



# BORSTKANKERSCREENING

B. GARMYN, F. GOVAERTS, L. PEREMANS, M. VAN GOETHEM,  
G. VAN HAL, E. VAN LIMBERGEN, T. WIEBREN



# BORSTKANKERSCREENING

BART GARMYN, FRANS GOVAERTS, LIEVE PEREMANS,  
MIREILLE VAN GOETHEM, GUIDO VAN HAL, ERIC VAN LIMBERGEN,  
WIEBREN TJALMA

Gevalideerd door CEBAM in maart 2016

# INHOUD

Inleiding .....	1
Opzet van de richtlijn .....	1
Definities en begrippen .....	1
Klinische vragen .....	3
<b>Deel 1: Risicoprofiel</b> .....	<b>4</b>
Wanneer stel ik een risicoprofiel op voor mijn patiënt? .....	4
Hoe stel ik een risicoprofiel op voor mijn patiënt? .....	5
Hoe communiceer ik met mijn patiënt over haar risicoprofiel? .....	6
Wie moet ik doorverwijzen naar een genetisch centrum? .....	7
Hoe moet ik genetische testen aanpakken? .....	9
<b>Deel 2: Verwijzing</b> .....	<b>10</b>
Welke vrouwen zonder verhoogd familiaal risico doorverwijzen voor screening? .....	10
Welke vrouwen met matig verhoogd familiaal risico doorverwijzen voor screening? .....	15
<b>Deel 3: Geïnformeerde keuze</b> .....	<b>18</b>
Wanneer en hoe de voor- en nadelen van screening bespreken? .....	18
Met welke voordelen rekening houden bij het aanbevelen van borstkankerscreening? .....	18
Met welke nadelen rekening houden bij het aanbevelen van borstkankerscreening? .....	19
<b>Kernboodschappen</b> .....	<b>26</b>
<b>Randvoorwaarden</b> .....	<b>30</b>
<b>Researchagenda</b> .....	<b>30</b>
<b>Totstandkoming</b> .....	<b>30</b>
<b>Noten</b> .....	<b>36</b>
<b>Bijlage 1: Organisatie bevolkingsonderzoek</b> .....	<b>44</b>
<b>Bijlage 2: Risicofactoren borstkanker</b> .....	<b>60</b>
<b>Bijlage 3: Aanbevelingen opvolging bij hoog familiaal risico</b> .....	<b>65</b>
<b>Bijlage 4: Aanbevelingen van het Federaal Kenniscentrum</b> .....	<b>67</b>
<b>Bijlage 5: Aanbevelingen Nice-richtlijn voor genetische centra</b> .....	<b>68</b>



## OMSCHRIJVING

**Garmyn B, Govaerts F, Peremans L, Van Goethem M, Van Hal G, Van Limbergen E, Tjalma W. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Borstkankerscreening. Antwerpen: Domus Medica; 2016.**

## AUTEURS

(alfabetische volgorde) Bart Garmyn, Frans Govaerts, Lieve Peremans, Mireille Van Goethem, Guido Van Hal, Eric Van Limbergen & Wiebren Tjalma

Met medewerking van Elissah Hendrickx & Ineke Meul

Afbeelding omslag: Martinan/Bigstockphoto.com

**Inbreng van de patiënt en afweging door de huisarts** Richtlijnen voor goede medische praktijkvoering zijn zowel richtinggevend als ondersteunend en bieden een houvast bij het nemen van diagnostische of therapeutische beslissingen in de huisartsengeneeskunde. Zij vatten voor de huisarts samen wat voor de gemiddelde patiënt wetenschappelijk gezien het beste beleid is. Daarnaast is er de context van de patiënt, die een gelijkwaardige partner is bij het nemen van beslissingen. Daarom verheldert de huisarts de vraag van de patiënt door een gepaste communicatie en geeft informatie over alle aspecten van de mogelijke beleidsopties. Het kan dus voorkomen dat huisarts en patiënt samen verantwoord en beredeneerd een andere beste keuze maken. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijnen aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld.

**Disclaimer** Het opstellen van dit document is een werk van lange adem geweest waaraan de uiterste zorg is besteed. Desondanks kan Domus Medica u geen perfect resultaat garanderen, en is Domus Medica, behalve in geval van bedrog of opzettelijke fout, niet (mede)aansprakelijk voor eventuele onvolledigheden of onjuistheden, noch voor eventuele schade, overlast of ongemakken van welke aard dan ook die het gevolg zouden zijn van het gebruik, op welke wijze dan ook, van dit document. Domus Medica is evenmin (mede)aansprakelijk voor op dit document en/of de daarin opgenomen informatie gebaseerde beslissingen, handelingen of nalatigheden. Dit document heeft enkel een informatieve waarde. Aan de inhoud ervan kunnen bijgevolg op geen enkele wijze rechten of plichten ontleend worden. Dit document mag evenmin worden gezien als een vervanging van een professioneel oordeel door iemand met de daartoe vereiste kwalificaties, kennis en bekwaamheid. Incorrecte gegevens of tekortkomingen geven geen recht op een financiële compensatie.

De vermelding van bepaalde rechtspersonen of producten betekent geenszins dat deze worden aanbevolen boven andere gelijkaardige bedrijven of producten. Indien verwezen wordt naar informatie verspreid door een derde, is Domus Medica niet aansprakelijk voor de informatie verspreid door deze derde. De volledige inhoud van dit document wordt beheerst door het Belgische recht en kan enkel aan de bevoegdheid van de Belgische rechtbanken worden onderworpen.

## INLEIDING

Borstkanker (ICD-10-code C50) is in België en Vlaanderen de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen. België heeft in Europa één van de hoogste incidentiecijfers voor borstkanker bij vrouwen, met een incidentie van 106,2 per 100 000 persoonsjaren.<sup>1</sup>

Naar schatting 5 tot 10% van de borstkankers is geassocieerd met erfelijke voorbeschiktheid vanwege mutaties in autosomale dominante genen zoals BRCA1, BRCA2, TP53 en STK11/LKB1. De prevalentie van dergelijke mutaties in de algemene bevolking wordt geschat op 1 op 1000. Een andere 15 tot 20% van de borstkankers treedt op bij vrouwen met een familiegeschiedenis van borstkanker, echter zonder dat voornoemde mutaties aanwezig zijn. Deze kankers zijn wellicht toe te schrijven aan een combinatie van andere genetische factoren in combinatie met omgevingsfactoren.

Vrouwen met familiale antecedenten van borstkanker en/of die drager zijn van een genmutatie, hebben een verhoogd risico op borstkanker. Op basis van een familiale anamnese kan het risico worden bepaald voor de individuele vrouw. Het familiaal voorkomen van borstkanker is op dit ogenblik het enige risico dat in de eerste lijn aanleiding geeft om eventueel met screening te starten vóór de leeftijd van 50 jaar met individueel aangepaste frequentie en onderzoeken.

## OPZET VAN DE RICHTLIJN

De Vlaamse Overheid organiseert een bevolkingsonderzoek in de leeftijdsgroep van 50 tot 69 jaar, maar vele vrouwen vragen de huisarts om reeds op jongere leeftijd gescreend te worden.

In deze richtlijn worden aanbevelingen gegeven welke vrouwen hiervoor in aanmerking komen. Ook de voor- en nadelen van participatie aan het bevolkingsonderzoek worden besproken zodat de huisarts correct op vragen van zijn vrouwelijke patiënt kan antwoorden. Deze richtlijn is geschreven voor huisartsen en gynaecologen.

De populatie omvat vrouwen zonder klachten of medische symptomen die kunnen wijzen op borstkanker. Bedoeling is dat de huisarts of gynaecoloog borstkankerscreening op maat kan aanbieden met inschatting van het genetisch en familiaal risico.

Vrouwen met een hoog risico worden doorverwezen voor genetische counseling.<sup>2</sup> Vrouwen met een matig verhoogd risico krijgen advies over de voor- en nadelen van screening zodat een geïnformeerde keuze kan worden gemaakt.<sup>3</sup>

## DEFINITIE EN BEGRIPPEN

### **Vrouwen met een hoog risico**

Dit zijn vrouwen met een lifetime risico op het ontwikkelen van borstkanker van minstens 30%.

### **Vrouwen met een matig verhoogd risico**

Vrouwen met een lifetime risico op het ontwikkelen van borstkanker van minstens 17%, maar minder dan 30%.

### **Primaire preventie**

Primaire preventie is gericht op het voorkomen van of interfereren met een aantal oorzakelijke factoren.<sup>4</sup> Het vermijden van risicofactoren kan helpen om bepaalde vormen van kanker

te voorkomen. Gezondheidsbevordering is gericht op het beïnvloeden van leeftijdsgebonden risicofactoren.

In de meeste gevallen kan geen specifieke oorzaak worden aangetoond bij vrouwen met borstkanker, maar leefstijl is vermoedelijk een beïnvloedbare risicofactor om borstkanker te ontwikkelen. Meerdere onderzoeken spreken over mogelijke verbanden tussen het risico op borstkanker en een voeding rijk aan verzadigde vetten, gewichtstoename na de menopauze, een overmatig verbruik van alcoholische dranken en/of een gebrek aan fysieke activiteit. Preventief wordt aangeraden, onder andere in de 'Europese Code tegen Kanker' om het verbruik van alcoholische dranken sterk te beperken (maximaal 1 glas per dag), een meer evenwichtig voedingspatroon aan te nemen, overtollige kilo's te vermijden en fysiek actief te zijn. Deze maatregelen zijn alleszins gunstig voor het behoud van een goede gezondheid. Het is op dit ogenblik echter nog niet duidelijk in welke mate bovenstaande levensstijlinterventies tot een eventuele reductie van de incidentie van borstkanker zouden kunnen leiden. Bepaalde risicofactoren voor borstkanker, zoals genetische voorbeschiktheid, kunnen niet beïnvloed worden.<sup>5</sup> Men kan van de patiënte een risicoprofiel opstellen. Ook vrouwen met zeer dens borstweefsel (BIRADS4) kunnen tot de categorie met een matig verhoogd risico gerekend worden.<sup>6,7</sup> Risicofactoren zoals het gebruik van hormonen en de blootstelling aan straling bij medische beeldvorming zijn medisch geïnduceerd en hier is het belangrijk dat arts en patiënt de voor- en nadelen tegenover elkaar afwegen.<sup>8</sup>

### Secundaire preventie via screening

Het doel van secundaire preventie via screening is het opsporen van de aandoening vóór-aleer klinische symptomen ontstaan, waardoor de kans op een succesvolle behandeling stijgt.

### Case finding

Methode waarbij de arts, op individuele wijze en niet systematisch, een aantal patiënten doorverwijst voor een onderzoek naar een belangrijke aandoening, waar de patiënt op dat moment niet voor komt en/of geen klachten van heeft.

### Bevolkingsonderzoek

Indien screeningsonderzoek georganiseerd verloopt voor de volledige of gedeeltelijke populatie, spreekt men van bevolkingsonderzoek. In dit geval zijn er kwaliteitscontroles op de verschillende stappen in het proces en wordt een hoge participatie van de doelgroep nagestreefd (zie bijlage 1). Een screeningsmammografie verschilt dus duidelijk van een diagnostische mammografie.

Het bevolkingsonderzoek naar borstkanker door middel van een mammografie heeft tot doel de morbiditeit en mortaliteit door borstkanker te verminderen.

Aan goed georganiseerd bevolkingsonderzoek worden een aantal eisen gesteld, waarbij verwezen wordt naar de criteria van Wilson & Jungner: het betreft een belangrijk gezondheidsprobleem; het natuurlijk verloop van de ziekte moet bekend zijn; er bestaat een goede en kwaliteitsvolle test voor screening die goed hanteerbaar en reproduceerbaar is, die een voldoende hoge gevoeligheid en specificiteit en een hoge voorspellende waarde heeft; de test moet aanvaardbaar zijn voor de doelpopulatie; de kosten verbonden aan de screening



moeten aanvaardbaar zijn; en er bestaat een efficiënte behandeling die toegankelijk is voor de gescreende bevolking.<sup>9</sup>

### **Screeningsmammografie**

Een screeningsmammografie heeft tot doel kwaadaardige letsels of aandoeningen te vinden op een moment waarop genezing nog mogelijk is. Dit gebeurt bij een populatie asymptomatische vrouwen zonder specifieke indicatie voor een borstonderzoek. Hierbij wordt om de twee jaar gebruikgemaakt van twee mammografische opnamen (mediolatero-oblique opname en craniocaudale opname).

De screeningsmammografie moet voldoen aan de kwaliteitskenmerken van een screening en kan enkel door een erkende mammografische eenheid worden uitgevoerd (*zie bijlage 1*). De noodzakelijke kwaliteitscontrole gebeurt enkel systematisch in het kader van het bevolkingsonderzoek. Het bevolkingsonderzoek maakt het mogelijk om deelnemende vrouwen in twee groepen in te delen: een groep bij wie verder diagnostisch onderzoek aangewezen is (afwijkend screeningsresultaat) en een groep bij wie dit niet het geval is (niet-afwijkend screeningsresultaat).

### **Diagnostische mammografie**

Een diagnostische mammografie wordt gebruikt bij vrouwen met klinische symptomen van borstkanker of bij de oppuntstelling van een eerder gediagnosticeerd of behandeld letsel, bijvoorbeeld de oppuntstelling van een afwijkende screeningsmammografie. Bij een diagnostisch onderzoek worden bijkomende opnames gemaakt en worden vaak verdere diagnostische hulpmiddelen gebruikt zoals een echografie, magnetische resonantietomografie (MRT) en meer invasieve diagnosemiddelen.

Een radiologische dienst behoeft geen speciale erkenning voor het uitvoeren van een diagnostische mammografie en de eenheid moet niet beantwoorden aan de kwaliteitskenmerken van screening.<sup>10</sup> Een diagnostische mammografie kan dus per definitie niet als screeningsmammografie aangewend worden.

## **KLINISCHE VRAGEN**

- Wanneer stel ik een risicoprofiel op voor mijn patiënt?
- Hoe communiceer ik met mijn patiënt over haar risicoprofiel?
- Wie moet ik doorverwijzen naar een genetisch centrum?
- Hoe moet ik genetische testen aanpakken?
- Welke vrouwen zonder verhoogd familiaal risico doorverwijzen?
- Welke vrouwen met matig verhoogd familiaal risico doorverwijzen?
- Wanneer en hoe de voor- en nadelen bespreken van de screening?
- Met welke voordelen rekening houden bij het aanbevelen van borstkankerscreening?
- Met welke nadelen rekening houden bij het aanbevelen van borstkankerscreening?

## DEEL 1: RISICOPROFIEL

### Wanneer stel ik een risicoprofiel op voor mijn patiënt?

---

#### Aanbeveling

- Verricht een uitgebreide familieanamnese naar borstkanker (*Grade 1C*):
    - wanneer een vrouw zonder voorgeschiedenis van borstkanker zich aanmeldt op de eerste lijn met borstklachten;
    - wanneer zij zich zorgen maakt over borstkanker bij familieleden.
  - Maak op basis van de anamnese een classificatie van het risico op borstkanker en biedt aangepaste preventie aan (*Grade 1C*).
  - Overweeg een uitgebreide anamnese bij (*Grade 2C*):
    - vrouwen ouder dan 35 jaar die orale contraceptiva gebruiken en
    - vrouwen bij wie langdurig gebruik van hormonale substitutietherapie overwogen wordt.
  - Artsen moeten een antwoord kunnen bieden op de ongerustheid van personen met betrekking tot het risico op familiale borstkanker, maar moeten niet zelf actief vrouwen gaan identificeren met een familiegeschiedenis van borstkanker (*Grade 2 C*).
- 

#### Toelichting

De exacte oorzaken van borstkanker blijven onduidelijk. Er zijn echter schattingen dat tot 27% van de vrouwen een erfelijke predispositie zou hebben voor borstkanker.<sup>11</sup>

De familiegeschiedenis is één van de sterkste risicofactoren voor het ontwikkelen van borstkanker.<sup>12</sup> Een vrouw uit de algemene bevolking heeft op de leeftijd van 70 jaar een risico van 3% om de volgende 10 jaar borstkanker te ontwikkelen. Een vrouw met een BRCA1-mutatie heeft op de leeftijd van 30 jaar reeds een risico van 15% om de volgende 10 jaar borstkanker te ontwikkelen.<sup>13</sup> Hoewel de meerderheid van borstkankers optreden bij vrouwen zonder duidelijke familiegeschiedenis, zal 6 tot 19% van de vrouwen met borstkanker wel een duidelijke familiegeschiedenis hebben. Deze clustering van borstkanker in één familie kan het gevolg zijn van toeval, van gemeenschappelijke risico's door levensstijl en/of omgeving of door verhoogde genetische vatbaarheid.

Een uitgebreide heranalyse van wereldwijde epidemiologische data heeft aangetoond dat de probabiteit dat vrouwen in meer ontwikkelde landen borstkanker ontwikkelen, toeneemt in verhouding met het aantal familieleden in de eerste graad die getroffen werden door de ziekte.<sup>14</sup> De probabiteit voor een vrouw van 20 jaar om borstkanker te ontwikkelen vóór de leeftijd van 80 jaar is 7,8% indien er geen familieleden zijn in de eerste graad met borstkanker. De propabiteit stijgt tot 13,3% indien één familielid in de eerste graad de ziekte ontwikkelt en tot 21,1% indien twee familieleden in de eerste graad de ziekte ontwikkelen. Het risico neemt ook toe naarmate het getroffen familielid de ziekte ontwikkelt op jongere leeftijd. Zo heeft een vrouw wiens zus borstkanker ontwikkelt op een leeftijd tussen 30 en 39 jaar, een cumulatief risico van 10% om zelf de ziekte te krijgen voor de leeftijd van 65 jaar. Dit risico is maar 5%, dicht bij het normale populatierisico, als de borstkanker bij de zus wordt gediagnosticeerd in de leeftijdsgroep 50-54 jaar.<sup>15</sup>

Wetenschappers gaan ervan uit dat slechts 5 tot 10% van de borstkankers geassocieerd is aan erfelijke voorbeschiktheid vanwege mutaties in autosomale dominante genen zoals

BRCA1, BRCA2, TP53, STK11/LKB1. De prevalentie van dergelijke mutaties in de algemene bevolking wordt geschat op 1 op 1000.<sup>16</sup>

Het risico op het ontstaan van borstkanker voor dragers van een mutatie in BRCA1 wordt geschat op 60 tot 80% tegen de leeftijd van 70 jaar. Het risico voor dragers van een mutatie in BRCA2 ligt iets lager. In de meeste gevallen is het onwaarschijnlijk dat een familiegeschiedenis van borstkanker te wijten is aan een van de gekende mutaties.

15 tot 20% van de borstkankers treedt op bij vrouwen met een familiegeschiedenis van borstkanker, echter zonder dat voornoemde mutaties aanwezig zijn. Deze kankers zijn wellicht toe te schrijven aan een combinatie van andere genetische factoren, 'lower risk genes', in combinatie met omgevingsfactoren.

We begrijpen nog niet volledig de rol van de andere 'lower risk genes' die waarschijnlijk verantwoordelijk zijn voor een groter absoluut aantal borstkankers. In afwezigheid van goede epidemiologische data over dit soort genen is het gebruik van bestaande algoritmes om risico's te berekenen de meest geldige methode om de mogelijkheid in te schatten dat dergelijke genen een rol kunnen spelen in de ontstaansgeschiedenis van borstkanker.

Screeningsonderzoeken buiten het bevolkingsonderzoek worden niet aanbevolen op basis van risicofactoren zoals dens borstweefsel (BIRADS3), obesitas, alcoholgebruik, hormonale substitutietherapie, vroege menarche, nullipariteit, hormonale contraceptie of andere exogene hormonen (bijvoorbeeld diethylstilbestrol of DES). In de praktijk zijn deze risicofactoren enkel te gebruiken binnen een geïntegreerd risicomodel omdat hun invloed op het risico op borstkanker slechts beperkt is (*zie bijlage 2*).

Berichten in de media geven vaak de indruk dat een veel groter aantal borstkankers verbonden zijn aan genetische erfelijke factoren. Omdat borstkanker erg veel voorkomt, is het moeilijk voor een individuele vrouw om uit te maken of het voorkomen van een geval van borstkanker in de familie betekent dat zij zelf ook een verhoogd risico loopt. De confrontatie met borstkanker in de familie induceert de vraag naar vroegtijdige screening bij de vrouwelijke familieleden. De huisarts wordt hiermee regelmatig geconfronteerd.

Er is weinig of geen onderzoek gedaan in hoeverre deze vraag verantwoordelijk is voor de opportunistische screening bij vrouwen tussen 40 en 50 jaar.

### **Basis voor de aanbeveling.**

Deze kernboodschappen zijn overgenomen van de NICE-richtlijn.<sup>17</sup>

## **Hoe stel ik een risicoprofiel op voor mijn patiënt?**

---

### **Aanbeveling**

- Verricht een familiale anamnese van eerste- en tweedegraadsfamilieleden langs moeders- en vaderskant (*Grade 1C*).
  - De **eerste graad** omvat moeder, vader, broer, zus, zoon en dochter. De **tweede graad** bestaat uit grootvaders, grootmoeders, kleinkinderen, ooms, tantes, nichten, neven, halfbroers en halfzussen. Andere familieleden zoals overgrootouders, achterkleinkinderen, achterneven en nichten, grootooms en tantes behoren tot de **derde graad** en zijn niet relevant voor dergelijke familiale anamnese.
-

### Toelichting

Vrouwen met een bewezen mutatie in genen BRCA1, BRCA2, TP53, STK11/LKB1 hebben een levenslang risico op borstkanker van 60 tot 80%. Ongeveer 1 op 1000 vrouwen is drager van een gekende mutatie. Vijf op duizend vrouwen komen in aanmerking voor genetische screening. Naar schatting worden in Vlaanderen elk jaar ongeveer 200 vrouwen geboren die in aanmerking komen voor genetische screening. In de leeftijdsgroep tussen 40 en 50 jaar (populatie ongeveer 400 000 vrouwen) zitten op dit ogenblik een 2000-tal vrouwen die op basis van familiale anamnese als een 'hoogrisicogroep' kunnen worden beschouwd. Ongeveer 400 van deze vrouwen zijn ook daadwerkelijk drager van dit soort gen.

Om de juiste beslissing te kunnen nemen over correcte doorverwijzing moet de arts trachten zo accuraat mogelijke informatie te verzamelen over:

- de leeftijd van diagnose van kankers bij familieleden,
- het bestaan van multipele kankers en/of bilaterale letsels,
- Joodse achtergrond.

Om de meest accurate informatie te krijgen, is het nuttig mensen te vragen om de familiegeschiedenis te bespreken samen met de familieleden.<sup>18</sup>

### Basis voor de aanbeveling

Deze kernboodschappen zijn overgenomen van de aanbevelingen van de NICE-richtlijn.<sup>19</sup>

## Hoe communiceer ik met mijn patiënt over haar risicoprofiel?

---

### Aanbeveling

- Informeer vrouwen die informatie wensen over hun familiaal risico, over hun persoonlijk risico op borstkanker op basis van de familiale anamnese maar ook over de onzekerheden bij deze risicobepaling (*Grade 2C*).
  - Artsen kunnen gebruikmaken van het algoritme vermeld in de toelichting (*GPP*).
  - Geef standaard geschreven informatie over het familiaal risico aan vrouwen die niet beantwoorden aan criteria voor doorverwijzing naar een genetisch centrum. Deze vrouwen moeten vanaf 50 jaar worden doorverwezen naar het standaard bevolkingsonderzoek (*Grade 2C*).
  - Vrouwen die verwezen worden naar een genetisch centrum, zouden daar een schriftelijke samenvatting van de consultatie moeten krijgen waarin hun persoonlijke informatie over het risico wordt vermeld. Bij dergelijke risicocalculatie wordt de informatie best op verschillende manieren voorgesteld (bijvoorbeeld zowel een numerieke waarde als een kwalitatieve beoordeling van het risico) (*Grade 2C*).
- 

### Toelichting

Vrouwen zonder persoonlijke voorgeschiedenis van borstkanker die beantwoorden aan de criteria om verwezen te worden naar een gespecialiseerd genetisch centrum, moeten het aanbod krijgen om verwezen te worden, rekening houdend met hun risico en persoonlijke keuze. Vrouwen die een genetisch centrum bezoeken, moeten op voorhand gestandaardiseerde informatie krijgen over het proces van genetische counseling. Het is ook belangrijk dat ze weten welke informatie ze moeten verzamelen alvorens de counseling kan plaatsvinden. Er wordt ook best educatief materiaal meegegeven over erfelijke borstkanker en genetische testen.

## Basis voor de aanbeveling

Deze kernboodschappen zijn gebaseerd op de aanbevelingen van de NICE-richtlijn.<sup>19</sup>

## Wie moet ik doorverwijzen naar een genetisch centrum?

---

### Aanbeveling

- Verwijs vrouwen zonder persoonlijke voorgeschiedenis van borstkanker NIET door voor verdere genetische testen als de familiale anamnese *slechts één eerstegraads- of één tweedegraadsverwante* heeft aangetoond met een gediagnosticeerde borstkanker op een leeftijd van 40 jaar of ouder (*Grade 1C*).
  - Verwijs vrouwen door naar een genetisch centrum, indien er *minstens één eerste- of tweedegraadsverwante* is met borstkanker en *één van de volgende voorwaarden* is vervuld (*Grade 1C*):
    - bilaterale borstkanker bij een eerste- of tweedegraadsverwante,
    - borstkanker bij een mannelijke eerste- of tweedegraadsverwante,
    - ovariumkanker bij een eerste- of tweedegraadsverwante,
    - Joodse achtergrond (Ashkenazi),
    - sarcoma bij een eerste- of tweedegraadsverwante jonger dan 45 jaar,
    - glioma of bijnierschorscarinoma bij kinderen,
    - gecompliceerde patronen van multipele carcinomata op jonge leeftijd,
    - geschiedenis van borstkanker langs vaderskant (twee of meer verwanten langs vaderskant).
  - Verwijs vrouwen zonder persoonlijke voorgeschiedenis van borstkanker voor verdere opvolging die beantwoorden aan *volgende criteria (Grade 1C)*:
    - één eerstegraads vrouwelijk familielid met gediagnosticeerde borstkanker op een leeftijd jonger dan 40 jaar;
    - één eerstegraads mannelijk familielid met gediagnosticeerde borstkanker op elke leeftijd;
    - één eerstegraads vrouwelijk familielid met bilaterale borstkanker waarbij de eerste tumor gediagnosticeerd werd op een leeftijd jonger dan 50 jaar;
    - twee eerstegraadsverwanten of één eerstegraads- en één tweedegraadsverwante gediagnosticeerd met borstkanker op elke leeftijd;
    - één eerste- of tweedegraadsverwante met borstkanker op elke leeftijd en één eerste- of tweedegraadsverwante met ovariumkanker op elke leeftijd en minstens één van de verwanten is een eerstegraadsverwante;
    - drie eerste- of tweedegraadsverwanten met gediagnosticeerde borstkanker op elke leeftijd.
- 

### Toelichting

Op basis van een familiale anamnese kan het risico worden bepaald voor de individuele vrouw. De risicoanalyse die wordt voorgesteld, selecteert door gerichte vragen naar leeftijd en familiale antecedenten van borstkanker, de doelgroep die eventueel in aanmerking komt voor genetische counseling.

Vrouwen met een hoog risico worden opgevolgd in samenwerking met de derde lijn in een centrum dat gespecialiseerd is in genetische counseling. Dit zijn vrouwen met een tienjaarsrisico op borstkanker groter dan 8% in de leeftijdsgroep tussen 40 en 50 jaar en een levenslang risico op borstkanker van meer dan 30%. De vrouwen in deze groep hebben

ook meer dan 20% kans om te behoren tot een familie met dragers van een genetische fout (type BRCA1, BRCA2 of TP53).

Indien er een **hoog** risico aanwezig is (meer dan 20% kans dat de familie drager is van een genetische fout), wordt er doorverwezen naar een erkend centrum voor genetische counseling. Bij gerichte anamnese zullen 5 op 1000 vrouwen worden doorverwezen. De erkende genetische centra kunnen gebruikmaken van gevalideerde modellen (type Gail of Tiner-Cuzick) om na te gaan welke vrouwen eventueel gebaat zijn bij genetische screening. Andere modellen die ook rekening houden met de densiteit van het borstweefsel (bijvoorbeeld Tice-model), zijn nog onvoldoende gevalideerd (zie *bijlage 3*).

Als het risico **matig verhoogd** is (hoger dan 8% en lager dan 20% kans dat de vrouw drager is van een genetische fout, lifetime risico op ontwikkelen borstkanker hoger dan 17% maar lager dan 30%), wordt de vrouw niet doorverwezen voor genetische counseling. Indien de vrouw tussen 40 en 50 jaar is, wordt ook het advies gegeven dat het wetenschappelijk niet vaststaat wat het eventuele nut is van screening voor deze leeftijdsgroep. Indien de vrouw met een matig verhoogd risico een geïnformeerde keuze maakt voor screening, wordt aangeraden om haar vanaf 40 jaar jaarlijks te screenen met een screeningsmammografie. Vanaf 50 jaar kan zij aansluiten bij het gewone bevolkingsonderzoek. Bij gerichte anamnese zullen 9 op 100 vrouwen worden herkend als een vrouw met een matig verhoogd risico.

Als het risico **normaal** is (minder dan 8% kans dat de familie drager is van een genetische fout), wordt de vrouw evenmin doorverwezen voor genetische counseling. Er wordt in dit geval advies gegeven te participeren aan het normale bevolkingsonderzoek. Bij gerichte anamnese zullen meer dan 9 vrouwen op 10 geïdentificeerd worden als een vrouw met een 'normaal' risico.

### **Basis voor de aanbeveling**

Bovenvermelde aanbevelingen zijn via ADAPT-procedure overgenomen uit de NICE-richtlijn van 2013. Het gebruik van familiale anamnese als basis voor risico-inschatting wordt eveneens aangeraden in een rapport van het Federaal Kenniscentrum.<sup>20</sup> Dit rapport is grotendeels gebaseerd op dezelfde NICE-richtlijn uit 2004 met een update in 2006.<sup>21</sup> Deze NICE-richtlijnen baseren hun risicoclassificatie op data van Claus en medewerkers<sup>22</sup>, alsook op het werk van de Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer study<sup>23</sup>, waar een meta-analyse werd uitgevoerd gebaseerd op data van 52 epidemiologische studies. Deze data werden gebruikt om verschillende niveaus van bewijskracht in deze richtlijnen te bepalen. In onze richtlijn werden de data aangepast aan de nieuwe update van de NICE-richtlijn in 2013.<sup>24</sup>

In het rapport van het Federaal Kenniscentrum 172 A kan ook een handig schema gevonden worden dat een samenvatting geeft van de voorgestelde procedure (zie *bijlage 4*).<sup>25</sup> De waarde van familiale anamnese wordt besproken in de NICE-richtlijn.<sup>26</sup>

Indien alle artsen zich zouden houden aan dit algoritme en enkel vrouwen zouden screenen vóór 50 jaar die een 'matig verhoogd risico' lopen, is dit een duidelijke verbetering van de

huidige situatie. Eén van de argumenten om niet te screenen vóór de leeftijd van 50 jaar, is immers de geringe positieve predictieve waarde (PPW) van screeningsmammografie in de leeftijdsgroep 40-50 jaar. De PPW is echter gecorreleerd aan de prevalentie van de aandoening in de gescreende populatie. Een subgroep met een hoger a-prioririsico heeft een hogere prevalentie van de aandoening in vergelijking met de volledige bevolking. Binnen deze subgroep zal dus ook de PPW van screeningsmammografie hoger zijn, waardoor er meer argumenten zijn om toch te screenen. Er is in deze leeftijdsgroep immers ook een bewezen oorzaaksspecifieke mortaliteitsreductie van 15%.

## Hoe moet ik genetische testen aanpakken?

---

### Aanbeveling

- Verwijs vrouwen die in aanmerking komen voor een genetische screening naar een gespecialiseerd centrum voor genetische counseling. In dit centrum dient vóór de screening een evaluatie te gebeuren door het berekenen van de waarschijnlijkheid dat zij draagster zijn van een genmutatie (*Grade 1C*).
- 

### Toelichting

Door het groeiend inzicht in de rol van erfelijke genmutaties bij familiale borstkankers ontstond de mogelijkheid om via genetische testen meer informatie te verkrijgen over de kans om borstkanker te ontwikkelen. Dit opende de weg naar doelgerichte risico-inschatting en aangepaste preventiestrategieën. Door dit aanbod groeit de vraag naar informatie bij vrouwen met een familiale voorgeschiedenis van borstkanker. Een familiale voorgeschiedenis voor borstkanker zal voor de individuele vrouw implicaties hebben op verschillende niveaus.

Individuele vrouwen willen misschien de significantie kennen van de familiale kankers voor hun persoonlijk risico en de discussie openen over de maatregelen die ze kunnen nemen om dit risico te reduceren. Niet alle vrouwen in de familie zullen echter psychologisch dezelfde bereidheid hebben om meer informatie te krijgen.<sup>27</sup> Het verzamelen van alle informatie om de familiestamboom te vervolledigen, kan een stressvolle bezigheid zijn omdat men verplicht is om familieleden te contacteren waarmee het contact om één of andere reden reeds jaren is verbroken. Het opvragen van medische informatie kan ook pijnlijke discussies opleveren en oude wonden openen. Belangrijke levensbeslissingen zoals partnerkeuze en het zelf krijgen van kinderen kunnen worden beïnvloed door het testresultaat. Moeders met een genmutatie kunnen een schuldcomplex krijgen over het doorgeven van het gen aan een volgende generatie. Om al deze redenen is psychologische begeleiding noodzakelijk door een gespecialiseerd team alvorens wordt overgegaan tot effectieve genetische testen. Dergelijke begeleiding is ook noodzakelijk voor de opvang van emoties bij het verkrijgen van het testresultaat.

### Basis voor de aanbeveling

Deze kernboodschappen zijn overgenomen uit de NICE-richtlijn.<sup>28</sup> Hierin worden ook enkele aanbevelingen geformuleerd voor genetische centra (*zie bijlage 5*).

## DEEL 2: VERWIJZING

### Welke vrouwen zonder verhoogd familiaal risico doorverwijzen voor screening?

---

#### Aanbeveling

- Verwijs vrouwen in de leeftijdsgroep 40-49 jaar niet routinematig voor mammografische screening (*Grade 1B*).
  - Verwijs vrouwen in de leeftijdsgroep 50-69 jaar tweemaal per jaar voor een routinematige mammografische screening in het kader van het Vlaamse bevolkingsonderzoek (*Grade 1B*).
  - Verwijs vrouwen in de leeftijdsgroep 70-74 jaar enkel voor een tweemaal per jaar routinematige screening met mammografie op voorwaarde dat de vrouw in een goede algemene gezondheid verkeert (*Grade 1B*).
- 

#### Toelichting

Vanaf de leeftijd van 40 jaar zijn de risico's door bestraling geringer dan de potentiële baten van het onderzoek zelf. De oorzaaksspecifieke mortaliteitsreductie door mammografische screening is ook aangetoond in RCT's bij vrouwen tussen 40 en 49 jaar (relatieve risicoreductie is 15%), maar het effect is kleiner dan in de leeftijdsgroep tussen 50 en 69 jaar. De absolute risicoreductie is zeer gering door de lage incidentie. Het risico op overdiagnose en op de gevolgen van vals-positieve resultaten is in deze leeftijdsgroep veel groter. Daarom moet de keuze voor het onderzoek berusten op een individuele risico-batenanalyse én rekening houden met de voorkeuren van de vrouw. In de leeftijdsgroep 50-69 jaar leidt screening met mammografie tot een relatieve sterftereductie van méér dan 15%. In deze leeftijdsgroep is de verhouding tussen risico's en baten het best.

Bij de meerderheid van de personen die zich laat screenen, stelt men echter geen borstkanker vast, wat betekent dat deze deelnemers geen direct persoonlijk gezondheidsvoordeel van deelname aan het bevolkingsonderzoek zullen hebben.

De bijdrage van mammografische screening aan de vermindering van borstkankersterfte is de afgelopen jaren het onderwerp van veel discussie geweest en roept controverses op. Met een kwaliteitsvol borstkankeropsporingsprogramma is op bevolkingsniveau een vermindering van de sterfte door borstkanker mogelijk van 25 tot 30%, aldus de KCE-studie uit 2005.<sup>29</sup>

Voor Vlaanderen kan dit betekenen dat jaarlijks 300 tot 400 vrouwen minder sterven aan borstkanker. Om dit voordeel te realiseren is een hoge deelname van de vrouwen uit de doelgroep vereist: bij een deelname van 70% zou de sterftedaling 28% bedragen en bij een deelname van 60% zou de daling kleiner zijn dan 20%.

Elke screeningsmammografie moet beantwoorden aan de Europese kwaliteitsvereisten en beoordeeld worden door twee onafhankelijke lezers. Bij verschillende interpretatie wordt de eindbeslissing genomen op basis van een derde lezing.

Interpretatie van mammografieën met behulp van computerdetectie is niet aanbevolen en kan niet de dubbele lectuur vervangen. Zowel analoge als digitale mammografie zijn aanbevolen technieken voor het vroegtijdig detecteren van borstkanker. Het gebruik van digitale mammografie kan voordelig zijn voor jonge vrouwen en vrouwen met dens borstweefsel. Het gebruik van echografie is niet aanbevolen in het bevolkingsonderzoek naar borstkanker,



omdat er slechts weinig extra borstkankers opgespoord worden en het aantal extra onderzoeken en vals-positieve resultaten te hoog is.

Op basis van de beschikbare gegevens is het eveneens niet aanbevolen om bij vrouwen met dens borstweefsel de echografie te gebruiken als screeningsonderzoek. Screening door middel van echografie bij vrouwen met zeer dens borstweefsel (BIRAD4) wordt niet aanbevolen buiten het kader van klinische studies.

In het kader van de geïnformeerde keuze en de daarbij horende beslissing om al dan niet te participeren aan het bevolkingsonderzoek naar kanker is ook het absolute risico van belang. Ongeacht of een vrouw gescreend wordt op of behandeld wordt voor borstkanker, blijft het risico bestaan dat ze overlijdt aan borstkanker. Het absolute risico meet het verschil tussen het risico zonder screening en het risico bij regelmatige screening. Het absolute risico verschilt per leeftijdscategorie en daalt met 0,13% voor vrouwen van 50 tot en met 69 jaar die gescreend worden.

Voor de leeftijdscategorie van 40-49-jarigen bedraagt de daling van het absolute risico slechts 0,05%, wat verklaart waarom bevolkingsonderzoek naar borstkanker voor deze leeftijdsgroep niet aanbevolen wordt, indien er geen verhoogd familiaal risico is. Het verwachte voordeel van borstkankerscreening voor deze leeftijdsgroep is onzeker en de schattingen gebaseerd op de literatuur en de Belgische gegevens doen uitschijnen dat de negatieve effecten aanzienlijk zijn.

Bijgevolg wordt ook in België en Vlaanderen een georganiseerde opsporing door middel van mammografie bij asymptomatische vrouwen tussen 40 tot 49 jaar, en die niet tot een groep met een verhoogd risico behoren, niet aanbevolen.<sup>30</sup>

Voor de 70-74-jarigen is het absolute risicoverschil het hoogst, namelijk 0,22%, maar de invloed van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker op de levenskwaliteit van deze vrouwen is onzeker (onvoldoende bewijskracht), en daarom wordt uitbreiding van de doelgroep voor het bevolkingsonderzoek naar borstkanker tot en met de 74-jarigen evenmin aanbevolen.<sup>31</sup> Het Federaal Kenniscentrum publiceerde een overzichtsdokument waar de data werden aangepast aan de Vlaamse en Waalse situatie.<sup>32</sup> Er zijn ook grafische overzichtstabellen beschikbaar.

### **Basis voor de aanbeveling**

De kernboodschappen zijn overgenomen uit volgende richtlijnen: US task force, Canadese guideline en de Duitse guideline.<sup>33</sup>

### **Informatie uit RCT's**

Uitnodiging voor mammografische screening leidt tot een oorzaaksspecifieke sterftedaling van 15 tot 20% (Cochrane meta-analyse van alle RCT's).<sup>34</sup>

Volgens een Cochrane-studie uit 2009 reduceert screenen op borstkanker met mammografie de borstkankerge relateerde mortaliteit met 16% bij vrouwen onder de 50 jaar, terwijl dit voor vrouwen ouder dan 50 jaar stijgt tot 23%. Het gaat hier om studies met 13 jaar follow-up.<sup>35</sup>

Een meer recente Cochrane-review vond na tien jaar echter geen effect van screening op de totale kankersterfte.<sup>36</sup>

### Observationeel onderzoek

Observationeel onderzoek in het Verenigd Koninkrijk toonde een relatieve vermindering van 20% van borstkankersterfte bij vrouwen die deelnemen aan het bevolkingsonderzoek naar borstkanker.<sup>37</sup>

Onderzoekers aan de universiteit van Oxford analyseerden sterfte vóór en na introductie van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker in 1988; zij vonden geen bewijs dat de sterftedaling constant groter was bij vrouwen in de leeftijdsgroepen die waren gescreend dan bij niet-gescreende vrouwen in dezelfde periode en concludeerden dat mammografische screening tot nu toe geen enkel effect gehad heeft op de borstkankersterfte op populatieniveau in Engeland.<sup>38</sup> Deze auteurs merkten ook op dat de onderzoeken die in het Marmot-rapport gebruikt werden, allemaal ten minste twee decennia geleden uitgevoerd werden en dat het effect van borstkankerscreening op daling van de sterfte vooral moet worden gezien in het licht van de verbeteringen in de behandeling van borstkanker en de technologische vooruitgang in de mammografische screening tijdens de afgelopen 20 jaren.<sup>39</sup>

Uit een recente studie van individuele gerandomiseerde trials en meta-analyses bleek dan weer dat er een statistisch significante vermindering is van de sterfte in alle leeftijdsgroepen die uitgenodigd werden voor het bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Onder de bevestigde sterfgevallen ten gevolge van invasieve borstkanker was 29% van de vrouwen gescreend (19% screeningsgedetecteerde en 10% intervalkankers), terwijl 71% behoorde tot de groep van niet-gescreende vrouwen (6% had de laatste screeningsmammografie langer dan twee jaar geleden gehad en 65% was nooit gescreend). In deze studie was de mediaanleeftijd bij de diagnose van dodelijke borstkanker 49 jaar tegenover 72 jaar bij sterfte die niet door borstkanker veroorzaakt was. Daarom wordt geconcludeerd dat initiatie van regelmatige borstkankerscreening vóór de leeftijd van 50 jaar aangemoedigd moet worden om de sterftevermindering en het aantal gewonnen levensjaren te maximaliseren.<sup>40</sup> Het debat over de leeftijdsgrenzen voor de uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek naar borstkanker, vanaf 50 jaar zoals internationaal aanbevolen of toch vroeger, blijft hierdoor geopend.

Met experimenteel onderzoek (gerandomiseerde screeningstrials) kan de ‘werkzaamheid’ (*efficacy*) van een bevolkingsonderzoek worden vastgesteld: wat kan het effect zijn onder gecontroleerde omstandigheden? Wanneer eenmaal in een land of regio een bevolkingsonderzoek is ingevoerd, is er geen controlegroep op basis van randomisatie meer beschikbaar voor experimenteel onderzoek. Dan moeten andere, observationele onderzoeksmethoden toegepast worden om na te gaan of het beoogde doel in de praktijk bereikt wordt en bekijft, en spreekt men van doeltreffendheid of effectiviteit (*effectiveness*).

De literatuur over de effectiviteit van bevolkingsonderzoek naar borstkanker is vaak contradictorisch. Sommige studies tonen een substantiële vermindering van borstkankersterfte, andere tonen slechts een minimaal effect. Hiervoor zijn er verschillende verklaringen.

Het screeningseffect wordt vaak afgemeten aan sterftecijfers uit de doodsoorzakenregistratie. Zulke sterftecijfers worden echter nog jarenlang gedomineerd door gevallen van borstkanker die zijn vastgesteld voordat de betrokken vrouwen voor het eerst een uitnodiging kregen voor het bevolkingsonderzoek. Dit ‘verdunt’ het eventuele screeningseffect.

Een andere verklaring is de duur van de observatieperiode. Dit kan worden toegelicht met resultaten van de Zweedse Two-County Trial, begonnen in 1977.<sup>41</sup> In deze Randomized controlled trial (RCT) die zeven jaar heeft geduurd, werden alle vrouwen bij wie borstkanker werd vastgesteld, tijdens de screeningsperiode drie decennia gevolgd. Zowel in de eerste evaluatie na tien jaar als in de tweede evaluatie na dertig jaar lag de mortaliteit ten gevolge van borstkanker bij vrouwen aan wie screening werd aangeboden, 30% lager dan in de controlegroep. De relatieve risicoreductie was dus stabiel.

Het absolute aantal vermeden sterfgevallen werd echter steeds groter. Dit is ook te verwachten omdat door verschil in groeisnelheid borstkanker ook nog na ruim tien jaar tot sterfgevallen kan leiden die via screening vermeden kunnen worden. Uiteindelijk was het aantal vermeden sterfgevallen na dertig jaar ruim twee keer zo groot als na een follow-up van tien jaar. De meeste gezondheidswinst doet zich voor na de eerste periode van tien jaar. Dit betekent dat de gezondheidswinst van screening pas op langere termijn volledig valt te bepalen.

Een derde verklaring voor de grote verschillen in resultaten van observationeel onderzoek is het bestaan van opportunistische screening. Bovendien zijn er reële kwaliteitsverschillen tussen screeningsprogramma's en worden er verschillende methoden van observationeel onderzoek toegepast, zoals trendanalyses en cohortonderzoek.

Een eerste stap in de evaluatie kan zijn het onderzoeken van veranderingen in borstkankersterfte die optreden na de invoering van bevolkingsonderzoek of het vergelijken van borstkankersterfte in gebieden met en gebieden zonder bevolkingsonderzoek. Deze benadering is betrekkelijk eenvoudig en wordt dan ook vaak toegepast. De resultaten zijn echter moeilijk te interpreteren. Zo toont een onderzoek naar borstkankersterfte tussen 1989 en 2006 in dertig Europese landen grote verschillen in trends, uiteenlopend van een daling van 45% in IJsland tot een stijging van 17% in Roemenië.<sup>42</sup> Ook tussen landen met bevolkingsonderzoek waren er opmerkelijke verschillen; in het Verenigd Koninkrijk was de daling ruim twee keer zo groot als in Finland en Zweden. Als naar de leeftijd gekeken wordt, was de daling het sterkst voor vrouwen onder de 50 jaar, ook in landen waar vrouwen van die leeftijd niet tot de doelgroep van het bevolkingsonderzoek behoren. De onderzoekers hadden een sterker dalende borstkankersterfte verwacht in landen met een grote screeningscapaciteit, zoals Frankrijk en Zweden. Zij concludeerden dat er gedetailleerdere gegevens nodig zijn dan landelijke sterftcijfers om een verband te leggen tussen bevolkingsonderzoek en een daling in borstkankersterfte.

Een Nederlands rapport heeft een overzicht gemaakt van alle bestaande trendstudies.<sup>43</sup> Ook een Brits rapport heeft een dergelijke oefening gemaakt.<sup>44</sup> Conclusie is dat de weinige trendstudies die voldoen aan minimumeisen, wijzen op een gunstig effect van screening op borstkankersterfte dat in grootte niet onder lijkt te doen voor dat van de oorspronkelijke screeningstrials.

Interessant voor Vlaanderen is een studie die trends vergeleek in drie paar vergelijkbaar geachte landen waarbij België en Nederland betrokken waren.<sup>45</sup> Net als in Nederland daalde in Vlaanderen de borstkankersterfte (alle leeftijden) met 25% van 1989 tot 2006, terwijl er in Vlaanderen pas in 2001 bevolkingsonderzoek kwam. De conclusie van de onderzoekers was dat bevol-

kingsonderzoek nauwelijks invloed heeft op borstkankersterfte. De vergelijkbaarheid van de gekozen landen wordt echter onvoldoende gedocumenteerd. Zo zijn er grote verschillen in de omvang van opportunistische screening en in de toepassing van hormonale suppletie therapie.<sup>46</sup> Al voorafgaand aan het bevolkingsonderzoek onderging jaarlijks 33% van de Vlaamse vrouwen een 'diagnostische' mammografie, bijna altijd vergezeld van echografie of andere diagnostiek.<sup>47</sup> De vergelijking blijft ook verder aan de oppervlakte. Van de voor Vlaanderen beschouwde periode (1989-2008) waren slechts vanaf 2005 leeftijdsspecifieke sterftcijfers beschikbaar, terwijl in Nederland de borstkankersterfte bij vrouwen tussen de 50 en 69 jaar nauwelijks daalde.<sup>48,49</sup>

Een alternatief voor trendanalyse van borstkankersterfte is de trend in de incidentie van borstkanker in een gevorderd ziektestadium. Voordelen van deze uitkomstmaat zijn dat een daling in de incidentie van gevorderde ziektestadia op een eerder tijdstip te verwachten is dan een daling in borstkankersterfte en dat er een sterk verband is tussen een gevorderd stadium en sterfte. Een ander voordeel is dat het stadium waarin de ziekte verkeert wanneer de diagnose 'borstkanker' wordt gesteld, onafhankelijk is van de therapie. Een nadeel is dat deze uitkomstmaat, net als sterftetrends, onderhevig is aan 'onderliggende' trends in de incidentie: als er los van screening sprake is van een stijgende incidentie, is er ook een stijging in de incidentie van gevorderde ziektestadia te verwachten.

De meest recente gegevens voor Vlaanderen kan men vinden in het jaarrapport van het Centrum voor Kankeropsporing.<sup>50</sup> Uit deze resultaten blijkt duidelijk dat het stadium bij door screening gedetecteerde kankers veel kleiner is dan de tumoren die geregistreerd worden in het kankerregister bij niet-deelnemers.

In het Nederlands rapport staat een overzicht van gegevens uit verschillende Europese landen.<sup>51</sup> In Nederland zelf daalde de incidentie van gevorderde borstkanker sinds het invoeren van het bevolkingsonderzoek met 12%.<sup>52</sup> Hierbij is geen rekening gehouden met de stijgende trend in het achtergrondrisico. Zo is er bij vrouwen onder de 50 jaar een geleidelijk stijgende incidentie van gevorderde borstkanker.<sup>53</sup> In Nederland is deze incidentie tussen 1989 en 2003 met 22% gestegen.

In een deel van Noorwegen werd in 1996 begonnen met tweejaarlijks bevolkingsonderzoek voor vrouwen tussen 50 en 70 jaar. Onder vrouwen die in de jaren 1996-2004 voor het bevolkingsonderzoek waren uitgenodigd, was de incidentie van gevorderde borstkanker 15% lager dan in de voorafgaande jaren: RR (relatief risico) = 0,85 (95%-BI: 0,84-0,87).<sup>54</sup> Een vervolgonderzoek wees uit dat de incidentie van gevorderde borstkanker (stadium III en IV) bij deelnemers aan het bevolkingsonderzoek aanzienlijk lager was (16,4 per 100 000) dan bij niet-deelnemers (45,1 per 100 000).<sup>55</sup>

In dertien Zweedse regio's was de incidentie van gevorderde borstkanker bij vrouwen tussen de 50 en 70 jaar die screening aangeboden kregen, gemiddeld 33% lager dan de incidentie voorafgaand aan de invoering van bevolkingsonderzoek.<sup>56</sup>

In zeventien regio's met bevolkingsonderzoek in het centrum en noorden van Italië daalde tussen 1997 en 2001 de incidentie van gevorderde borstkanker met 19%.<sup>57</sup> Een latere Ita-

liaanse studie kwam uit op een 20 tot 30% lagere incidentie van gevorderde borstkanker vanaf de tweede screeningsronde.<sup>58</sup>

### **Effect van screening op algemene sterfte**

Als het zo is dat screening borstkankerspecifieke sterfte vermindert, is de volgende vraag of ook de algemene sterfte (alle doodsoorzaken) naar verhouding minder wordt. Wanneer we op grond van de trials ervan uitgaan dat het aanbieden van screening borstkankersterfte met 20% vermindert (of 25% bij vrouwen boven de 50 jaar), is te verwachten dat de algemene sterfte met ongeveer 1% afneemt.

Dit blijkt inderdaad het geval. De Zweedse review geeft aan dat de algemene sterfte na bijna zestien jaar follow-up 2% lager was bij vrouwen die screening aangeboden kregen: RR= 0,98 (0,96-1,00).<sup>59</sup>

Nu is te verwachten dat mammografische screening alleen een gunstig effect op sterfte heeft bij vrouwen bij wie borstkanker wordt vastgesteld via screening. Daarom geeft het sterftepatroon van deze vrouwen een nauwkeuriger beeld dan dat van alle vrouwen die screening krijgen aangeboden.<sup>60</sup> Daarop gerichte analyses van de resultaten van de Two-County trial wezen uit dat de algemene sterfte na twintig jaar follow-up in de voor screening uitgenodigde groep 13% lager was dan bij vrouwen met borstkanker in de controlegroep.<sup>61</sup>

## **Welke vrouwen met matig verhoogd familiaal risico doorverwijzen voor screening?**

---

### **Aanbeveling**

- Verwijs vrouwen met een matig verhoogd risico niet voor mammografische screening vóór de leeftijd van 40 jaar (*GPP*).
  - Overweeg verwijzing van vrouwen met een matig verhoogd risico in de leeftijdsgroep 40-49 jaar voor jaarlijkse routinematige screening met mammografie naar een erkend centrum voor screeningsmammografie dat werkt volgens de kwaliteitseisen van het Vlaamse bevolkingsonderzoek (*GPP*).
  - Verwijs vrouwen met een matig verhoogd risico in de leeftijdsgroep 50-69 jaar voor tweejaarlijkse routinematige screening met mammografie in het kader van het Vlaamse bevolkingsonderzoek (*Grade 1B*).
  - Verwijs vrouwen met een matig verhoogd risico in de leeftijdsgroep 70-74 jaar voor tweejaarlijkse routinematige screening met mammografie op voorwaarde dat de vrouw in een goede algemene gezondheid verkeert (*Grade 1B*).
  - Verwijs vrouwen met een matig verhoogd risico niet voor screening met MRI of met echo (*GPP*).
- 

### **Toelichting**

Op basis van de familiale anamnese kunnen vrouwen worden ingedeeld in de categorieën matig verhoogd risico of hoog risico. In deze aanbeveling wordt de focus gelegd op vrouwen met een matig verhoogd risico. De bedoeling is dat vrouwen met een hoog risico worden doorverwezen naar een genetisch centrum. Er kan voor hen daar een individueel plan worden opgemaakt afhankelijk van hun risico op dragerschap van een genetisch risico en afhankelijk van de eventuele uitkomst van een genetische screening (*zie bijlage 3*).

Vrouwen met een matig verhoogd risico zijn vrouwen vanaf 40 jaar met een 10-jaarsrisico op borstkanker tussen 3 en 8% of een lifetime risico van minstens 17%, maar lager dan 30%. Risicoberekening gebeurt op basis van een formele risico-inschatting in een genetisch centrum of op basis van de familiale anamnese.

Er zijn op dit ogenblik onvoldoende wetenschappelijke argumenten om het bevolkingsonderzoek algemeen uit te breiden naar de leeftijdsgroep van 40-50 jaar. Er zijn voldoende studies die hebben aangetoond dat mammografische screening ook in deze leeftijdsgroep de oorzaaks-specifieke mortaliteit kan doen dalen met 15-20%. Sensitiviteit en specificiteit van mammografische screening liggen echter veel lager dan in de leeftijdsgroep boven 50 jaar. De voordelen van screening zijn dus lager en de nadelen groter.

Vele vrouwen uit deze leeftijdsgroep dringen nu zelf echter reeds aan op screening vóór de leeftijd van 50 jaar en maken gebruik van de mogelijkheid tot opportunistische screening. Volgens het Inter Mutualistisch Agentschap (IMA) wordt in de leeftijdsgroep 35-40 jaar op dit ogenblik bij 15% van de vrouwen een diagnostische mammografie aangerekend. In de leeftijdsgroep 40-49 jaar loopt dit op tot 37%. Deze praktijk is meer courant in Wallonië en Brussel dan in Vlaanderen.<sup>62</sup>

Vele van deze 'diagnostische mammografieën' zijn in feite screeningsmammografieën. In dit aanbod wordt vaak gescreend met echografie en mammografie zonder dubbele lezing en zonder kwaliteitscontrole. Deze praktijk leidt tot onaanvaardbare overbehandeling en overdiagnose.

Door het bepalen van de familiale risicocategorie kan 90% van deze patiënten door de huisarts worden gerustgesteld en verwezen worden naar het normale bevolkingsonderzoek. Jonge vrouwen die zich blijvend zorgen maken over borstkanker, maar die niet in aanmerking komen voor andere opvolging dan het normale bevolkingsonderzoek vanaf 50 jaar, krijgen best verdere ondersteuning in de eerste lijn met risicocounseling, psychologische ondersteuning en advies rond risicomanagement.

Alvorens een beslissing te nemen over het opstarten van een opsporingsprogramma bij vrouwen met een verhoogd risico, moeten de voor- en nadelen van screening besproken worden. Vrouwen moeten ook schriftelijke informatie krijgen over de voor- en nadelen en de risico's verbonden aan een dergelijke opvolgingsprogramma.

Vrouwen moeten volgende informatie krijgen bij het opstarten van een opvolgingsprogramma of telkens een aanpassing of wijziging zich voordoet: informatie over de inhoud van het opvolgingsprogramma, details over welke testen worden aangeboden, hoe frequent testen moeten worden uitgevoerd en de tijdsduur van de opvolging.

Herbekijk of vrouwen in aanmerking komen voor een opsporingsprogramma als de familiegeschiedenis wijzigt, bijvoorbeeld als een nieuwe verwante borstkanker ontwikkelt of indien een mutatie geïdentificeerd wordt bij een familielid. Zorg ervoor dat vrouwen weten en begrijpen waarom er eventueel wijzigingen gebeuren aan het opvolgingsprogramma.

Routinematige opvolging met echografie is niet aangewezen, ook niet voor vrouwen met een matig of hoog risico op borstkanker. Echografie blijft bij uitstek een diagnostisch instru-

ment bij opvolging van klinische letsels of afwijkingen die op mammografie zijn vastgesteld. Het is enkel te overwegen als screeningsinstrument indien normaliter opvolging met MRI zou worden aangeboden maar niet haalbaar is, bijvoorbeeld omwille van claustrofobie, of indien de resultaten van MRI moeilijk interpreteerbaar zijn.

Tot op heden zijn er in België of Vlaanderen nog geen kwaliteitscriteria vastgelegd voor de opvolging van hoogrisicogroepen met MRI.

### **Basis voor de aanbeveling**

Deze kernboodschappen zijn gebaseerd op de aanbevelingen van de NICE-richtlijn.<sup>63</sup>

## DEEL 3: GEÏNFORMEERDE KEUZE

Welke voor- en nadelen van screening bespreekt de huisarts met zijn patiënte zodat zij een geïnformeerde keuze kan maken om zich al dan niet te laten screenen?

### Wanneer en hoe de voor- en nadelen van screening bespreken?

---

#### Aanbeveling

- Bespreek met de patiënte de voor- en nadelen van een screeningsmammografie zodat zij een geïnformeerde keuze kan maken (*Grade 2C*).
- 

#### Toelichting

Alle vrouwen die deelnemen aan een screening, moeten worden geïnformeerd over de gevolgen van vals-positieve onderzoeken, het blijvend risico op intervalkanker en het risico op overdiagnose. Bovendien moet worden gewezen op het ontbreken van data die een invloed op morbiditeit en mortaliteit aantonen voor screening buiten het algemeen bevolkingsonderzoek.

Vertel de patiënte dat het voordeel van mammografische screening erin bestaat dat de aan borstkanker gerelateerde mortaliteit in de leeftijdsgroep 40-69 jaar vermindert met minstens 15% [RR=0,84 (0,74-0,95)] (*Grade 1B*).

Informatie over screening mag niet alleen met een voorgedrukte folder bezorgd worden, maar moet in een mondeling gesprek door de arts worden gegeven. De arts moet met de patiënte haar wensen en bezorgdheden bespreken zodat ze kan participeren aan de beslissing tot screening (*GPP*).

### Met welke voordelen rekening houden bij het aanbevelen van borstkankerscreening?

---

#### Aanbeveling

- In de leeftijdsgroep 50-69 jaar vermindert de aan borstkanker gerelateerde mortaliteit met minstens 20% (95%-BI: 0,73-0,88) (*Grade 1A*).
  - Bij vrouwen tussen 69 en 74 jaar daalt de sterfte door borstkanker eveneens met minstens 20% (RR 0,81; 0,61-1,07) (*Grade 2C*). (Dit cijfer is minder betrouwbaar omdat er maar een gering aantal vrouwen geïnccludeerd waren in de studies.)
  - Het absolute risico verschilt per leeftijdscategorie en daalt met 0,13% voor vrouwen van 50 tot en met 69 jaar die gescreend worden. Het daalt met 0,22% in de leeftijdsgroep van 69-74 jaar. Het daalt maar met 0,05% bij gescreende vrouwen in de leeftijdsgroep van 40-49 jaar.
- 

#### Toelichting

De doeltreffendheid van het bevolkingsonderzoek wordt sterk bepaald door het screeningsinterval. Het interval tussen twee screeningsonderzoeken is vastgesteld op twee jaar. In de trials die de effectiviteit van screening onderzochten, lag het screeningsinterval tussen 12 en 33 maanden.

Er is weinig bewijskracht dat jaarlijks screenen van vrouwen boven de 50 jaar effectiever is dan tweejaarlijks screenen, terwijl de nadelen van screening, zoals het aantal fout-positieven en onnodige biopsieën, dan ongeveer twee keer zo groot zijn. Bij een langer interval dan twee jaar vermindert de doeltreffendheid snel door de toenemende kans op intervalkanker.<sup>64</sup>



### **Basis voor de aanbeveling**

In de communicatie is het van belang niet enkel te kijken naar de relatieve daling in mortaliteit, maar ook naar de absolute risicoreductie. Dit wordt mee geïllustreerd door te spreken over het aantal mensen dat gescreend moet worden om één sterfgeval te voorkomen. Dit verhoudingsgetal staat in de literatuur bekend als the *Number of women Needed to Screen to prevent one breast cancer death (NNS)*.

Volgens de Cochrane-review moeten ten minste 2000 vrouwen gedurende tien jaar voor screening worden uitgenodigd om een sterfgeval aan borstkanker te voorkomen.<sup>65</sup> Bij een deelnamegraad van 80% en om de twee jaar screenen komt dit neer op ten minste 9600 keer (2000 x 6 x 0,8) screenen. Volgens modelberekeningen in Nederland moeten er 1200 vrouwen één keer screening ondergaan per vermeden sterfgeval aan borstkanker.<sup>66</sup> Dit komt redelijk overeen met bijvoorbeeld de uitkomst van de Zweedse Two-County trial: 1300 tot 1700 keer screenen per vermeden sterfgeval (voor vrouwen vanaf 40 jaar).<sup>67</sup>

In de cijfergegevens van het Federaal Kenniscentrum wordt dit Number Needed to Screen ingeschat op 300 in plaats van 2000.<sup>68</sup> Vanwaar komt dit grote verschil?

De veel ongunstigere uitkomst van de Cochrane-review berust op een meta-analyse van de enige screeningstrials die adequaat werden geacht (Malmö, UK Age en de twee Canadese trials). Het grote verschil in schattingen heeft verder vooral te maken met de duur van de screening en van de follow-up en met de leeftijd van de gescreende vrouwen.

De uitkomsten van de Two-County trial illustreren dit. Bij een follow-up van maximaal 29 jaar kwam uit de trial naar voren dat er 400 tot 500 vrouwen moesten worden gescreend gedurende het experimentele screeningsprogramma, dat zeven jaar had geduurd, om één sterfgeval aan borstkanker te voorkomen.<sup>69</sup> De NNS zou ruim twee keer groter (dus minder gunstig) zijn bij berekening over alleen de eerste tien jaar follow-up.

De berekening van de Cochrane-review betreft de uitkomst na zeven jaar follow-up. Ook de screeningsperiode zelf is van belang. Had de screening niet zeven maar tien jaar geduurd, dan zou de NNS dalen naar 300 per vermeden sterfgeval.<sup>70</sup>

Ook de leeftijd waarop gescreend wordt, telt mee. Voor vrouwen tussen 50 en 70 jaar komt de NNS bij zeven jaar screenen uit op ruim 300 (in plaats van 400 tot 500 voor vrouwen van 40-74 jaar).<sup>71</sup>

Het is ook op basis van de gegevens van deze studie dat het Federaal Kenniscentrum zich baseert in haar communicatie naar het brede publiek toe.<sup>72</sup> Volgens het Federaal Kenniscentrum zou in het Vlaamse bevolkingsonderzoek (leeftijdsgroep vanaf 50 jaar) na tien jaar screening bij 1000 vrouwen minstens 3 doden door borstkanker voorkomen worden.

### **Met welke nadelen rekening houden bij het aanbevelen van borstkankerscreening?**

---

#### **Aanbeveling**

Hou rekening met en communiceer met de patiënte over de volgende nadelen van screening:

- Screeningsonderzoeken kunnen aanleiding geven tot psychische belasting (*Grade 2A*). Vals-positieve uitslagen leiden tot stress en angst. In de leeftijdsgroep van 50-69 jaar ligt in Vlaanderen het aandeel vals-positieven tussen 2 en 4% per ronde. Volgens de Europese richtlijnen is 3 tot 7% aanvaardbaar. Er is wel een duidelijk verschil tussen een eerste screeningsronde en de volgende screeningsrondes (*Grade 2A*).

- Screeningsonderzoeken leiden tot overdiagnose en overbehandeling. Bij een bepaald percentage vrouwen zou de tumor die door screening werd gedetecteerd, zonder screening nooit klinisch relevant geworden zijn. Er is op dit ogenblik geen wetenschappelijke zekerheid hoe groot de overdiagnose exact moet worden ingeschat. Schattingen gaan van 3 tot 30% (*Grade 2C*). De Euroscreen-groep schat op basis van Europese studies de overdiagnose op 6,5% (range 1 tot 10%). Het Federaal Kenniscentrum gebruikt in haar communicatie voor het Vlaamse bevolkingsonderzoek het cijfer van 10% (*GPP*).
- Screeningsonderzoeken gebruiken ioniserende straling die tumoren kunnen induceren. Het cumulatieve risico om te overlijden aan borstkanker door de bestraling gebruikt bij mammo-graphische screening, wordt geschat tussen 1 tot 10 per 100 000 vrouwen afhankelijk van leeftijd, frequentie en duur van de screening. Dit is een factor 100 in vergelijking met mogelijke vermeden sterfte van minimum 1 per 2000. Het risico op stralingsgeïnduceerde tumoren voor vrouwen jonger dan 50 jaar wordt ingeschat op 0,22-0,50/1000 vrouwen bij tien jaar screening vanaf 40 jaar (NNH 2000-4545). Grote omzichtigheid is hier geboden gezien enkel indirect bewijs (*GPP*).
- Het screeningsonderzoek kan door de patiënte als pijnlijk en oncomfortabel worden ervaren (*GPP*).

---

### Toelichting

De belangrijkste nadelen van systematische kankerscreening zijn de vals-positieven, de vals-negatieven, overdiagnose en vermijdbare behandelingen, de testgebonden risico's en de wachttijd voor het resultaat. Vals-positieven en vals-negatieven komen minder frequent voor bij georganiseerd bevolkingsonderzoek dan bij onderzoeken buiten dit programma als gevolg van de kwaliteitscontrole en de dubbele lezing. Het risico op overdiagnose komt zowel voor bij georganiseerd bevolkingsonderzoek als bij individuele onderzoeken.

#### *Vals-positieve resultaten*

Het cumulatief risico op een vals-positief testresultaat tijdens langdurige screening op borstkanker is substantieel. Die vals-positieve testen hebben redelijke zware (psychische, lichamelijke, financiële) gevolgen voor de vrouwen die een reeks aanvullende onderzoeken moeten ondergaan zoals nieuwe mammografieën, echografieën en meer invasieve onderzoeken zoals biopsieën.<sup>73</sup>

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

#### *Vals-negatieve resultaten*

De sensitiviteit van de screeningsmammografie varieert van 70 tot 94% naargelang de studie. Een aantal vrouwen wordt dus onterecht gerustgesteld. Die vals-negatieve onderzoeken kunnen de diagnose vertragen: de onterecht gerustgestelde vrouw zal bij alarmerende symptomen niet zo vlug geneigd zijn om op consultatie te komen. Volgens de meest recente schattingen zou een derde van de kankers in een periode van tweejaarlijkse screening over tien jaar voorkomen in het interval tussen twee screeningsonderzoeken.<sup>74</sup> De evaluatie van het Nederlandse programma schatte de frequentie van deze intervalkankers op twee per duizend vrouwjaren (van 50 tot 69 jaar).<sup>75</sup>

### **Overdiagnose**

Uit een overzichtsartikel blijkt dat schattingen van de omvang van overdiagnose door borstkankerscreening uiteenlopen van vrijwel 0 tot 54%.<sup>76</sup> Dit komt voor een groot deel door het gebruik van verschillende definities voor de mate van overdiagnose.<sup>77</sup>

Een tweede verklaring is dat sommige schattingen gebaseerd zijn op alleen de invoeringsfase van het bevolkingsonderzoek, zonder voldoende rekening te houden met de lead time. Door screening wordt borstkanker eerder ontdekt dan het geval zou zijn zonder screening. Dit betekent dat tijdens de invoeringsfase van het bevolkingsonderzoek vaker dan gewoonlijk borstkanker wordt vastgesteld.

In de derde plaats zijn er feitelijke verschillen in 'intensiteit' van het screeningsprogramma (leeftijdsgrenzen, screeningsinterval, verwijdsdrempel) of kunnen schattingen van de mate van overdiagnose betrekking hebben op opportunistische screening in plaats van bevolkingsonderzoek.<sup>78</sup>

Opportunistische screening werkt overdiagnose in de hand doordat het vaak jaarlijks plaats heeft en veel vrouwen onder de 50 jaar betreft. Dit vergroot de kans op verwijzing en de kans op het vinden van afwijkingen. Tot slot zijn er nog grote verschillen in de onderzoeksmethodologie en modelaannamen die gebruikt worden om overdiagnose in te schatten.<sup>79</sup>

### **Testgebonden risico's**

Het risico op een stralingsgeïnduceerd carcinoom is tegenwoordig relatief klein wegens de verbeterde radiologische technieken. Voortgaande op de epidemiologische gegevens met betrekking tot stralingsgeïnduceerde kanker bij hoge dosis mag worden gesteld dat per 100 borstkankers die via het borstkankeropsporingsprogramma worden vastgesteld, er één bijkomend geval door de gebruikte X-straling wordt veroorzaakt. Deze schatting is geldig voor de leeftijdsgroep van het opsporingsprogramma, 50 tot en met 69 jaar, en wordt als een verwaarloosbaar risico beschouwd. Hoe jonger de straling wordt gegeven, hoe langer de vrouw de kans heeft om kanker te ontwikkelen, dus als men de doelgroep van het opsporingsprogramma zou uitbreiden naar 40 jaar, geldt voor de groep vrouwen tussen 40 en 50 jaar dat voor elke 100 vastgestelde borsttumoren door het programma er 4 door de gebruikte X-stralen zouden worden geïnduceerd. Dit is één van de redenen om de doelgroep te beperken tot de leeftijdscategorie van 50 tot en met 69 jaar.<sup>80</sup>

### **Wachttijd van de resultaatsmededeling**

In het diagnostische circuit krijgt een patiënte onmiddellijk het resultaat mee na het onderzoek. In het screeningscircuit kan dit echter niet omdat het dossier (foto's en protocol) eerst moet worden doorgestuurd naar een centrum waar een tweede (en eventueel derde) lezing plaatsvindt. Daardoor moet de vrouw wachten op de uitslag van het onderzoek. De Europese Commissie stelt echter dat de gescreende vrouwen binnen de drie weken (of 21 kalenderdagen) deze uitslag dienen te ontvangen. Toch kan deze wachttijd psychologisch zwaar doorwegen, zodat ernaar gestreefd moet worden om deze periode zo kort mogelijk te houden. Het Centrum van Kankeropsporing publiceert regelmatig haar resultaten. Na een inspanning de voorbije jaren worden de Europese streefcijfers gehaald.

### **Basis voor de aanbeveling**

De mogelijke nadelen ten gevolge van kankerscreening worden zelden gekwantificeerd: uit een analyse van 57 gerandomiseerde onderzoeken met controlegroepen bleek dat enkel overdiagnose en vals-positieven gekwantificeerd werden (in respectievelijk 7 en 4% van de onderzoeken). Het effect van kankerscreening op (daling van de) sterfte ten gevolge van kanker wordt gemeld in 89% van de onderzoeken. Het ontbreken van gekwantificeerde informatie over de nadelen van screening maakt het vaak moeilijk of onmogelijk om na te gaan of de voordelen opwegen tegen de nadelen in het kankeronderzoek.<sup>81</sup>

Recent werd in de Verenigde Staten via een online vragenlijst bij 317 mannen en vrouwen van 50 tot 69 jaar nagegaan of ze door hun arts geïnformeerd werden over de risico's van kankerscreening, waaronder overdiagnose en overbehandeling. Slechts 9,5% van de ondervraagde patiënten gaf aan hier uitleg over te hebben gekregen; bij negen personen kwantificeerde hun arts het risico op overdiagnose, weliswaar met over- en onderschattingen van de huidige gekende risico's.<sup>82</sup>

Het recentste jaarverslag van het Riziv toont de response rate van borstkankerscreening in België aan, waarbij vrouwen van 50 tot 69 jaar niet altijd correct geïnformeerd worden om de officiële programma's voor borstkankerscreening te volgen, de screening buiten het officiële screeningsprogramma hoger ligt dan voor het bevolkingsonderzoek naar borstkanker en 36% van de vrouwelijke veertigers al een borstsonderzoek hebben gehad. Er zijn op dit vlak wel zeer grote regionale verschillen: in Vlaanderen wordt de screeningsparticipatie binnen het bevolkingsonderzoek dubbel zo groot geschat als de participatie buiten het bevolkingsonderzoek.<sup>83</sup>

### **Vals-positieve mammografieën**

Een vrouw die geen kanker heeft, zou na tien opeenvolgende mammografieën één kans op twee hebben op een vals-positieve mammografie. Met die resultaten heeft zij 22% kans om een biopsie te ondergaan.

Meer bescheiden ramingen baseren zich op de screeningsdatabase in Noorwegen.<sup>84</sup> Een vrouw van 50-51 jaar die gedurende 20 jaar tweemaaljaarlijks onderzocht wordt, zou een cumulatief risico hebben van 20,8% om wegens vals-positieve resultaten te worden teruggeroepen. Dezelfde resultaten liggen aan de oorsprong van cytologische onderzoeken door aspiratie en biopsie (respectievelijke risico's na twintig jaar: 1,5 en 0,9%).

Een Deense studie die dezelfde methodologie gebruikte en de hypothese van onafhankelijkheid tussen de resultaten van opeenvolgende screenings aanvaardde, schatte het cumulatief risico op een vals-positief screeningsresultaat op 15,8% voor vrouwen in de regio van Kopenhagen en 8,1% voor vrouwen in de Fyn regio.<sup>85</sup>

Volgens Nieuw-Zeelandse gegevens zou 34% van de vrouwen een vals-positieve uitslag hebben na twintig jaar tweemaaljaarlijkse screening (van 50 tot 69 jaar).<sup>86</sup>

Het Federaal Kenniscentrum hanteert op basis van de performantie van het Vlaamse programma voor bevolkingsonderzoek volgende gegevens: elke keer wanneer 1000 vrouwen in de groep van 50 tot 69 jaar een borstkankeronderzoek ondergaan met het Vlaamse programma voor borstkanker, zijn er 34 vrouwen die doorverwezen worden voor verder onderzoek. Bij 26 vrouwen blijkt het vals alarm; 8 vrouwen moeten een biopsie ondergaan waarvan bij 4 vrouwen borstkanker wordt vastgesteld.<sup>87</sup>

'Fout-positieve' uitkomsten vormen een belangrijk nadeel van screening, waar geen voordeel tegenover staat voor deze subgroep. Bij bijna twee derde van de vrouwen met een fout-positieve screeningsuitslag kon worden volstaan met niet-invasieve, beeldvormende diagnostiek.<sup>88</sup> In deze periode nemen depressieve klachten en angst toe, vooral als er een biopsie nodig is. De angstbeleving is een maand na een goede uitslag afgenomen.<sup>89</sup> Op langere termijn lopen de resultaten uiteen. Onderzoek met ziektespecifieke meetinstrumenten wijst uit dat de screening tot wel drie jaar lang negatieve psychische effecten kan hebben, vooral bij invasieve vervolgdagnostiek.<sup>90</sup> Met generieke meetinstrumenten voor angst en depressie kon echter na zes weken of drie maanden geen verschil aangetoond worden met respondenten met een negatieve (gunstige) uitslag.<sup>91</sup>

### **Vals-negatieve resultaten**

Het nadeel van een fout-negatieve uitslag is dat de betrokken vrouw geen baat heeft gehad bij screening. Door de valse geruststelling kan het zijn dat vrouwen en artsen dan minder alert zijn wanneer er klachten of symptomen optreden die kunnen wijzen op borstkanker en dat zij de juiste maatregelen uitstellen. Uitstel (*patient delay*) zou kunnen leiden tot het later instellen van therapie en slechtere vooruitzichten voor de patiënt dan het geval zou zijn zonder screening. Omdat nogal eens geopperd wordt dat screening kan leiden tot valse geruststelling werd dit in Rotterdam onderzocht.<sup>92</sup> Hieruit bleek dat borstkankerpatiënten die hadden meegedaan aan het bevolkingsonderzoek, een doktersbezoek niet langer uitstelden na de eerste ontdekking van borstafwijkingen dan patiënten die niet waren gescreend.<sup>93</sup>

Andere nadelige effecten van fout-negatieve uitslagen kunnen zijn: teleurstelling en onbegrip, soms ook gerechtelijke procedures en, na het optreden van intervalekanker, ondermijning van het vertrouwen in het bevolkingsonderzoek. Hierover is echter geen onderzoek bekend.

Binnen het Vlaams bevolkingsonderzoek is er sinds enkele jaren een koppeling tussen de Heracles-databank met alle gegevens van het bevolkingsonderzoek en het Kankerregister. Resultaten kan men terugvinden in het jaarrapport van het Centrum voor Kankeropsporing.<sup>94</sup> Wanneer deze resultaten worden vergeleken met de vooropgestelde Europese normen, zien we dat deze normen worden behaald. Tijdens de jaren waarop een screening werd ingericht, behaalde de intervalekankerincidentieratio de gewenste norm van <30 en <50% tijdens respectievelijk het eerste en het tweede jaar na de screening. Enkel in het jaar 2003 werd nipt 30% overschreden tijdens het eerste jaar na screening.

### **Overdiagnose en vermijdbare behandelingen**

Een studie van 2004 analyseerde de evolutie van de borstkankerincidentie in Noorwegen en Zweden sinds de screening is ingevoerd.<sup>95</sup> In de leeftijdsgroep van 50 tot 69 jaar was de incidentie met respectievelijk 54 en 45% toegenomen in deze twee landen. Die verhoogde incidentie wordt deels verklaard door de ontdekking van tumoren die zonder screening verborgen zouden zijn gebleven. Autopsies tonen immers de aanwezigheid van occulte borstkanker bij 4 tot 14% van aan andere oorzaken overleden vrouwen. Een deel van die tumoren bestaat uit ductale carcinoma in situ, die jaren onveranderd kunnen blijven, mogelijk regresseren en niet behandeld moeten worden.

Op basis van nationale gegevens over vrouwen vanaf de leeftijd van 40 jaar die de afgelopen 30 jaar in de Verenigde Staten een screeningsmammografie ondergingen, werd geschat dat

in 2008 borstkanker bij méér dan 70 000 vrouwen overgediagnosticeerd werd, wat neerkomt op 31% van alle vastgestelde borstkankers in dat jaar.<sup>96</sup>

Een Noorse studie kwam uit op 15 tot 25% overdiagnose van invasieve borstkanker (dus exclusief DCIS) voor vrouwen in de screeningsleeftijd (50-69 jaar) tijdens de invoeringsfase van het bevolkingsonderzoek (1996-2005).<sup>97</sup>

Schattingen voor andere landen liggen vaak nog hoger. Een meta-analyse had 52% overdiagnose in de screeningsleeftijd als uitkomst.<sup>98</sup> Een bezwaar tegen deze meta-analyse is dat het vooral situaties betreft waarin de screening geleidelijk ingang vond, waardoor de verwachte prevalentiepiek over een lange periode uitwaaiert en het steeds moeilijker wordt om prevalentiepiek en overdiagnose van elkaar te onderscheiden.

De meeste onderzoeken betreffen immers alleen de invoeringsfase van het bevolkingsonderzoek en niet de stabiele fase daarna. Studies met adequate correctie voor de *lead time* en het achtergrondrisico komen op aanzienlijk lagere percentages uit: tussen de 1 en 10% overdiagnose ten opzichte van de verwachte incidentie zonder screening.<sup>99</sup> Dit betekent dat het 'teveel' in de stabiele fase voor een groot deel gecompenseerd wordt door het 'tekort' op oudere leeftijd.

In het Nederlandse bevolkingsonderzoek heeft men bijzondere aandacht voor het berekenen van de overdiagnose. Een recent Nederlands rapport vermeldt een overdiagnose van 3% (overeenkomend met ruim 8% van de screeningscarcinomen). Dit cijfer valt binnen de voornoemde spreiding.<sup>100</sup>

Het Federaal Kenniscentrum schat de overdiagnose voor Vlaanderen in haar rapport op ongeveer 10%. Als 1000 vrouwen gescreend worden gedurende 10 jaar, zullen in de leeftijdsgroep van 50 tot 59 jaar 3 vrouwen te veel behandeld worden (38 behandelingen borstkanker in plaats van 35). In de leeftijdsgroep van 60 tot 69 jaar zullen 4 vrouwen te veel behandeld worden per 1000 gescreende vrouwen (44 behandelingen borstkanker in plaats van 40).<sup>101</sup>

### **Overbehandeling**

Geopperd wordt dat screening tot 20% meer borstamputaties leidt. Deze stelling is gebaseerd op Canadese en Zweedse screeningstrials die werden uitgevoerd toen borstamputatie de standaardbehandeling bij borstkanker was.<sup>102</sup>

In het Nederlandse rapport over het bevolkingsonderzoek is er wel degelijk sprake van overbehandeling, maar niet in die mate als geopperd wordt.<sup>103</sup>

Tijdens de beginjaren van het bevolkingsonderzoek in Nederland steeg het aantal borstamputaties per 100 000 vrouwen van 50-69 jaar door de zojuist besproken prevalentiepiek. Na 1993 daalde dit aantal echter en vanaf 1998 was dit aantal lager dan vóór het bevolkingsonderzoek, zowel absoluut als relatief. Dit gold ook voor vrouwen boven de 70 jaar, terwijl er bij vrouwen onder de 50 jaar een lichte stijging was.<sup>104</sup>

In Italië werd het bevolkingsonderzoek tussen 1997 en 2001 uitgebreid tot zeventien regio's en daalde daar de frequentie van borstamputaties van 110 naar 89 per 100 000 vrouwen tussen de leeftijd van 50 en 70 jaar.<sup>105</sup>

In de Ierse Republiek steeg het aantal borstamputaties in de eerste twee jaar van het bevolkingsonderzoek (2000-2001) van 149 naar 190 per 100 000 voor screening uitgenodigde vrouwen tussen 50 en 65 jaar om daarna te dalen naar 98 per 100 000 in 2009.<sup>106</sup>

In Noord-Ierland bleek screening evenmin te leiden tot meer borstamputaties.<sup>107</sup>

In Noorwegen daalde het aantal borstamputaties van 156 per 100 000 vrouwen in de screeningsleeftijd in de jaren voorafgaand aan het bevolkingsonderzoek (1993-1995), naar 106 per 100 000 na de invoeringsfase (2005-2008).<sup>108</sup>

Men kan hier tegen inbrengen dat ook zonder bevolkingsonderzoek borstamputatie in frequentie zou zijn gedaald. De behandeling is de laatste jaren immers sterk verbeterd. Een eigentijdse vergelijking tijdens de invoeringsfase (1996-2007) liet zien dat van de vrouwen die voor het Noorse bevolkingsonderzoek waren uitgenodigd en bij wie borstkanker werd vastgesteld, 48% borstamputatie onderging (voor de deelnemers was dit 38%) tegen 58% van de nog niet-uitgenodigde vrouwen.<sup>109</sup>

Voor België en Vlaanderen zijn hierover geen cijfers gepubliceerd.

### *Testgebonden risico's*

Mammografische screening is een röntgenologisch onderzoek. Het stelt deelnemers bloot aan ioniserende straling.

Volgens de studie van prof. Bosmans die in Vlaanderen werd uitgevoerd, is de dosis bij digitale mammografie verschillend afhankelijk van het type.<sup>110</sup> Mean and median patient x-ray dosis was 60 tot 77% hoger bij Computed radiografie (CR) (2,16 en 2,04 mGy) vergeleken met Digitale mammografie (DR) (1,35 en 1,26 mGy).

Volgens een Amerikaanse studie zou de klierdosis bij digitale mammografie een vijfde lager zijn dan bij analoge mammografie. Ter vergelijking: een stralingsbelasting van 1,3 mGy komt overeen met drieënhalve week blootstelling aan de natuurlijke achtergrondstraling [ $1,3 \text{ mGy} \times 0,12$  (weegfactor borstweefsel) (= 0,156 milliSievert): 2,4 milliSievert (achtergrondstraling per jaar)  $\times 365$  dagen = 24 dagen].

Uitgaande van 100% opkomst en alleen bij eerste screening twee opnamen per borst werd in een modelstudie de cumulatieve dosis gesteld op 18,2 mGy ( $14 \times 1,3$ ). Hiervan uitgaande werd op basis van het zogeheten BEIR-VII stralingsrisicomodel het aantal sterfgevallen aan borstkanker door screening geschat voor een gesimuleerde populatie van 100 000 vrouwen in de leeftijd van 0-100 jaar in 1989. Uitgaande van 100% opkomst zou tweejaarlijkse screening in de leeftijd van 50-75 jaar leiden tot 1,6 fatale gevallen van borstkanker per 100 000 vrouwen van de gesimuleerde populatie in 1989, terwijl het 1121 sterfgevallen aan borstkanker zou voorkomen in dezelfde populatie.

Standaard twee opnamen per borst bij de screening verdubbelt het aantal door straling veroorzaakte sterfgevallen tot 3,2 per 100 000 (bij een deelnamegraad van 100%). Andere auteurs kwamen tot een lagere schatting, namelijk 2,2 fatale gevallen van borstkanker per 100 000 vrouwen bij standaard twee opnamen per borst, hoewel zij uitgingen van een hogere klierdosis (1,8 mGy).



## KERNBOODSCHAPPEN

### DEEL 1: RISICOPROFIEL

#### Wanneer stel ik een risicoprofiel op voor mijn patiënt?

- Verricht een uitgebreide familieanamnese naar borstkanker (*Grade 1C*):
  - wanneer een vrouw zonder voorgeschiedenis van borstkanker zich aanmeldt op de eerste lijn met borstklachten;
  - wanneer zij zich zorgen maakt over borstkanker bij familieleden.
- Maak op basis van de anamnese een classificatie van het risico op borstkanker en biedt aangepaste preventie aan (*Grade 1C*).
- Overweeg een uitgebreide anamnese bij (*Grade 2C*):
  - vrouwen ouder dan 35 jaar die orale contraceptiva gebruiken en
  - vrouwen bij wie langdurig gebruik van hormonale substitutietherapie overwogen wordt.
- Artsen moeten een antwoord kunnen bieden op de ongerustheid van personen met betrekking tot het risico op familiale borstkanker, maar moeten niet zelf actief vrouwen gaan identificeren met een familiegeschiedenis van borstkanker (*Grade 2C*).

#### Hoe stel ik een risicoprofiel op voor mijn patiënt?

- Verricht een familiale anamnese van eerste- en tweedegraadsfamilieleden langs moeders- en vaderskant (*Grade 1C*).
- De eerste graad omvat moeder, vader, broer, zus, zoon en dochter. De tweede graad bestaat uit grootvaders, grootmoeders, kleinkinderen, ooms, tantes, nichten, neven, halfbroers en halfzussen. Andere familieleden zoals overgrootouders, achterkleinkinderen, achterneven en nichten, grootooms en tantes behoren tot de derde graad en zijn niet relevant voor dergelijke familiale anamnese.

#### Hoe communiceer ik met mijn patiënt over haar risicoprofiel?

- Informeer vrouwen die informatie wensen over hun familiaal risico, over hun persoonlijk risico op borstkanker op basis van de familiale anamnese maar ook over de onzekerheden bij deze risicobepaling (*Grade 2C*).
- Artsen kunnen gebruikmaken van het algoritme vermeld in de toelichting (*GPP*).
- Geef standaard geschreven informatie over familiaal risico aan vrouwen die niet beantwoorden aan criteria voor doorverwijzing naar een genetisch centrum. Deze vrouwen moeten vanaf 50 jaar worden doorverwezen naar het standaard bevolkingsonderzoek (*Grade 2C*).
- Vrouwen die verwezen worden naar een genetisch centrum, zouden daar een schriftelijke samenvatting van de consultatie moeten krijgen waarin hun persoonlijke informatie over het risico wordt vermeld. Bij dergelijke risicocalculatie wordt de informatie best op verschillende manieren voorgesteld (bijvoorbeeld zowel een numerieke waarde als een kwalitatieve beoordeling van het risico) (*Grade 2C*).

#### Wie moet ik doorverwijzen naar een genetisch centrum?

- Verwijs vrouwen zonder persoonlijke voorgeschiedenis van borstkanker NIET door voor verdere genetische testen als de familiale anamnese *slechts één eerstegraads- of één tweedegraadsverwante* heeft aangetoond met een gediagnosticeerde borstkanker op een leeftijd van 40 jaar of ouder (*Grade 1C*).



- Verwijs vrouwen door naar een genetisch centrum, indien er *minstens één eerste- of tweedegraadsverwante* is met borstkanker en *één van de volgende voorwaarden* is vervuld (*Grade 1C*):
  - bilaterale borstkanker bij een eerste- of tweedegraadsverwante,
  - borstkanker bij een mannelijke eerste- of tweedegraadsverwante,
  - ovariumkanker bij een eerste- of tweedegraadsverwante,
  - Joodse achtergrond (Ashkenazi),
  - sarcoma bij een eerste- of tweedegraadsverwante jonger dan 45 jaar,
  - glioma of bijnierschorscarcinoma bij kinderen,
  - gecompliceerde patronen van multipele carcinomata op jonge leeftijd,
  - geschiedenis van borstkanker langs vaderskant (twee of meer verwanten langs vaderskant).
- Verwijs vrouwen zonder persoonlijke voorgeschiedenis van borstkanker voor verdere opvolging die beantwoorden aan *volgende criteria (Grade 1C)*:
  - één eerstegraads vrouwelijk familielid met gediagnosticeerde borstkanker op een leeftijd jonger dan 40 jaar;
  - één eerstegraads mannelijk familielid met gediagnosticeerde borstkanker op elke leeftijd;
  - één eerstegraads vrouwelijk familielid met bilaterale borstkanker waarbij de eerste tumor gediagnosticeerd werd op een leeftijd jonger dan 50 jaar;
  - twee eerstegraadsverwanten of één eerstegraads- en één tweedegraadsverwante gediagnosticeerd met borstkanker op elke leeftijd;
  - één eerste- of tweedegraadsverwante met borstkanker op elke leeftijd en één eerste- of tweedegraadsverwante met ovariumkanker op elke leeftijd en minstens één van de verwanten is een eerstegraadsverwante;
  - drie eerste- of tweedegraadsverwanten met gediagnosticeerde borstkanker op elke leeftijd.

### Hoe moet ik genetische testen aanpakken?

- Verwijs vrouwen die in aanmerking komen voor een genetische screening naar een mutatie, naar een gespecialiseerd centrum voor genetische counseling. In dit centrum dient vóór de screening een evaluatie te gebeuren door het berekenen van de waarschijnlijkheid dat zij draagster zijn van een genmutatie (*Grade 1C*).

## DEEL 2: VERWIJZING

### Welke vrouwen zonder verhoogd familiaal risico doorverwijzen?

- Verwijs vrouwen in de leeftijdsgroep 40-49 jaar niet routinematig voor mammografische screening (*Grade 1B*).
- Verwijs vrouwen in de leeftijdsgroep 50-69 jaar tweejaarlijks voor een routinematige mammografische screening in het kader van het Vlaamse bevolkingsonderzoek (*Grade 1B*).
- Verwijs vrouwen in de leeftijdsgroep 70-74 jaar enkel voor een tweejaarlijkse routinematige screening met mammografie op voorwaarde dat de vrouw in een goede algemene gezondheid verkeert (*Grade 1B*).

### Welke vrouwen met matig verhoogd familiaal risico doorverwijzen?

- Verwijs vrouwen met een matig verhoogd risico niet voor mammografische screening vóór de leeftijd van 40 jaar (*GPP*).
- Overweeg verwijzing van vrouwen met een matig verhoogd risico in de leeftijdsgroep 40-49

jaar voor jaarlijkse routinematige screening met mammografie naar een erkend centrum voor screeningsmammografie dat werkt volgens de kwaliteitseisen van het Vlaamse bevolkingsonderzoek (GPP).

- Verwijs vrouwen met een matig verhoogd risico in de *leeftijdsgroep 50-69 jaar* voor tweejaarlijkse routinematige screening met mammografie in het kader van het Vlaamse bevolkingsonderzoek (*Grade 1B*).
- Verwijs vrouwen met een matig verhoogd risico in de *leeftijdsgroep 70-74 jaar* voor tweejaarlijkse routinematige screening met mammografie op voorwaarde dat de vrouw in een goede algemene gezondheid verkeert (*Grade 1B*).
- Verwijs vrouwen met een matig verhoogd risico niet voor screening met MRI of met echo (GPP).

### DEEL 3: GEÏNFORMEERDE KEUZE

Welke voor- en nadelen van screening bespreekt de huisarts met zijn patiënte zodat zij een geïnformeerde keuze kan maken om zich al dan niet te laten screenen?

#### Wanneer en hoe de voor- en nadelen bespreken van de screening?

- Bespreek met de patiënte de voor- en nadelen van een screeningsmammografie zodat zij een geïnformeerde keuze kan maken (*Grade 2C*).

#### Met welke voordelen rekening houden bij het aanbevelen van borstkankerscreening?

- In de leeftijdsgroep 50-69 jaar vermindert de aan borstkanker gerelateerde mortaliteit met minstens 20% (95%-BI: 0,73-0,88) (*Grade 1A*).
- Bij vrouwen tussen 69 en 74 jaar daalt de sterfte door borstkanker eveneens met minstens 20% (RR 0,81; 0,61-1,07) (*Grade 2C*). (Dit cijfer is minder betrouwbaar omdat er maar een gering aantal vrouwen geïnccludeerd waren in de studies.)
- Het absolute risico verschilt per leeftijdscategorie en daalt met 0,13% voor vrouwen van 50 tot en met 69 jaar die gescreend worden. Het daalt met 0,22% in de leeftijdsgroep van 69-74 jaar. Het daalt maar met 0,05% bij gescreende vrouwen in de leeftijdsgroep van 40-49 jaar.

#### Met welke nadelen rekening houden bij het aanbevelen van borstkankerscreening?

- Hou rekening met en communiceer met de patiënte over de volgende nadelen van screening:
  - Screeningsonderzoeken kunnen aanleiding geven tot psychische belasting (*Grade 2A*). Vals-positieve uitslagen leiden tot stress en angst. In de leeftijdsgroep van 50-69 jaar ligt in Vlaanderen het aandeel vals-positieven tussen 2 en 4% per ronde. Volgens de Europese richtlijnen is 3 tot 7% aanvaardbaar. Er is wel een duidelijk verschil tussen een eerste screeningsronde en de volgende screeningsrondes (*Grade 2A*).
  - Screeningsonderzoeken leiden tot overdiagnose en overbehandeling. Bij een bepaald percentage vrouwen zou de tumor die door screening werd gedetecteerd, zonder screening nooit klinisch relevant geworden zijn. Er is op dit ogenblik geen wetenschappelijke zekerheid hoe groot de overdiagnose exact moet worden ingeschat. Schattingen gaan van 3 tot 30% (*Grade 2C*). De Euroscreen-groep schat op basis van Europese studies de overdiagnose op 6,5% (range 1 tot 10%). Het Federaal Kenniscentrum gebruikt in haar communicatie voor het Vlaamse bevolkingsonderzoek het cijfer van 10% (GPP).

- Screeningsonderzoeken gebruiken ioniserende straling die tumoren kunnen induceren. Het cumulatieve risico om te overlijden aan borstkanker door de bestraling gebruikt bij mam-mografische screening, wordt geschat tussen 1 tot 10 per 100 000 vrouwen afhankelijk van leeftijd, frequentie en duur van de screening. Dit is een factor 100 in vergelijking met mogelijke vermeden sterfte van minimum 1 per 2000. Het risico op stralingsgeïnduceerde tumoren voor vrouwen jonger dan 50 jaar wordt ingeschat op 0,22-0,50/1000 vrouwen bij tien jaar screening vanaf 40 jaar (NNH 2000-4545). Grote omzichtigheid is hier geboden gezien enkel indirect bewijs (*GPP*).
- Het screeningsonderzoek kan door de patiënte als pijnlijk en oncomfortabel worden ervaren (*GPP*).

## **CENTRA MEDISCHE GENETICA**

### **Centrum Medische Genetica Universiteit Antwerpen**

Universiteitsplein 1  
2610 Wilrijk  
tel.: 03 820 25 70

### **Centrum Medische Genetica Universitair Ziekenhuis Brussel**

Laarbeeklaan 101  
1090 Brussel  
tel.: 02 477 60 71

### **Centrum voor Medische Genetica Universitair Ziekenhuis Gent**

De Pintelaan 185  
9000 Gent  
tel.: 09 240 36 03

### **Centrum voor Menselijke Erfelijkheid Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg**

Herestraat 49  
3000 Leuven  
tel.: 016 34 59 03

## RANDVOORWAARDEN

Computerhulp voor familiale anamnese of meer nog: digitale ondersteuningsalgoritmes geïntegreerd in het EMD. Snel toegankelijke patiënteninformatie rond familiaal risico en genetische screening

## RESEARCHAGENDA

Problematiek dense borsten (BI-RADS4): is echografie aangewezen als bijkomend screeningsinstrument na mammografie bij dense borsten?

## TOTSTANDKOMING

### Auteurs

**Bart Garmyn** is bedrijfsarts, lid van de Vlaamse werkgroep borstkankerscreening en themaverantwoordelijke borstkankerscreening Domus Medica;

**Frans Govaerts** is huisarts en coördinator preventie Domus Medica;

**Lieve Peremans** is huisarts en verbonden aan de Vakgroep Eerstelijnszorg- en Interdisciplinaire zorg, Universiteit Antwerpen;

**Mireille van Goethem** is kliniekhoofd radiologie van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen en lid van de Vlaamse werkgroep borstkankerscreening;

**Guido Van Hal** is medisch socioloog, verbonden aan de Universiteit Antwerpen, lid van de Vlaamse werkgroep borstkankerscreening en bestuurslid van het Centrum voor Kankeropsporing;

**Eric Van Limbergen** is radiotherapeut en oncoloog gespecialiseerd in borstkanker UZ Gasthuisberg, verbonden aan de KU Leuven, lid van de Vlaamse werkgroep borstkankerscreening en voorzitter van de raad van bestuur Centrum voor kankeropsporing;

**Tjalma Wiebren** is gynaecoloog en medisch coördinator borstkliniek, Universitair Ziekenhuis Antwerpen.

Deze auteurs werden gekozen omwille van hun specifieke expertise (methodoloog, experten borstkankerscreening, eerstelijnswerker-huisarts, public health) om zo tot een multidisciplinair auteursteam te komen.

### Methodologie en literatuuronderzoek

Om de tekst niet te overladen met methodologische beschouwingen werd bij elke klinische vraag slechts een summier overzicht voorzien betreffende de onderbouwing van de bijbehorende aanbevelingen. Een meer gedetailleerde beschrijving van hoe men doorheen de verschillende stappen tot de aanbevelingen gekomen is, is beschikbaar in een reeks afzonderlijke documenten en is verkrijgbaar op vraag via Domus Medica.

Deze richtlijn kwam tot stand volgens het stramien voor de ontwikkeling van richtlijnen, dat in 2007 met de Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, de Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG) en het Centre of Evidence-Based Medicine (CEBAM) werd overeengekomen en schriftelijk vastgelegd.<sup>111</sup>

### ADAPT-procedure

De aanbevelingen werden geadapteerd volgens de ADAPTE-methode.<sup>112</sup> ADAPTE bestaat uit 24 stappen, opgedeeld in drie fasen. Belangrijke stappen zijn geschikte richtlijnen zoeken, de methodologische kwaliteit ervan beoordelen, de consistentie tussen de onderbou-

wende evidentie nagaan en interpreteren, de resulterende aanbevelingen interpreteren en nagaan of de aanbevelingen voor de Belgische setting aanvaardbaar en toepasbaar zijn. De auteurs formuleerden gezamenlijk een aantal klinische vragen op basis van eigen ervaring, ingeschatte verwachtingen van de doelgroep en de patiënten en op basis van de vorige versie van deze richtlijn uit 2008.<sup>113</sup>

### Geselecteerde richtlijnen

Met voor deze richtlijn relevante zoektermen werden twee grote online richtlijnzoekmotoren geraadpleegd (Guidelines International Network: [www.G-I-N.net](http://www.G-I-N.net) en National Guideline Clearinghouse: [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)). De zoektocht in deze richtlijnzoekmotoren resulteerde in een aantal potentieel relevante bronrichtlijnen. De richtlijnen die beantwoordden aan de gestelde limieten van taal, tijdsvenster, doelgroep en toegankelijkheid, werden gescreend op titel en/of samenvatting, op basis van relevantie en of er potentieel een antwoord op de klinische vragen in staat. De geselecteerde richtlijnen werden door twee auteurs onafhankelijk van elkaar beoordeeld aan de hand van de AGREE II-criteria.<sup>114</sup> Twee beoordelaars kwamen tot een consensus. Na gezamenlijk overleg op de auteursbijeenkomsten werden enkel deze richtlijnen behouden die volgens AGREE II het beste scoorden. De gebruikte richtlijnen zijn:

- National Guideline Clearinghouse (NGC). Guideline Summary: Breast cancer screening clinical practice guideline. [Kaiser Permanente Care Management Institute] In: National Guideline Clearinghouse (NGC), Rockville (MD); cited 1984 Apr (revised 2010 Aug 01). [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)
- Nelson HD, Tyne K, Naik A, et al. Screening for breast cancer: Systematic evidence review update for the US Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2009 (Evidence Syntheses, No. 74.). [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK36392/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK36392/)
- Qaseem A, Snow V, Sherif K, Aronson M, Weiss KB, Owens DK; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Screening mammography for women 40 to 49 years of age: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007;146:511-5.
- University of Michigan Health System. Guidelines for clinical care, cancer screening; 2011. [www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/adult.cancer/cancergline.pdf](http://www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/adult.cancer/cancergline.pdf)
- Familial breast cancer: Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer, 2013. Developed for NICE by the National Collaborating Centre for Cancer [www.nice.org.uk/Guidance/CG164](http://www.nice.org.uk/Guidance/CG164)
- Tonelli M, Gorber SC, Joffres M, et al., for the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ* 2011;183:1991-2001. Erratum in: *CMAJ* 2011;183:2147.
- Albert US, Altland H, Duda V, et al. 2008 update of the guideline: early detection of breast cancer in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009.
- Mainiero MB1, Lourenco A, Mahoney MC, et al. ACR Appropriateness Criteria Breast Cancer Screening. *J Am Coll Radiol* 2013;10:11-4.
- Mammacarcinoom. National evidence based guideline [Breast cancer]. IKNL (NL) - Comprehensive Cancer Centre, the Netherlands; 2012.
- Daly MB, Axilbund JE, Buys S, et al. for the National Comprehensive Cancer Network. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:562-94.

Voor enkele klinische vragen werd onvoldoende antwoord gevonden in de geselecteerde richtlijnen en werd een aanvullende search in PubMed verricht met aangepaste zoektermen (op vraag verkrijgbaar bij Domus Medica).

### **Vergelijking met KCE-richtlijnen**

Voor enkele klinische vragen werd gebruik gemaakt van publicaties aangebracht door de experts. In het bijzonder gaat het over publicaties van het Federaal Kenniscentrum. Er werd nagekeken in hoeverre de aanbevelingen die via ADAPT uit voornoemde richtlijnen konden worden overgenomen, afwijken van de richtlijnen van het Federaal Kenniscentrum. Indien dit het geval is, wordt dit in de tekst ook besproken. Volgende publicaties werden vergeleken:

- Paulus D, Mambourg F, Bonneux L. Borstkankerscreening. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2005. KCE Reports vol.11A. Ref. D/2005/10.273/05.
- Mambourg F, Robays J, Camberlin C, Vlayen J, Gailly J. Opsporing van borstkanker tussen 40 en 49 jaar. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2010. KCE Reports vol 129A. D2010/10.273/28.
- Mambourg F, Robays J, Gerkens S. Opsporing van borstkanker tussen 70 en 74 jaar. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2012. KCE Reports vol 176A. D2012/10.273/18.
- Kohn L, Mambourg F, Robays J, Albertijn M, Janssens J, Hoefnagels K, Ronsmans M, Jonckheer P. Informed choice on breast cancer screening: messages to support informed decision. Good Clinical Practice (GCP) Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2014. KCE Reports 216. D/2014/10.273/04.

### **Kernboodschappen**

Voor elke klinische vraag werd een apart document opgesteld in Microsoft Word, waarin een tabel als matrix diende voor de extractie en analyse van de evidentie in de richtlijnen. Meer bepaald werd uit alle geselecteerde richtlijnen, indien beschikbaar, de sleutelboodschappen geëxtraheerd en in de matrix geplaatst.

Voor elk van de sleutelboodschappen werd nagegaan of:

- de zoekstrategie in de bronrichtlijn consistent is met de sleutelboodschap;
- de evidentie uit de bronrichtlijn consistent is met de interpretatie ervan;
- de interpretatie van de evidentie in de bronrichtlijn consistent is met de sleutelboodschap;
- de vereiste deskundigheid aanwezig of bereikbaar is om ze in de Vlaamse huisartspraktijk uit te voeren;
- de nodige organisatorische randvoorwaarden (o.a. praktijkvoering) aanwezig zijn om ze in de Vlaamse huisartspraktijk toe te passen;
- de economische of financiële randvoorwaarden aanwezig zijn om ze in de Vlaamse huisartspraktijk toe te passen;
- de sleutelboodschap extrapoleerbaar is naar een Vlaamse/Belgische doelgroep.

Op basis van deze analyse werd een geadapteerde kernboodschap geformuleerd. Opdat deze sleutelboodschappen op hun waarde beoordeeld zouden kunnen worden, werd daarbij zo mogelijk het toegekende niveau van evidentie uit de bronrichtlijn vertaald naar het evidentieniveau zoals aangeboden door de GRADE working group en aangepast volgens het GRADE-systeem.

Nadat alle klinische vragen beantwoord werden met kernboodschappen volgens de bovenstaande methode, werden alle klinische vragen verder uitgewerkt en verfijnd en afgetoetst doorheen verschillende auteursvergaderingen om uiteindelijk tot een eerste ontwerp tekst te komen.

### Graden van aanbeveling (GRADE)

Aan elke kernboodschap werd een evidentieniveau en graad van aanbeveling toegekend volgens het GRADE-systeem.<sup>115</sup> Aanvullend werden kernboodschappen die volledig op consensus berusten met 'GPP' (good practice point) gegradeerd. Het toekennen van het evidentieniveau is een proces waarbij uitgegaan wordt van de sterkte van de onderbouwde evidentie, de graad van aanbeveling wordt bepaald door de mate waarin een kernboodschap aanbevolen wordt. Op deze manier wordt de waarde van een aanbeveling meer genuanceerd. Concreet bestaat de code uit een letter waarbij A het sterkste evidentieniveau en C het laagste evidentieniveau betekent en een cijfer waarbij 1 betekent dat de aanbeveling ook sterk aanbevolen wordt en 2 dat het onzeker is of de aanbeveling meer voordelen dan nadelen oplevert en dus minder sterk aanbevolen wordt.

Graden van aanbeveling		Voordelen versus nadelen en risico's	Methodologische kwaliteit van de studies	Implicaties
1A	Sterke aanbeveling, hoge graad van evidentie	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Sterke aanbeveling, kan worden toegepast bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden
1B	Sterke aanbeveling, matige graad van evidentie	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies	Sterke aanbeveling, kan worden toegepast bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden
1C	Sterke aanbeveling, lage of zeer lage graad van evidentie	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	Observationele studies of casestudies	Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er hoger evidentie beschikbaar komt
2A	Zwakke aanbeveling, hoge graad van evidentie	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen naargelang de omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden
2B	Zwakke aanbeveling, matige graad van evidentie	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen naargelang de omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden
2C	Zwakke aanbeveling, lage of zeer lage graad van evidentie	Onzekerheid over voor- of nadelen, evenwicht tussen beide is mogelijk	Observationele studies of casestudies of RCT's met majeure beperkingen	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn

## Expertronde

Na goedkeuring door de commissie Richtlijnen van Domus Medica, legden de auteurs deze ontwerprichtlijn schriftelijk voor aan externe experts uit de eerste en de tweede lijn die goed vertrouwd zijn met het onderwerp van deze richtlijn. Dit waren: Patrick Martens, Els Meerbergen, Peter Van Dam, G.M. Van Der Weelde.

Hen werd gevraagd feedback te geven op de tekst, onderbouwd door wetenschappelijke publicaties. Waar nodig werd bij consensus onder de auteursgroep de ontwerptekst aangepast aan de feedback van deze experts. Vermelding als expert betekent echter niet dat iedere expert de richtlijn op elk detail onderschrijft.

## Veldtoetsing

De ontwerptekst werd getoetst in vier Vlaamse LOK's: Hoeilaart op 13/01/2015, Hasselt op 21/01/2015, Vosselaar op 22/01/2015 en Hombeek op 28/01/2015.

Hierbij werd vooral de haalbaarheid en de toepasbaarheid van de aanbevelingen in de huisartsenpraktijk nagegaan. Dit gebeurde enerzijds aan de hand van een LOK-vergadering waarbij de kernboodschappen via een powerpointpresentatie werden voorgesteld, de commentaren werden verzameld in een verslag; anderzijds kreeg elke deelnemer van de LOK-sessie een ontwerptekst mee om deze individueel en schriftelijk te beoordelen. Nadat alle resultaten verwerkt waren, bepaalden de auteurs in consensus hoe deze in de tekst te integreren. Dit gebeurde vaak aan de hand van voetnoten, vermelding bij randvoorwaarden of aanpassingen in de tekst.

## Cochrane update

Het schrijven van een richtlijn vraagt doorheen de verschillende methodologische etappes, heel wat tijd. In deze tijd kunnen belangrijke nieuwe publicaties verschijnen.

## Patiëntenbetrokkenheid

Het is niet geheel duidelijk in welke mate patiëntenbetrokkenheid bij het ontwikkelen van een richtlijn impact heeft op patiëntenuitkomsten. Het is bovendien niet geweten wat de beste methode is om patiënten te betrekken bij het ontwikkelen van richtlijnen. Maar patiëntenbetrokkenheid maakt wel deel uit van de kwaliteitscriteria van een richtlijn volgens AGREE II, de auteursgroep deelt deze mening. G.I.N. (Guidelines International Network) heeft in 2012 een toolkit voor richtlijnontwikkelaars gemaakt om patiënten te kunnen betrekken bij richtlijnontwikkeling.<sup>116</sup> Op basis van deze toolkit heeft de auteursgroep gekozen voor de volgende twee luiken van patiëntenbetrokkenheid:

- schriftelijk voorleggen van ontwerprichtlijn aan Els Meerbergen
- Vlaamse Kankerliga, Stichting tegen Kanker, Think Pink

## Validatie

De tekst werd in februari 2015 nog een laatste maal aangeboden aan de commissie Richtlijnen van Domus Medica en na goedkeuring redactioneel afgewerkt. De richtlijn werd ingediend op 12 augustus 2015 bij het Belgian Center of Evidence-Based Medicine (CEBAM). Hier werd de richtlijn beoordeeld door klinische experts en door experts in de methodologie van richtlijn ontwikkeling, onder meer op basis van het AGREE II-instrument. CEBAM valideerde deze richtlijn op 10 maart 2016.



## **Belangenvermenging en financiering**

De auteursgroep kon in alle onafhankelijkheid haar werk doen. Deze richtlijn is niet beïnvloed door opvattingen of belangen van de financierende instantie (Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid). Bij aanvang vulden de auteurs en de experts een gedetailleerde belangenverklaring in. Het overzicht hiervan is op vraag beschikbaar bij de commissie Richtlijnen Domus Medica. Er werden geen belangenconflicten geïdentificeerd die invloed zouden kunnen hebben op deze richtlijn.

## **Update**

Om de twee jaar zullen enkele auteurs de recente literatuur nakijken en nagaan in welke mate de kernboodschappen van de richtlijn geldig blijven. Dit gebeurt op basis van een systematisch literatuuronderzoek van de afgelopen twee jaar (guidelines, cochrane, meta-analyses en zo nodig aanvullende RCT's en diagnostische onderzoeksresultaten) voor alle kernboodschappen. De opvolgrapporten worden op de website van Domus Medica geplaatst. Na vijf jaar wordt de richtlijn volledig herzien.

Deze richtlijn kwam tot stand onder de coördinatie van de Commissie richtlijnen van Domus Medica vzw (dr. Hanne Cloetens, dr. Nicole Dekker, dr. Nicolas Delvaux, dr. Philip Koeck, dr. Evy Lenaerts, dr. Hilde Philips, dr. Paul Van Royen, Ineke Meul, Elissah Hendrickx) en met de steun van de Vlaamse Gemeenschap, Agentschap voor Gezin, Welzijn en Gezondheid.

## NOTEN

### Noot 1

- Stichting Kankerregister. [www.kankerregister.org](http://www.kankerregister.org)
- Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid. [www.zorg-en-gezondheid.be/Cijfers/Sterftecijfers/Algemene-sterftecijfers/Verloren-potentiele-jaren-oorzaken-per-leeftijd/](http://www.zorg-en-gezondheid.be/Cijfers/Sterftecijfers/Algemene-sterftecijfers/Verloren-potentiele-jaren-oorzaken-per-leeftijd/)

### Noot 2

Lifetime risico op ontwikkelen borstkanker minstens 30%.

### Noot 3

Lifetime risico op ontwikkelen borstkanker minstens 17% maar minder dan 30%.

### Noot 4

- Sanchez-Zamorano LM, Flores-Luna L, Ángeles-Llerenas A, et al. Healthy lifestyle on the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:912-22.

### Noot 5

- National Cancer Institute. Avoiding risk factors and increasing protective factors may help prevent cancer. [www.cancer.gov/cancertopics/pdq/prevention/breast/HealthProfessional](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/prevention/breast/HealthProfessional)

### Noot 6

BI-Rads 4 is een indeling qua categorie op basis van borstdensiteit. BI-RADS 4 betekent dat >75% borstweefsel uit klierweefsel bestaat. Dit is het geval bij ±5% van de doelgroep.

### Noot 7

- McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1159-69.

### Noot 8

- Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1290-302.

### Noot 9

- Wilson JMG, Junger G. Principles and practice of screening for disease. Genève: World Health Organization; 1968.

### Noot 10

- [www.bevolkingsonderzoek.be/borstkanker/waar-deelnemen](http://www.bevolkingsonderzoek.be/borstkanker/waar-deelnemen)

### Noot 11

- Peto J, Mack TM. High constant incidence in twins and other relatives of women with breast cancer. *Nat Genet* 2000;26:411-4.

### Noot 12

- Emery J, Lucassen A, Murphy M. Common heredi-

tary cancers and implications for primary care. *Lancet* 2001;358:56-63.

### Noot 13

- Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998;62:676-89.

### Noot 14

- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative re-analysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001;358:1389-99.

### Noot 15

- McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000;321:624-8.

### Noot 16

- Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998;62:676-89.

### Noot 17

- National Collaborating Centre for Cancer. Familial breast cancer: Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer; 2013. [www.nice.org.uk/Guidance/CG164](http://www.nice.org.uk/Guidance/CG164)

### Noot 18

Het gebruik van gevalideerde instrumenten voor risicoberekening, zoals Gail, Tyrer Cusick en BOADICEA, hoort thuis in de tweede lijn in een centrum voor genetische screening. Geïnteresseerde huisartsen kunnen we verwijzen naar een tool beschikbaar op internet: <http://ccge.medschl.cam.ac.uk/boadicea/boadicea-web-application/>

### Noot 19

- Familial breast cancer: Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer, 2013. [www.nice.org.uk/Guidance/CG164](http://www.nice.org.uk/Guidance/CG164)

### Noot 20

- Verleye L, Desomer A, Gailly J, Robays J. Borstkankerscreening: hoe vrouwen met een verhoogd risico identificeren – welke beeldvorming gebruiken? Good clinical practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE); 2011. KCE Reports 172A D/2011/10.273/90.

#### Noot 21

- NICE. The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. 2004.
- NICE. The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. 2006.

#### Noot 22

- Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer* 1994;73:643-51.

#### Noot 23

- Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001;358:1389-99.

#### Noot 24

- Familial breast cancer: Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer, 2013. [www.nice.org.uk/Guidance/CG164](http://www.nice.org.uk/Guidance/CG164)

#### Noot 25

- Verleye L, Desomer A, Gailly J, Robays J. Borstkankerscreening: hoe vrouwen met een verhoogd risico identificeren – welke beeldvorming gebruiken? Good clinical practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE); 2011. KCE Reports 172A D/2011/10.273/90 (zie figuur 4).

#### Noot 26

Op basis van de data in de NICE-guideline kan volgende extrapolatie gemaakt worden: als de Vlaamse populatie van 6 miljoen inwoners vergelijkbaar zou zijn qua leeftijd en geslacht met de Engelse populatie, zouden er in Vlaanderen 280 000 vrouwen zijn in de leeftijdsgroep 40-49 jaar. In deze groep zouden er 120 tot 240 families zijn in wiens familiale geschiedenis sterke aanwijzingen zijn dat de leden van deze families drager zijn van een genmutatie. Bij een screening naar familiaal voorkomen met het gegeven algoritme, zullen in deze families ongeveer 1400 vrouwen uit deze families als hoogrisicogroep gedetecteerd en doorverwezen worden naar een genetisch centrum. Na een meer verfijnd assessment op basis van gevalideerde modellen type Gail of Trier Cuzick (IBIS) zou een bepaald percentage ook effectief genetisch worden gescreend. Ongeveer 280 vrouwen zouden gedetecteerd kunnen worden als draagster van een risicogen. Deze vrouwen zouden van nabij kunnen opgevolgd worden met MRI of screeningsmammografie vanaf jongere leeftijd. Alternatief is preventieve mastectomie. In deze

populatie zouden bovendien 27 000 vrouwen in de leeftijdsgroep 35-49 jaar worden beoordeeld als vrouwen met een matig verhoogd risico (op een totaal van 280 000 vrouwen). Wellicht zal een deel van deze vrouwen hun arts vragen om vroeger te starten met screening. Op dit ogenblik wordt echter een veel groter aantal vrouwen uit deze leeftijdsgroep opportunistisch gescreend.

- Familial breast cancer: Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer, 2013. [www.nice.org.uk/Guidance/CG164](http://www.nice.org.uk/Guidance/CG164)

#### Noot 27

- Hagoel L, Dishon S, Almog R, Silman Z, Bisland-Becktel S, Rennett G. Proband family uptake of familial-genetic counselling. *Psychooncology* 2000;9:522-7.

#### Noot 28

- Familial breast cancer: Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer, 2013. [www.nice.org.uk/Guidance/CG164](http://www.nice.org.uk/Guidance/CG164)
- Verleye L, Desomer A, Gailly J, Robays J. Borstkankerscreening: hoe vrouwen met een verhoogd risico identificeren – welke beeldvorming gebruiken? Good clinical practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE); 2011. KCE Reports 172A D/2011/10.273/90.

#### Noot 29

- Paulus D, Mambourg F, Bonneux L. Borstkankerscreening. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2005. KCE Reports vol.11A. Ref. D/2005/10.273/05

#### Noot 30

- Mambourg F, Robays J, Camberlin C, Vlayen J, Gailly J. Opsporing van borstkanker tussen 40 en 49 jaar. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2010. KCE Reports vol. 129A.

#### Noot 31

- The Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ* 2011;183:17.
- Mambourg F, Robays J, Gerkens S. Opsporing van borstkanker tussen 70 en 74 jaar. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2012. KCE Report 176A.

#### Noot 32

- Kohn L, Mambourg F, Robays J, et al. Informed choice on breast cancer screening: messages to support informed decision. Good Clinical Practice (GCP).

Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2014. KCE Reports 216. D/2014/10.273/04. <https://kce.fgov.be/publication/report/informed-choice-on-breast-cancer-screening-messages-to-support-informed-decision>

#### Noot 33

- US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;17:716-26.
- Stufe 3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, 1. Aktualisierung 2008. [www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de)
- Connor Gorber S, Joffres M, Dickinson J, et al. for the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ* 2011;183:1991-2001.

#### Noot 34

- Göttsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;19:1.

#### Noot 35

- Göttsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD001877. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;1:CD001877.

#### Noot 36

- Göttsche PC, Jørgensen K. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD001877.

#### Noot 37

- Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012;380:1778-86.

#### Noot 38

- Mukhtar T, Yeates D, Goldacre M. Breast cancer mortality trends in England and the assessment of the effectiveness of mammography screening: population-based study. *J R Soc Med* 2013;106:234-42.

#### Noot 39

- Wise J. Screening has not reduced deaths from breast cancer, study shows. *BMJ* 2013;346:f3780.

#### Noot 40

- Webb ML, Cady B, Michaelson JS, et al. A failure analysis of invasive breast cancer. *Cancer* 2013. DOI: 10.1002/cncr.28199.

#### Noot 41

- Tabár L, Vitak B, Chen HH, et al. The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol Clin North Am* 2000;38:625-51.

- Tabár L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011;260:658-63.

#### Noot 42

- Autier P, Boniol M, La Vecchia C, et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2010;341:c3620.

#### Noot 43

- Health Council of the Netherlands. Population screening for breast cancer: expectations and developments. Den Haag: Health Council of the Netherlands; 2014. Publication no. 2014/01.

#### Noot 44

- The Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. London: A report jointly commissioned by Cancer Research UK and the Department of Health (England); 2012.

#### Noot 45

- 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;343:1-10.

#### Noot 46

- Soerjomataram I, Coebergh JW, Louwman MW, Visser O, van Leeuwen FE. Does the decrease in hormone replacement therapy also affect breast cancer risk in the Netherlands? *J Clin Oncol* 2007;25:5038-39.

#### Noot 47

- Fabri V, Remacle A, Boutsen M. Programma Borstkankerscreening: vergelijking van de eerste drie rondes 2002-2003, 2004-2005 en 2006-2007. Rapport nr. 7. Brussel: Internutualistisch Agentschap; 2010. [www.nic-ima.be](http://www.nic-ima.be).

#### Noot 48

- Bonneux LG, Autier P. Bevolkingsonderzoek naar borstkanker loont niet: screening heeft nauwelijks invloed op sterfte. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2011;155:A3774.

#### Noot 49

- Hery C, Ferlay J, Boniol M, Autier P. Quantification of changes in breast cancer incidence and mortality since 1990 in 35 countries with Caucasian-majority populations. *Ann Oncol* 2008;19:1187-94.

#### Noot 50

- Centrum voor borstkankeropsporing. Jaarrapport 2012. [www.bevolkingsonderzoek.be/borstkanker/Publicaties](http://www.bevolkingsonderzoek.be/borstkanker/Publicaties)

**Tabel: Overzicht van de pTNM-stadia van screengedetecteerde kankers, intervalkankers (na negatieve mammografie of na positieve mammografie met negatief vervolgonderzoek (RFA=1)) en kankers gediagnosticeerd buiten screeningsprogramma (niet-deelnemers) (screeningsjaren 2001-2008).**

pStadia	Screen detected	Intervalkanker na negatieve mammografie	Intervalkanker na positieve mammografie*	Niet-deelnemers
0	1000 (16,6%)	140 (6,6%)	56 (23,4%)	444 (10,3%)
I	3.125 (51,7%)	765 (35,9%)	117 (49,0%)	1655 (38,5%)
IIA	1.211 (20,1%)	612 (28,7%)	43 (18,0%)	1059 (24,5%)
IIB	393 (6,5%)	296 (13,9%)	8 (3,3%)	542 (12,5%)
IIIA	209 (3,5%)	188 (8,8%)	12 (5,0%) <sup>2</sup>	344 (8,0%)
IIIB	17 (0,3%)	14 (0,7%)	0 (0,0%)	80 (1,8%)
IIIC	65 (1,1%)	85 (4,0%)	1 (0,4%)	126 (2,9%)
IV	19 (0,3%)	32 (1,5%)	2 (0,8%)	76 (1,8%)
Stadium niet gekend	797	264	50	872

\*met negatief vervolgonderzoek

#### Noot 51

• Health Council of the Netherlands. Population screening for breast cancer: expectations and developments. Den Haag: Health Council of the Netherlands: 2014. Publication no. 2014/01.

#### Noot 52

• Fracheboud J, Otto SJ, van Dijck JA, Broeders MJ, Verbeek AL, de Koning HJ. Decreased rates of advanced breast cancer due to mammography screening in The Netherlands. *Br J Cancer* 2004;91:861-7.

#### Noot 53

• Nederend J, Duijm LE, Voogd AC, et al. Trends in incidence and detection of advanced breast cancer at biennial screening mammography in the Netherlands: a population based study. *Breast Cancer Research* 2012;14:R10.

#### Noot 54

• Hofvind S, Sörum R, Thoresen S. Incidence and tumor characteristics of breast cancer diagnosed before and after implementation of a population-based screening-program. *Acta Oncol* 2008;47:225-31.

#### Noot 55

• Hofvind S, Lee CI, Elmore JG. Stage-specific breast cancer incidence rates among participants and non-participants of a population-based mammographic screening program. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:291-9.

#### Noot 56

• Swedish Organised Service Screening Evaluation Group. Effect of mammographic service screening on stage at presentation of breast cancers in Sweden. *Cancer* 2007;109:2205-12.

#### Noot 57

• Zorzi M, Puliti D, Vettorazzi M, et al. Mastectomy rates are decreasing in the era of service screening: a population-based study in Italy (1997-2001). *Br J Cancer* 2006;95:1265-8.

#### Noot 58

• Foca F, Mancini S, Bucchi L, et al. Decreasing incidence of late-stage breast cancer after the introduction of organized mammography screening in Italy. *Cancer* 2013;119:2022-8.

#### Noot 59

• Nyström L, Andersson I, Bjurstram N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002;359:909-19.

#### Noot 60

• Freedman DA, Petitti DB, Robins JM. On the efficacy of screening for breast cancer. *Int J Epidemiol* 2004;33:43-55.

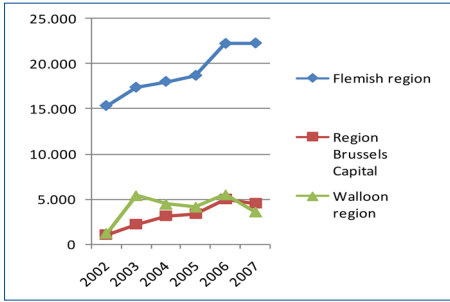
#### Noot 61

• Tabár L, Duffy SW, Yen MF, et al. All-cause mortality among breast cancer patients in a screening trial: support for breast cancer mortality as an end point. *J Med Screen* 2002;9:159-62.

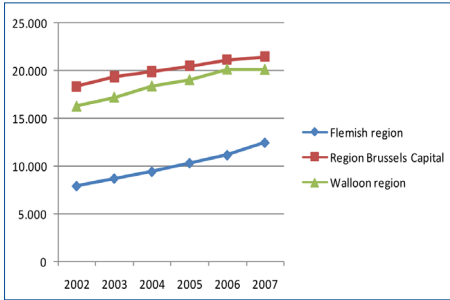
#### Noot 62

• Verleye L, Desomer A, Gailly J, Robays J. Borstkankerscreening: hoe vrouwen met een verhoogd risico identificeren – welke beeldvorming gebruiken? Good clinical practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE); 2011. KCE Reports 172A D/2011/10.273/90.

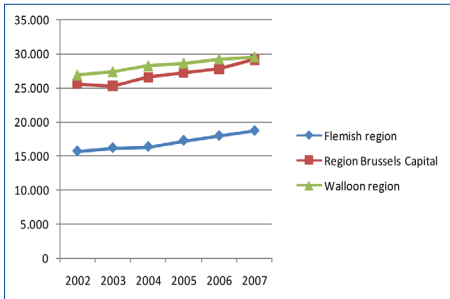
**Figuur 1: Evolution of screening mammographies per 100 000 women in the age-group 50 – 69 from 2002 to 2007 by region.**



**Figuur 2: Evolution of diagnostic mammographies per 100 000 women in the age-group 70 – 74 from 2002 to 2007 by region.**



**Figuur 3: Evolution of diagnostic mammographies per 100 000 women in the age-group 40 – 49 from 2002 to 2007 by region.**



**Noot 63**

• Familial breast cancer: Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer, 2013. *www.nice.org.uk/Guidance/CG164*

**Noot 64**

• US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: US. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*

2009;151:716-26.

• Tabár L, Faberberg G, Day NE, Holmberg L. What is the optimum interval between mammographic screening examinations? An analysis based on the latest results of the Swedish two-county breast cancer screening trial. *Br J Cancer* 1987;55:547-51.

**Noot 65**

• Götzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD001877.

**Noot 66**

• Gelder R de, Heijnsdijk EAM, Fracheboud J, Draisma G, de Koning HJ. The effects of populationbased mammography screening starting between age 40 and 50 compared to the effects of adjuvant systematic therapy. In: de Gelder R, editor. Predicting the benefits and harms of breast cancer screening. Rotterdam: Thesis, Erasmus University; 2012:113-132.

• Gelder R de, Bulliard JL, de Wolf C, et al. Cost-effectiveness of opportunistic versus organised mammography screening in Switzerland. *Eur J Cancer* 2009;45:127-38.

**Noot 67**

• Tabár L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011;260:658-63.

**Noot 68**

• Kohn L, Mambourg F, Robays J, et al. Informed choice on breast cancer screening: messages to support informed decision. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2014. KCE Reports 216. D/2014/10.273/03.

**Noot 69**

• Tabár L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011;260:658-63.

**Noot 70**

• Tabár L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011;260:658-63.

**Noot 71**

• Duffy SW, Tabár L, Vitak B, et al. Absolute numbers of lives saved and overdiagnosis in breast cancer screening, from a randomized trial and from the Breast Screening Programme in England. *J Med Screen* 2010;17:25-30.

**Noot 72**

• Kohn L, Mambourg F, Robays J, et al. Informed choice on breast cancer screening: messages to

support informed decision. Good Clinical Practice (GCP) Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2014. KCE Reports 216. D/2014/10.273/03.

#### **Noot 73**

- Hofvind S, Ponti A, Patnick J, et al. False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service screening programmes. *J Med Screen* 2012;19:57-66.

#### **Noot 74**

- Barratt A, Howard K, Irwig L, Salkeld G, Houssami N. Model of outcomes of screening mammography: information to support informed choices. *BMJ* 2005;330:936.

#### **Noot 75**

- Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker. Landelijke Evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker. 11e rapport. Rotterdam: Erasmus Medisch Centrum; 2005.

#### **Noot 76**

- Biesheuvel C, Barratt A, Howard K, Houssami N, Irwig L. Effects of study methods and biases on estimates of invasive breast cancer overdiagnosis with mammography screening: a systematic review. *Lancet Oncol* 2007;8:1129-38.

#### **Noot 77**

- Gelder R de, van As E, Tilanus-Linthorst MM, et al. Breast cancer screening: evidence for false reassurance? *Int J Cancer* 2008;123:680-6.

#### **Noot 78**

- Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med* 2012;367:1998-2005.

#### **Noot 79**

- Etzioni R, Gulati R, Mallinger L, Mandelblatt J. Influence of study features and methods on overdiagnosis estimates in breast and prostate cancer screening. *Ann Intern Med* 2013;158:831-8.

#### **Noot 80**

- Heyes GJ, Mill AJ, Charles MW. Enhanced biological effectiveness of low energy X-rays and implications for the UK breast screening programme. *British Journal of Radiology* 2006;79:195-200.

#### **Noot 81**

- Heleno B, Thomsen MF, Rodrigues DS, Jørgensen KJ, Brodersen J. Quantification of harms in cancer screening trials: literature review. *BMJ* 2013;347:f5334.

#### **Noot 82**

- Wegwarth O, Gigerenzer G. Overdiagnosis and over-treatment - Evaluation of what physicians tell their

patients about screening harms. *JAMA Intern Med Online*; 21 oktober 2013.

#### **Noot 83**

- Jaarverslag 2012. Brussel: Riziv; 2013.

#### **Noot 84**

- Hofvind S, Thoresen S, Tretli S. The cumulative risk of a false-positive recall in the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer* 2004;101:1501-7.

#### **Noot 85**

- Njor SH, Olsen AH, Schwartz W, Vejborg I, Lyng E. Predicting the risk of a false-positive test for women following a mammography screening programme. *J Med Screen* 2007;14:94-7.

#### **Noot 86**

- The Royal New Zealand college of General Practitioners (1999). Early detection of breast cancer. [http://nzhta.chmeds.ac.nz/publications/breast\\_cancer.pdf](http://nzhta.chmeds.ac.nz/publications/breast_cancer.pdf)

#### **Noot 87**

- Kohn L, Mambourg F, Robays J, et al. Informed choice on breast cancer screening: messages to support informed decision. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2014. KCE Reports 216. D/2014/10.273/03.

#### **Noot 88**

- Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker. LETB rapportage 2012. Belangrijkste resultaten 2010 bevolkingsonderzoek borstkanker. Rotterdam: Erasmus MC, afd. Maatschappelijke Gezondheidszorg, Radboud Universiteit Nijmegen, afdeling Epidemiologie, Biostatistiek en HTA.; 2012.

#### **Noot 89**

- Brewer NT, Salz T, Lillie SE. Systematic review: the long-term effects of false-positive mammograms. *Ann Intern Med* 2007;146:502-10.
- Keyzer-Dekker CMG, De Vries J, Roukema JA, Van der Steeg AFW. Nadelige effecten van een afwijkend screeningsmammogram op kwaliteit van leven en angstbeleving. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:1243-8.

#### **Noot 90**

- Bond M, Pavey T, Welch K, Cooper C, Garside R, Dean S, et al. Psychological consequences of false-positive screening mammograms in the UK. *Evid Based Med* 2013;18:54-61.
- Brodersen J, Siersma VD. Long-term psychosocial consequences of false-positive screening mammography. *Ann Fam Med* 2013;11:106-15.

#### **Noot 91**

- Bond M, Pavey T, Welch K, et al. Psychological consequences of falsepositive screening mammograms in the UK. *Evid Based Med* 2013;18:54-61.



**Noot 92**

- Drossaert CHC, Boekema AG, Boer H, Seydel ER. Psychosociale gevolgen van borstkankerscreening. *Tijdschrift voor gezondheidswetenschappen* 1998;76:59-66.
- Webster P, Austoker J. Women's knowledge about breast cancer risk and their views of the purpose and implications of breast screening – a questionnaire survey. *J Public Health (Oxf)* 2006;28:197-202.

**Noot 93**

- Gelder R de, van As E, Tilanus-Linthorst MM, et al. Breast cancer screening: evidence for false reassurance? *Int J Cancer* 2008;123:680-6.

**Noot 94**

- [www.bevolkingsonderzoek.be/borstkanker/Publicaties](http://www.bevolkingsonderzoek.be/borstkanker/Publicaties)

**Noot 95**

- Zahl PH, Strand BH, Maehlen J. Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: a prospective cohort study. *BMJ* 2004;328:921-4.

**Noot 96**

- Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med* 2012;367:1998-2005.

**Noot 97**

- Kalager M, Adami HO, Bretthauer M, Tamimi RM. Overdiagnosis of invasive breast cancer due to mammography screening: results from the Norwegian screening program. *Ann Intern Med* 2012;156:491-9.

**Noot 98**

- Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *BMJ* 2009;339:b2587.

**Noot 99**

- Duffy SW, Tabár L, Vitak B, et al. Absolute numbers of lives saved and overdiagnosis in breast cancer screening, from a randomized trial and from the Breast Screening Programme in England. *J Med Screen* 2010;17:25-30.
- Paci E, Miccinesi G, Puliti D, et al. Estimate of overdiagnosis of breast cancer due to mammography after adjustment for lead time. A service screening study in Italy. *Breast Cancer Res* 2006;8:R68.
- Olsen AH, Agbaje OF, Myles JP, Lyng E, Duffy SW. Overdiagnosis, sojourn time, and sensitivity in the Copenhagen mammography screening program. *Breast J* 2006;12:338-42.
- Seigneurin A, François O, Labarère J, Oudeville P, Monlong J, Colonna M. Overdiagnosis from nonprogressive cancer detected by screening mammography: stochastic simulation study with calibration to population based registry data. *BMJ* 2011;343:d7017.

- Njor SH, Olsen AH, Blichert-Toft M, Schwartz W, Vejborg I, Lyng E. Overdiagnosis in screening mammography in Denmark: population based cohort study. *BMJ* 2013;346:f1064.

**Noot 100**

- Health Council of the Netherlands. Population screening for breast cancer: expectations and developments. Den Haag: Health Council of the Netherlands, 2014. Publication no. 2014/01.
- Gelder R de, Fracheboud J, Heijnsdijk EA, et al. Digital mammography screening: weighing reduced mortality against increased overdiagnosis. *Prev Med* 2011;53:134-140.

**Noot 101**

- Kohn L, Mambourg F, Robays J, et al. Informed choice on breast cancer screening: messages to support informed decision. Good Clinical Practice (GCP) Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2014. KCE Reports 216. D/2014/10.273/03.

**Noot 102**

- Baum M. Harms from breast cancer screening outweigh benefits if death caused by treatment is included. *BMJ* 2013;346:f385.
- Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD001877.
- Jørgensen KJ, Keen JD, Gøtzsche PC. Is mammographic screening justifiable considering its substantial overdiagnosis rate and minor effect on mortality? *Radiology* 2011;260:621-7.

**Noot 103**

- Health Council of the Netherlands. Population screening for breast cancer: expectations and developments. Den Haag: Health Council of the Netherlands; 2014. Publication no. 2014/01.

**Noot 104**

- Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker. Landelijke evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland 1990-2007. Rotterdam: Erasmus MC, afd. Maatschappelijke Gezondheidszorg; 2009. LETB XII.

**Noot 105**

- Zorzi M, Puliti D, Vettorazzi M, et al. Mastectomy rates are decreasing in the era of service screening: a population-based study in Italy (1997-2001). *Br J Cancer* 2006;95:1265-8.

**Noot 106**

- Hayes BD, Fitzpatrick P, Quinn C. Mastectomy rates in the Irish national breast screening programme, 2000-2010. *BMJ* 2011. [www.bmj.com/rapid-response/2011/11/03/mastectomy-rates-irish-national-breast-screening-programme-2000-2010](http://www.bmj.com/rapid-response/2011/11/03/mastectomy-rates-irish-national-breast-screening-programme-2000-2010)



#### Noot 107

- Walsh PM, McCarron P, Middleton RJ, Comber H, Gavin AT, Murray L. Influence of mammographic screening on trends in breast-conserving surgery in Ireland. *Eur J Cancer Prev* 2006;15:138-48.

#### Noot 108

- Suhrke P, Maehlen J, Schlichting E, Jörgensen KJ, Götzsche PC, Zahl PH. Effect of mammography screening on surgical treatment for breast cancer in Norway: comparative analysis of cancer registry data. *BMJ* 2011;343:d4692.

#### Noot 109

- Hofvind S, Lee CI, Elmore JG. Stage-specific breast cancer incidence rates among participants and non-participants of a population-based mammographic screening program. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:291-9.

#### Noot 110

- Smans K, Bosmans H, Xiao M, Carton AK, Marchal G. Towards a proposition of a diagnostic (dose) reference level for mammographic acquisitions in breast screening measurements in Belgium. *Radiat Prot Dosimetry* 2005;117:321-6.

#### Noot 111

- Chevalier P, De Sutter A, Dirven K, et al. Algemeen stramien voor de ontwikkeling van aanbevelingen van goede medische praktijkvoering. Berchem/ Brussel: Domus Medica/SSMG; 2007. [www.pallialine.be/accoumts/129/docs/stramien\\_aanbevelingen\\_2007.pdf](http://www.pallialine.be/accoumts/129/docs/stramien_aanbevelingen_2007.pdf)

#### Noot 112

ADAPTE is een stapsgewijze en gestructureerde methode voor adaptatie van richtlijnen naar de lokale context, ontwikkeld door de ADAPTE Collaboration, een internationale werkgroep van onderzoekers en richtlijnontwikkelaars binnen het Guideline International Network (GIN).

- The ADAPTE collaboration. The ADAPTE process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation; 2009 Version 2.0. [www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net) (laatst geraadpleegd op 18 oktober 2014)

#### Noot 113

- Garmyn B, Govaerts F, Van de Vyver N, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Borstkankerscreening. *Huisarts Nu* 2008;37:2-27.

#### Noot 114

AGREE II: Het AGREE-instrument is een algemeen hulpmiddel voor richtlijnmakers en -gebruikers om de methodologische kwaliteit van klinische richtlijnen te beoordelen.

- Brouwers M, Kho ME, Browman GP, et al; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J* 2010;182:E839-42. DOI:

10.1503/090449. [www.agreetrust.org](http://www.agreetrust.org) (laatst geraadpleegd op 18 oktober 2014)

#### Noot 115

- Van Royen P. Grade, een systeem om niveau van bewijskracht en graad van aanbeveling aan te geven. *Huisarts Nu* 2008;37:505-9.

#### Noot 116

- GIN public toolkit. [www.g-i-n.net/document-store/working-groups-documents/g-i-n-public/toolkit/toolkit-2015](http://www.g-i-n.net/document-store/working-groups-documents/g-i-n-public/toolkit/toolkit-2015)

## BIJLAGE 1: ORGANISATIE BEVOLKINGSONDERZOEK

### Organisatie van het bevolkingsonderzoek

Onderstaande tekst is overgenomen uit de rapportering van de werkgroep ter voorbereiding van de Gezondheidsconferentie 2013 onder redactie van Birgit Kerstens.

Het Vlaams bevolkingsonderzoek naar borstkanker is gebaseerd op de organisatieketen zoals uitgetekend in *figuur 1*. Deze sequentiële stappen vormen samen het traject dat elke deelnemer aan het bevolkingsonderzoek in principe doorloopt en vormen een continu proces waarbij elke stap afhangt van de (uitvoering, kwaliteit en resultaat) van de vorige stap.

Een essentiële fase voorafgaand aan dit traject is die van sensibilisering en communicatie, waarbij de burgers, zorgverleners, partner- en terreinorganisaties geïnformeerd worden over het nut en de aanpak van gezondheidsbevordering en preventie van kanker. Sensibilisering is echter niet te reduceren tot enkel de fase voorafgaand aan de deelname aan het bevolkingsonderzoek; continuïteit in informatieverbreiding en communicatie in en over alle stappen van de organisatieketen zijn onontbeerlijk. De naadloze aansluiting van de organisatieketen van het bevolkingsonderzoek aan het diagnostische en curatieve circuit is uiteraard cruciaal voor deelnemers met een afwijkend screeningsresultaat.

Een belangrijk aandachtspunt bij de overgang van het traject van bevolkingsonderzoek naar de (na)zorg is een goede doorverwijzing, met terugkoppeling en informatie-uitwisseling tussen de diagnostische en curatieve zorgverleners en de verantwoordelijke screeningsorganisatie. Kwaliteitsborging vindt plaats doorheen de volledige organisatieketen.

**Figuur 1: Organizeketen van het Vlaams bevolkingsonderzoek naar borstkanker.**



### Selectie en uitnodiging

De uitnodigingsbrief die de vrouw van het Centrum voor Kankeropsporing (CvKO) ontvangt, geldt als voorschrift voor de screeningsmammografie. Alle vrouwen uit de doelgroep, die gedurende een bepaalde periode niet deelnamen via het eerste spoor, niet weigerden deel te nemen en niet meedeelden borstkanker te hebben, krijgen een persoonlijke uitnodiging waarin een voorstel van afspraak vermeld staat bij een mammografische eenheid uit haar buurt of bij een mobiele eenheid. Uiteraard is de vrouw vrij hier al dan niet op in te gaan. Ze kan ook vrij een andere mammografische eenheid (ME) kiezen. Daarvoor kan ze het

CvKO contacteren per e-mail of via een gratis telefoonnummer dat op de uitnodiging staat vermeld. De vrouw kan (schriftelijk) verzoeken om geen uitnodigingen meer te ontvangen en weigeren in te gaan op de uitnodiging om deel te nemen aan het bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Dit wordt geregistreerd en bij een expliciete weigering wordt de vrouw in de toekomst niet meer uitgenodigd. Zij kan er wel voor kiezen op een gegeven moment deel te nemen via het eerste spoor. Vanaf die deelname wordt de weigering als nietig beschouwd en wordt haar herhaalde deelname via het eerste spoor afgewacht. Als na 24 maanden geen nieuwe deelname wordt geregistreerd via het eerste noch het tweede spoor, ontvangt de vrouw een uitnodigingsbrief.

### **Geïnformeerde keuze**

Recent werden de uitnodigingsbrieven, begeleidende folders en de website ([www.bevolkingsonderzoek.be](http://www.bevolkingsonderzoek.be)) voor het bevolkingsonderzoek naar borstkanker aangepast. Niet alleen is er de nieuwe huisstijl en logo, het informatiemateriaal verwijst nu zowel naar de voordelen als de nadelen en de mogelijke risico's van een screeningsmammografie, informatie die voorheen ontbrak.

De uitnodigingsbrief, de folder en de website zijn in 2014 in samenwerking met VLK herwerkt waarbij de info rond geïnformeerde keuze vanuit KCE-rapport is geïntegreerd.<sup>1-4</sup>

### **Screeningstest/ onderzoek**

Vooraleer een mammografietoestel gebruikt kan worden voor de **screeningsmammografie**, ondergaat het eerst een hele reeks fysisch-technische en radiologisch-technische testen. Fysisch-technische deskundigen van de vier erkende controleorganisaties maken elke maand een rapport op per mammografische eenheid met een overzicht van de resultaten van de dagelijkse en wekelijkse kwaliteitscontrole van de voorbije maand.<sup>5</sup>

De deskundigen bezorgen het rapport vóór het afgesproken tijdstip aan de mammografische eenheid in kwestie en aan het CvKO. Elke mammograaf (analoog of digitaal, CR- of DR-type) die ingezet wordt voor het bevolkingsonderzoek, moet eerst een typetoelating krijgen van de Vlaamse werkgroep Bevolkingsonderzoek naar borstkanker.<sup>6</sup>

Het hele onderzoek, van uitkleden en het nemen van de mammografie tot aankleden, duurt maximaal een half uur. Van de deelnemende vrouw wordt verwacht dat ze haar identiteitskaart meebrengt naar de mammografische eenheid samen met de uitnodigingsbrief of de verwijfsbrief en, als ze die in haar bezit heeft, haar vroegere mammografieën. Om te kunnen deelnemen deelt de vrouw op de mammografische eenheid mee welke arts de resultaten moet ontvangen om te kunnen instaan voor de eventuele opvolging na een afwijkend screeningsresultaat. Voor vrouwen die geen arts aanduiden, contacteert het CvKO de mammografische eenheid om te achterhalen wie haar arts is.

De vrouw die deelneemt, ondertekent een **formulier** (*informed consent*) waarin staat dat ze geïnformeerd werd over de voor- en nadelen en over het verloop van het bevolkingsonderzoek en dat haar gegevens geregistreerd, doorgegeven en statistisch verwerkt worden met inachtneming van de regels inzake de bescherming van de persoonlijke levenssfeer. Zij kan ervoor kiezen dat haar huisarts niet ingelicht wordt over de resultaten, als ze een andere arts opgeeft die het resultaat zal ontvangen. Ook kan ze bepalen dat het centrum geen

contact mag opnemen met haar behandelende arts voor het bewaken en registreren van de opvolging na een afwijkend screeningsresultaat. Het ondertekend formulier betreft het luik 'bescherming van de persoonsgegevens en toestemming' van het aanvraagformulier screeningsmammografie/tweede lezing.

Een radioloog of een gespecialiseerde medewerker neemt twee mammografieën van elke borst, die op een steunplaat gelegd wordt. Om een foto van goede kwaliteit te kunnen maken, moet de borst goed gepositioneerd worden en gedurende enkele seconden voldoende aangedrukt worden. Zodra de mammografieën gemaakt zijn, kijkt de medewerker de kwaliteit na.

### Analyse/ beoordeling

Om de kwaliteit te garanderen is het bevolkingsonderzoek naar borstkanker zo maximaal mogelijk afgestemd op de laatste editie van de Europese aanbevelingen voor kwaliteitsgarantie bij screening en diagnose van borstkanker.<sup>7</sup>

Essentieel daarbij zijn de kwaliteitsvereisten voor de mammografische eenheden en het Centrum voor Kankeropsporing, de nauwkeurige registratie van alle gegevens met het oog op evaluatie en het systeem van **dubbele lezing**.<sup>8</sup>

Een dubbele lezing betekent dat elke screeningsmammografie na een eerste beoordeling en protocollering (eerste lezing door een radioloog), een tweede maal door een andere radioloog wordt beoordeeld en geprotocolleerd (tweede lezing), zonder dat deze laatste het resultaat van de eerste lezing kende. De eerste lezing gebeurt door een radioloog (geneesheerspecialist voor röntgendiagnose) verbonden aan de mammografische eenheid waar de screeningsmammografie wordt genomen, de tweede lezing door een radioloog verbonden aan het CvKO.

De mogelijke besluiten na het screeningsonderzoek zijn:

0 = technische recall; foto moet hernomen worden omwille van slechte radiografische kwaliteit

1 = geen afwijking; leidt tot 'niet-afwijkend screeningsresultaat'

2 = goedaardige afwijking; leidt tot 'niet-afwijkend screeningsresultaat'

3 = een letsel wordt vermoed; verdere oppuntstelling is nodig.

Als beide lezingen tot hetzelfde besluit komen, is er concordantie tussen de besluiten. Een resultaatsmededeling kan onmiddellijk gegenereerd worden. Als beide lezingen niet tot hetzelfde screeningsresultaat besluiten (niet-afwijkend, en dus besluit 1 of 2, versus afwijkend, en dus besluit 3), wordt gesproken van discordantie. In dat geval zal een consensuslezing tussen eerste en tweede lezer georganiseerd worden. In de praktijk wordt de consensuslezing zelden toegepast aangezien de organisatie daarvan momenteel moeilijk is (bv. eerste en tweede lezer tegelijk over dezelfde informatie van de huidige en voorgaande screeningsmammografieën op hun scherm laten beschikken). Daarom wordt het advies gevraagd van een derde radioloog verbonden aan het CvKO, met kennis van het resultaat van de eerdere lezingen. Het besluit van de derde lezing bepaalt het uiteindelijke screeningsresultaat. Pas dan kan een resultaatsmededeling aan de vrouw en haar opvolgende arts opgemaakt worden.

### **Vrouwen met borstprothese**

Vrouwen met een borstprothese om esthetische reden behoren tot de doelgroep van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Binnen de Vlaamse werkgroep wordt volgende werkwijze gehanteerd: bij het nemen van de mammografie bij vrouwen met een borstprothese wordt ook een Eklund-opname genomen, waardoor de borstklier zo maximaal mogelijk zichtbaar wordt op de opname. Als de tweede lezer besluit dat een te groot deel van de borstklier niet kan beoordeeld worden, wordt een individuele brief verstuurd naar de arts en de gescreende vrouw met de reden daarvoor en wordt eventueel een voorstel van verder onderzoek (echografie, eventueel MRI,...) gedaan. Die vrouwen zijn en blijven wel een deel van de doelgroep van het bevolkingsonderzoek. Op het registratieformulier van de tweede lezing wordt dergelijke screeningsmammografie aangeduid als 'technisch niet interpreteerbaar maar geen recall nodig'.

### **Mindervalide vrouwen**

Mammografische eenheden met bijvoorbeeld een relatief hoog percentage aan mindervalide personen hebben het moeilijk om bij voldoende vrouwen een correcte positionering van de opnames te bekomen. In die omstandigheden zal de tweede lezer wellicht vaak de beoordeling 'technisch niet-interpreteerbaar beeld' hanteren. Om die reden is het best dat de eerste lezer de reden vermeldt waarom de positionering niet beter kon. Hier stelt zich geen probleem van beroepsgeheim omdat ook de tweede lezer hieraan gebonden is. Een-zelfde procedure als bij vrouwen met een prothese wordt gebruikt.

### **Resultaatsmededeling**

Nadat de resultaten van het opsporingsonderzoek bekend zijn, wordt de vrouw in kwestie, de arts die de screeningsmammografie uitvoerde (de eerste lezer), de arts(en) die de vrouw aanduidde en – tenzij de vrouw dit weigert – ook de huisarts als dit niet dezelfde arts is, daarover **schriftelijk geïnformeerd**.

Bij een **niet-afwijkend screeningsresultaat** wordt van de vrouw verwacht dat zij zich na twee jaar opnieuw aanbiedt, met een voorschrift of met een uitnodigingsbrief, en dat ze bij eventuele klachten die kunnen wijzen op borstkanker niet nalaat om intussen toch haar arts te consulteren. Het kan immers altijd voorkomen dat een borstkanker gemist werd bij het screeningsonderzoek ofwel zich snel ontwikkelt.

Bij een **afwijkend resultaat** wordt de vrouw 7 kalenderdagen later dan de arts op de hoogte gebracht zodat deze de vrouw zelf kan verwittigen en voorkomen wordt dat de vrouw bijvoorbeeld een geheel weekend met haar vragen blijft zitten. Bij een afwijkend screeningsresultaat wordt verwacht dat de vrouw zich verder laat onderzoeken. Tenzij de vrouw dit weigert worden ook de resultaten van de verdere opvolging opgevraagd en geregistreerd. Dit is, naast het registreren van de andere gegevens, nodig voor de kwaliteitsbewaking van het programma.

De doorlooptijd of wachttijd tussen de verschillende stappen van de organisatieketen worden in *tabel 1* samengevat. De eerste lezing moet bij het CvKO binnengebracht worden binnen een termijn van 7 dagen (aanlevertijd). De verwerking ervan, voor voorlegging voor 2e/eventueel 3e lezing, moet binnen de 14 kalenderdag gebeuren (verwerkingstijd). De totale doorlooptijd tussen screeningstest en resultaatsmededeling bedraagt maximaal 21 kalenderdagen.

Tabel 1: Wachtijden tussen uitnodiging en resultaatmededeling voor het bevolkingsonderzoek naar borstkanker.

Uitnodiging	Screeningstest	Analyse	Resultaatsmededeling	In geval van niet-afwijkend (-) resultaat: heroproep	In geval van afwijkend (+) resultaat: doorverwijzing
$t_0$	Afspraak op door het CvKO voorgestelde datum in voorgestelde mammografische eenheid	Aanleveren van screeningsmammografie + 1e lezing van CvKO: < 7 kalenderdagen; 2e lezing door CvKO: binnen 7 (gewenst) of 14 kalenderdagen (aanvaardbaar)	Deelneemster moet binnen 14 (gewenst) of 21 kalenderdagen (aanvaardbaar) na test het resultaat ontvangen	Opnieuw uitnodigen na 2 jaar	Zo snel mogelijk doorverwijzing naar vervolgonderzoek
	$t_1$	$t_1 + \text{max } 21$ kalenderdagen	$t_1 + \text{max } 21$ kalenderdagen		

Bron: Rapportering van de werkgroep ter voorbereiding Gezondheidsconferentie 2013.

### Doorverwijzing naar vervolgonderzoek & uitnodiging voor vervolgronde

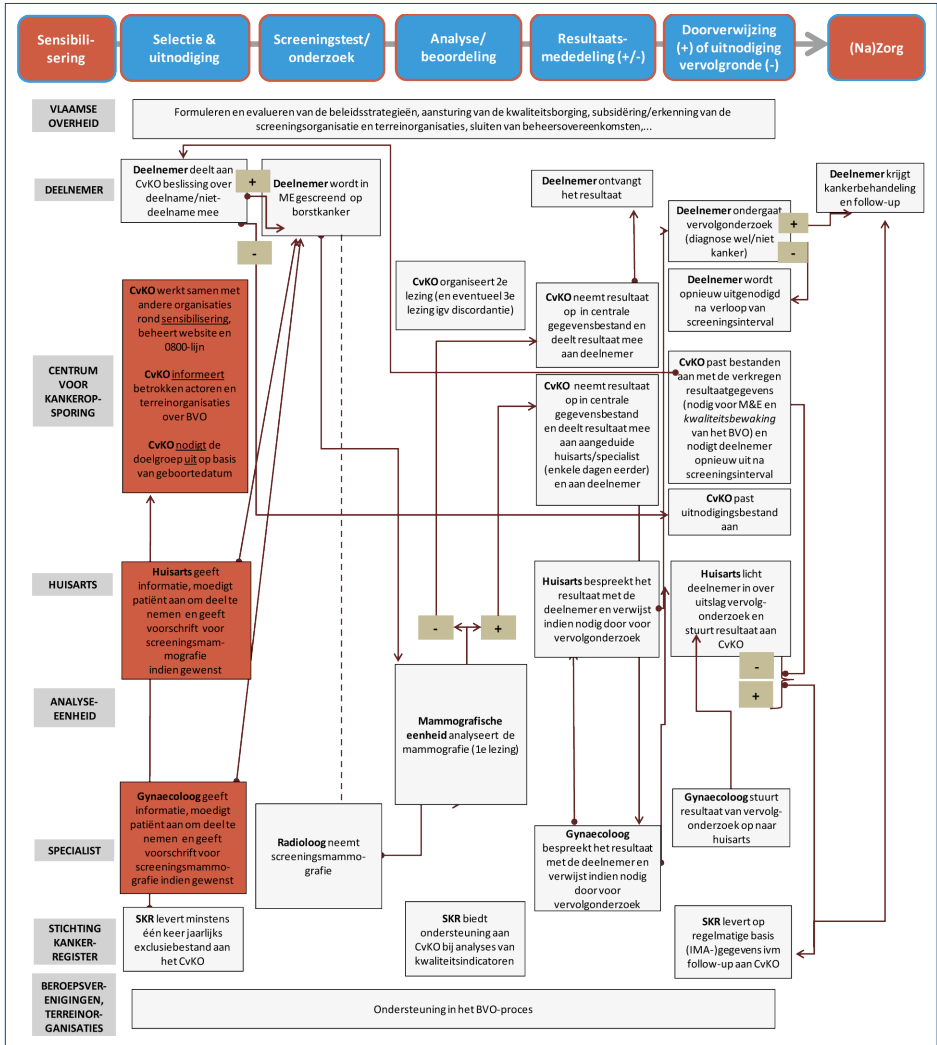
Voor de vervolgronden (heroproep) worden de vrouwen na 24 maanden opnieuw uitgenodigd. Wanneer op basis van de dubbele lezing van de screeningsmammografie geconcludeerd wordt dat er een afwijking is, zal de arts verder onderzoek voorschrijven. Voor de diagnose, behandeling en follow-up wordt verwezen naar de aanbevelingen betreffende de diagnostische oppuntstelling van bij screening gedetecteerde borstletsels, die de Vlaamse werkgroep bevolkingsonderzoek naar borstkanker in 2005 opmaakte en waarbij uitgegaan werd van de bestaande Europese aanbevelingen van EUSOMA, en naar de recente aanbevelingen van het Federaal Kenniscentrum voor Gezondheidszorg.<sup>9-11</sup>

Voor elke vrouw die werd doorverwezen voor verder onderzoek naar aanleiding van het afwijkende resultaat van haar screeningsonderzoek, wordt door de afdeling van het CvKO waar de tweede lezing is gebeurd, de uitslag van de vervolgonderzoeken opgevraagd, tenzij de vrouw dit geweigerd heeft op het *informed consent*-formulier. Drie maanden na het versturen van de resultaatsbrief wordt een brief verzonden aan de arts die door de vrouw werd aangeduid op het aanvraagformulier met de vraag om informatie i.v.m. de vervolgonderzoeken van de vrouw te bezorgen. De respons van de artsen op de brief met het verzoek om informatie schommelt over de verschillende jaren tussen 75 en 85 procent.<sup>12</sup>

Een faalveilige organisatie van het bevolkingsonderzoek (d.i. nagaan of er opvolging plaatsvindt na afwijkend screeningsresultaat) en kwaliteitsbewaking worden voorzien. De Heracles-databank en de koppeling met de kankerdatabank dragen hieraan bij. Aan de hand van een aantal indicatoren kan de kwaliteit van o.a. diagnose en behandeling opgevolgd worden.

# Taakverdeling binnen het Vlaams bevolkingsonderzoek naar borstkanker

Schema: Taakverdeling binnen het Vlaams bevolkingsonderzoek naar borstkanker.



Bron: Rapportering van de werkgroep ter voorbereiding Gezondheidsconferentie 2013.

## Sensibilisering en participatie

De participatiegraad blijft ook een heikel punt van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker dat Vlaanderen sinds 2001 organiseert. Voor de periode 2011-2012 bedroeg de participatiegraad 51,2 procent (402 389 gescreende vrouwen), ver onder het gewenste percentage van 75 procent (volgens de gezondheidsdoelstelling i.v.m. bevolkingsonderzoek naar borstkanker).<sup>13</sup>

Dit percentage ligt nog lager als men op lange termijn een opvolging van de doelgroep doet, wat erop wijst dat deelname aan de bevolkingsonderzoeken niet steeds trouw gebeurt. Analyse van de gegevens in de provincie Limburg toont bijvoorbeeld dat 19,4 procent van de vrouwen die in 2005-2006 voor de eerste keer deelnamen aan het bevolkingsonderzoek naar borstkanker, zich niet opnieuw heeft laten screenen bij de vervolgronde in 2007-2008.<sup>14</sup>

Een belangrijke verklaring hiervoor is dat een deel van de screeningsmammografieën als diagnostische mammografieën wordt geregistreerd en dus niet meetelt in de participatiecijfers. Volgens het achtste rapport van het Intermutualistisch Agentschap (IMA) liet in de periode 2009-2010 21 procent van de vrouwen in de doelgroep een diagnostische mammografie nemen in Vlaanderen.<sup>15</sup>

De bevraging over borstkankeropsporing in de Nationale Gezondheidsenquête van 2008 toont dat 71,3 procent van de Vlaamse vrouwen tussen 50 en 69 jaar een mammografie heeft laten uitvoeren in de afgelopen twee jaar.<sup>16</sup>

Hoewel 89 procent van de Vlaamse vrouwen tussen 50 en 69 jaar aangeeft dat ze de uitnodigingsbrief ontvangen heeft, zegt slechts 28 procent dat ze een screeningsmammografie gehad heeft, wat gezien de 'deelnamegraad' van 71,3 procent, impliceert dat het merendeel van de vrouwen geen mammografie laat uitvoeren volgens de criteria van het nationaal programma voor vroegtijdige opsporing van borstkanker. Deze bevinding wordt bevestigd door Riziv-gegevens voor 2007-2008, waaruit blijkt dat de dekkinggraad van de borstkankerscreening bij patiënten die tijdens het jaar de huisarts raadplegen, 69 procent is waarvan 23 procent buiten het georganiseerde bevolkingsonderzoek naar borstkanker.<sup>17</sup>

Verdere analyse van dezelfde Gezondheidsenquête toont aan dat zowel opleiding als inkomen een invloed hebben op deelname aan borstkankeropsporing (*tabel 2*): zo laten hoger opgeleide vrouwen vaker een diagnostische mammografie uitvoeren, maar voor mammografieën uitgevoerd in het kader van bevolkingsonderzoek naar borstkanker geldt dit echter niet, wat een argument is om dergelijk programma te behouden. Vrouwen uit de laagste inkomensklasse laten het minst een mammografie nemen, zowel via diagnostische als georganiseerde screening.

Een recente studie op basis van gegevens van de Christelijke Mutualiteiten toonde dat vrouwen met een leefloon minder vaak gescreend worden op borst- en baarmoederhalskanker. Wat borstkankeropsporing betreft, doen vrouwen van 50 tot 69 jaar met een leefloon minder mee aan het bevolkingsonderzoek naar borstkanker (15 procent minder) en doen ze eveneens minder beroep op opportunistische screening (29 procent minder). Data-analyse toonde dat vrouwen van 25 tot 64 jaar met een leefloon ook minder vaak gescreend worden op baarmoederhalskanker (15 procent) dan de anderen (21 procent).<sup>18</sup>

In 2011 publiceerde het Intermutualistisch Agentschap, in samenwerking met de Stichting tegen Kanker, het rapport 'Karakterisering van niet-gescreende vrouwen', waarin onder andere het socio-economische profiel van niet-deelnemers aan het Vlaams bevolkingsonderzoek naar kanker onder de loep werd genomen. Hierdoor werd duidelijk dat het niet alleen vrouwen uit de economisch zwakkere groepen zijn die niet deelnemen (68 procent van vrouwen met leefloon en 63 procent van werkzoekenden met wacht- of overbruggingsuitkering), maar ook vrouwen die werken als zelfstandige in hoofdberoep (59 procent niet-participatie) of in bijberoep (57 procent niet-participatie).



**Tabel 2: Percentage vrouwen (50-69 jaar) in Vlaanderen dat aangeeft een mammografie gehad te hebben.**

	Vrouwen die aangeven een mammografie gehad te hebben	Vrouwen die aangeven een screeningsmammografie gehad te hebben	Vrouwen die aangeven een uitnodiging voor een screeningsmammografie ontvangen te hebben
Vlaanderen	71,3 (BI: 66,4-76,3)	28,3 (BI: 23,4-33,3)	88,9 (BI: 85,3-92,5)
<b>Maandelijks inkomen</b>			
< 750 €	47,5 (BI: 24,8-70,1)	20,2 (BI: 4,8-35,6)	86,1 (BI: 69,6-100)
750-1000 €	72,2 (BI: 59,9-84,5)	30,4 (BI: 16,9-43,8)	90,0 (BI: 82,6-97,3)
1000-1500 €	66,0 (BI: 56,1-75,9)	23,8 (BI: 15,5-32,1)	86,7 (BI: 80,3-93,1)
1500-2500 €	79,5 (BI: 70,3-88,7)	34,2 (BI: 23,1-45,3)	89,6 (BI: 80,6-98,6)
>2500 €	97,6 (BI: 92,5-100,0)	35,0 (BI: 12,8-57,2)	93,6 (BI: 80,8-100)
<b>Opleidingsgraad</b>			
Lager of geen diploma	69,2 (BI: 53,9-84,5)	19,3 (BI: 8,2-30,3)	90,5 (BI: 81,5-99,5)
Lager secundair	65,0 (BI: 53,4-76,7)	33,8 (BI: 22,3-45,2)	85,3 (BI: 77,2-93,4)
Hoger secundair	68,1 (BI: 59,4-76,8)	25,7 (BI: 17,5-34,0)	91,8 (BI: 87,0-96,6)
Hoger onderwijs	79,4 (BI: 71,3-87,4)	29,7 (BI: 20,7-38,6)	87,4 (BI: 79,7-95,2)

Bron: Nationale Gezondheidsenquête 1997-2001-2004-2008. Charafeddine R, Demarest S, Drieskens S, Gisle L, Tafforeau J, Van der Heyden J. Health interview survey interactive analysis. Volksgezondheid en surveillance. Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid, Brussel. [www.wiv-isp.be/epidemi/hisia/index.htm](http://www.wiv-isp.be/epidemi/hisia/index.htm).

Bovenstaande toont aan dat moet worden nagedacht over welke aantoonbare en evalueerbare inspanningen geleverd moeten worden om iedereen uit de doelgroep via aangepaste sensibilisering en uitnodigingen te bereiken. Een gezamenlijke aanpak van alle actoren dringt zich op, aangezien er momenteel een versnippering van sensibiliseringsacties is, met risico op verspreiding van verschillende boodschappen. Huidige boodschappen voldoen niet altijd aan de kwaliteitseisen en zijn niet op elkaar afgestemd. De vraag dient gesteld te worden of niet-gouvernementele organisaties die actief zijn in de strijd tegen kanker ondersteund moeten worden om er een maatschappelijk gedragen bevolkingsonderzoek naar borstkanker van te maken. Mogelijk dringt meer coördinatie met de verschillende organisaties zich op. Een inventaris van recente studies en focusgroepgesprekken (voornamelijk in het kader van het bestaande aanbod van borstkankeropsporing) toont aan dat er voorstellen en voorbeelden voorhanden zijn bij de verschillende actoren (medische beroepsgroepen, middenveldorganisaties, patiëntenorganisaties,...) om de deelname aan bevolkingsonderzoek naar borstkanker te verhogen door een doelgerichte en op specifieke groepen afgestemde sensibiliseringsaanpak.

In samenspraak met de Vlaamse overheid zouden deze actoren op basis van de beschikbare informatie lessen kunnen trekken en samen een eenduidig informatie- en sensibiliseringsplan uitwerken voor het gezamenlijk neerzetten en uitdragen van dezelfde boodschap. De nieuwe huisstijl en website van het Vlaams bevolkingsonderzoek dragen alvast bij tot de eenduidige voorlichting en communicatie.

De communicatie over bevolkingsonderzoek naar kanker houdt ook risicocommunicatie in, nl. het volledig op de hoogte brengen van de vrouw over alle belangrijke aspecten van een

voorgestelde handeling, in dit geval kankeropsporing, door onder andere informatie over de levenslange kans op het krijgen van de aandoening en de kans eraan te overlijden en/of te lijden aan ernstige morbiditeit. Indien mogelijk wordt ook de kans op korte termijn vermeld. Daarnaast krijgt de vrouw informatie over de kans op een afwijkend (positief) resultaat van de screening en het deel van de positieve tests dat echt positief blijkt te zijn. Daar hoort ook een beschrijving bij van de onderzoeken die ondergaan moeten worden om de diagnose te bevestigen. Ook de kans op vals-negatieve resultaten moet worden vermeld. Ten slotte moeten risico's, nevenwerkingen en kostprijs van het onderzoek (met verschillende kosten voor verschillende patiëntencategorieën) worden meegedeeld in elke communicatie omtrent het bevolkingsonderzoek. Omwille van de controverse in de wetenschappelijke literatuur én in de media moet er een eenduidige boodschap over de voor- en nadelen van een bevolkingsonderzoek gegeven worden. Voor het correct communiceren over het verschil tussen het absolute (op niveau van het individu) en relatief risico (op niveau van de bevolking) werd door het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg een beslissingshulp ontwikkeld.<sup>19</sup> Informatiefolders over de voor- en nadelen van deelname aan het bevolkingsonderzoek en eventuele opvolging moeten zodanig geformuleerd worden dat ze ook lageropgeleiden bereiken.

Het voorstel om de huisarts niet (meer) als het eerste spoor van uitnodiging voor bevolkingsonderzoek naar kanker te beschouwen houdt in dat de **rol van de huisarts bij het voorlichten en aanmoedigen van de vrouw om deel te nemen** duidelijk geformuleerd moet worden, evenals de rol bij het terugkoppelen van het screeningsresultaat naar de vrouw. De Gezondheidsgids van Domus Medica en het globale medische dossier voor patiënten tussen 45 en 75 jaar (GMD+) zijn hefboomen die kunnen bijdragen aan participatiegraadverhoging, maar de huidige softwarepakketten die in huisartspraktijken gebruikt worden, moeten daarvoor aangepast worden. Ook de taakafbakening en communicatie tussen de eerstelijnszorg (huisarts) en tweedelijnszorg (specialist) in het kader van kankerscreening moet worden verduidelijkt.

Het is cruciaal dat het bevolkingsonderzoek naar borstkanker **gedragen wordt door alle betrokken beroepsgroepen**, voornamelijk de huisartsen, gynaecologen en radiologen. Het Centrum voor Kankeropsporing heeft al enkele oplossingen voorgesteld, waaronder:

- het koppelen van de screeningsstatus van de vrouw met de GMD-gegevens, als haar GMD-arts gekend is, zodat een persoonlijke uitnodiging van de (huis)arts mogelijk is (hiervoor is voorlopig wel de medewerking van het IMA nodig);
- de kwaliteit van het bevolkingsonderzoek gebruiken om de beroepsgroepen over de streep te trekken (dit wordt opgenomen in het communicatieplan van het CvKO); en
- het zoeken naar opportuniteiten binnen de samenwerking met Domus Medica, VVOG en de radiologen.

Het verstrekken van individuele feedback over het voorschrijfgedrag (i.c. mammografieën) van de gynaecologen en huisartsen in Vlaanderen kan de artsen enerzijds informeren over de meest recente wetenschappelijke aanbevelingen met betrekking tot de vroegtijdige opsporing van borstkanker in de algemene bevolking en de artsen anderzijds cijfers aanreiken over het aantal vrouwen uit hun patiëntenbestand (behorende tot de doelpopulatie van 50 tot en met 69 jaar) die onderzocht werden door middel van mammografie. Het is

een taak van de Nationale Raad voor Kwaliteitspromotie om deze gegevens aan te leveren. De feedback kan dienen als instrument voor auto-evaluatie en kwaliteitsbevordering, onder meer via bespreking en reflectie in de LOK-groepen.

Gerichte en correcte sensibiliseringsinitiatieven en informatieverspreiding zijn cruciaal om een voldoende hoge participatiegraad te bereiken. Op korte termijn moet minstens 75 procent van de uitgenodigde doelgroep deelnemen aan het bevolkingsonderzoek naar borstkanker, ook in de vervolgrondes. Bij het formuleren van de streefdoelen voor deelnamegraad zouden eventueel bijkomende elementen in rekening gebracht kunnen worden, zoals het streven naar een bepaald percentage van deelname van de instappers in de bevolkingsonderzoeken, of naar een hoog percentage van longitudinale trouw. Naast de uitnodigingsbrief is het belangrijk dat artsen hun patiënten informeren en sensibiliseren en dat er op lokaal niveau door verschillende actoren en sleutelfiguren gesensibiliseerd wordt. In eerste instantie wordt hier gedacht aan de Logo's en de lokale besturen die met hun lokale kennis kunnen bepalen hoe bestaande, lokaal aanwezige, middelen het beste kunnen worden aangewend voor dit doel.

### **Kwaliteit**

Om de kwaliteit van de screening op te volgen zijn er kwaliteitsparameters omschreven in de vierde editie van de *European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis*.<sup>20</sup>

Wat het door de Vlaamse overheid georganiseerde bevolkingsonderzoek naar borstkanker betreft, geven de kwaliteitsparameters in *tabel 3* een overzicht voor 2012. De meeste kwaliteitsparameters (kwaliteit van de apparatuur, radiologische kwaliteit, doorverwijzingspercentages, kankerdetectiegraad en positief predictieve waarde) vallen binnen de Europese normen of wijken niet ver af van de norm.

Ten opzichte van de vorige periode daalde het percentage van invasieve tumoren van kleiner dan 1 cm die tijdens de eerste screening gevonden werden van 27,5 procent naar 23,2 procent in 2012, wat onder de aanvaardbare norm van 25 procent is. In Vlaanderen bedroeg de doorlooptijd van het resultaat, tot en met 2011, méér dan de gewenste 21 kalenderdagen (met uitzondering van één afdeling). In 2012 werd de doorlooptijd teruggebracht tot 21 kalenderdagen, en halfweg 2013 bedroeg de gemiddelde doorlooptijd 17 kalenderdagen (*figuur 2*).

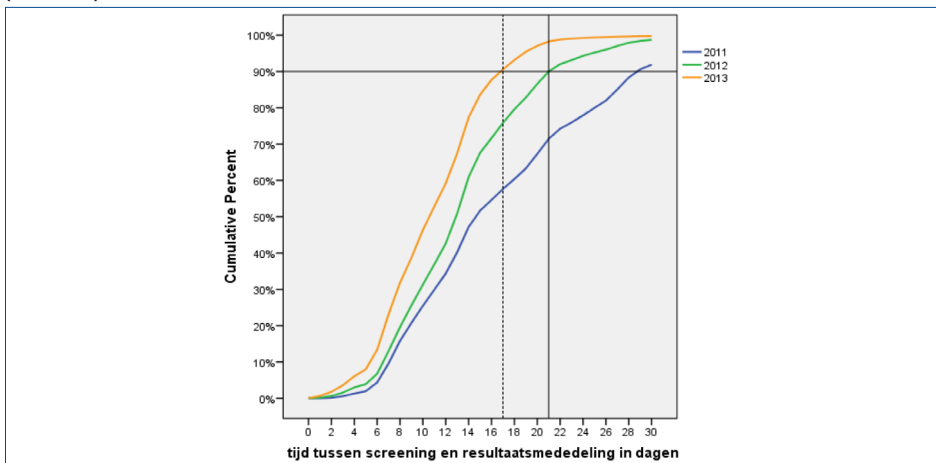
Verdere analyse van de kwaliteitsparameters toont dat er wat kwaliteitscontrole betreft, verschillen zijn tussen de vijf afdelingen van het CvKO. Een kwaliteitscontrole door een (internationale) externe organisatie verantwoordelijk voor audits en accreditering (bv. EUREF) is echter niet haalbaar op korte termijn, o.a. omwille van de randvoorwaarden zoals het budget of de EU-aanbevelingen die tot nu toe niet toepasbaar zijn op de situatie in Vlaanderen (bv. voldoen aan minimum aantal screeningsmammografieën per lezer). Vandaar dat beslist werd om allereerst de interne kwaliteitscontrole en -evaluatie te versterken, en op middellange termijn een externe studie te plannen (bv. via KCE-oproep) of andere mogelijkheden te onderzoeken (cf. de evaluatietask die aanvankelijk aan het Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid (WIV) werd toegekend voor het bevolkingsonderzoek naar borstkanker.

Table 3: Kwaliteitsparameters voor bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Vlaanderen (2012).

Performantieparameter	Vlaanderen	Europese Norm
Participatiegraad 2010-2011	51,2%	>75% wenselijk (Vlaamse norm)
Technische heroproepproportie	0,07%	Aanvaardbaar <3%, wenselijk <1%
Radiografisch goede kwaliteitsproportie	93,7%	>85%
Doorverwijzingspercentage: eerste ronde	5,4 %	Aanvaardbaar <7%, wenselijk <5%
Doorverwijzingspercentage: vervolgronde	2,4 %	Aanvaardbaar <5%, wenselijk <3%
Doorlooptijd tussen screeningstest en resultaat (90%)	21 dagen	90% binnen 14 dagen (wenselijk) of 21 (aanvaardbaar) kalenderdagen
Kankerdetectiegraad: eerste ronde	5,5/1.000	>3 x IR (3,75)
Kankerdetectiegraad: vervolgronde	5,0/1.000	>1,5 x IR (1,8)
Positief predictieve waarde: eerste ronde (max)	11,7 %	Geen norm
Positief predictieve waarde: vervolgronde (max)	23,3 %	Geen norm
% invasieve tumoren: eerste ronde	83,3%	80-90%
% invasieve tumoren: vervolgronde	86,5%	80-90%
% invasieve tumoren ≤10 mm: eerste screening	23,2%	≥25%
% invasieve tumoren ≤10 mm: vervolgscreening	30,8%	≥25% (aanvaardbaar), ≥35% (wenselijk)
Klierstatus N-: eerste screening	68,8%	≥70%
Klierstatus N-: vervolgscreening	74,8%	≥75%
Stage II+: eerste screening	39,7%	≤30%
Stage II+: vervolgscreening	35,0%	≤25%
% borstsparend: eerste screening	74,4%	Geen norm
% borstsparend: vervolgscreening	80,0%	Geen norm
O/E-ratio° (screeningsjaar 2008) - 0-11 maanden na niet-afwijkende screening°°	26,5%	<30%°°
O/E-ratio° (screeningsjaar 2008) - 12-23 maanden na niet-afwijkende screening°°	46,3%	<50%°°

Bron: Vlaams Bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (2013). Jaarverslag van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Vlaanderen, Jaarrapport 2012. Uitgegeven door het Centrum voor Kankeropsporing.

Figuur 2: Doorlooptijd tussen screening en resultaatmededeling voor bevolkingsonderzoek naar borstkanker (2011-2013).



Bron: Vlaams Bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (2013). Jaarverslag van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Vlaanderen, Jaarrapport 2012. Uitgegeven door het Centrum voor Kankeropsporing.

De koppeling van de Heracles-databank van het CvKO met de kankerregistratiedatabank van de Stichting Kankerregister laat toe om te onderzoeken wie van de gescreende vrouwen als borstkankerpatiënten geregistreerd zijn. Zowel carcinoma in situ als invasieve tumoren worden in rekening genomen en op basis van de koppelingsresultaten kan worden bekeken welke borstkankers screengedetectede kankers zijn en kunnen ook de intervalkankers bepaald worden. Deze koppeling tussen de databanken wordt jaarlijks uitgevoerd door de Stichting Kankerregister. Op basis van de resultaten van de koppeling worden de aantallen en de karakteristieken van de borstkankers binnen de verschillende groepen bekeken, en vergeleken met de Europese richtlijnen. Zowel voor de intervalkankers tijdens het eerste jaar na de screening als tijdens het tweede jaar na screening voldoet het Vlaamse bevolkingsonderzoek naar borstkanker aan de Europese normen (parameter O/E). De borstkankers bij de deelnemers aan de georganiseerde screening tonen een gunstigere verdeling van de pTNM-stadia ten opzichte van de borstkankers bij de niet-deelnemers.

De analyse van de intervalkankers door koppeling van de databanken van het Centrum voor Kankeropsporing en de Stichting Kankerregister biedt de mogelijkheid om een retrospectieve opvolging te organiseren van de intervalkankers. De resultaten van de analyse van intervalkankers worden door de Stichting Kankerregister teruggekoppeld naar het CvKO, die de verdere opvolging van deze casussen en de feedback naar de verschillende centra kan organiseren. Een goede opvolging van deze casussen kan onder meer de kwaliteit van het screeningsprogramma ten goede komen.

### **Selectie en uitnodiging**

Het huidige bevolkingsonderzoek naar borstkanker wordt georganiseerd via een call-recall-systeem waarbij vrouwen uit de doelgroep door het CvKO rechtstreeks uitgenodigd worden voor het laten nemen van een mammografie in een voorgestelde mammografische eenheid. Het wijzigen van de afspraak of meedelen van weigering kan via een gratis 0800-lijn of per e-mail, (nog) niet via het internet. Het CvKO onderzoekt de redenen voor drop-outs na een vals-positief resultaat en plant een vergelijking van de socio-economische profielen van deelnemers en niet-deelnemers.

De huidige aanbevelingen van het KCE en de richtlijn van Domus Medica in verband met het identificeren van vrouwen met een **verhoogd risico** en welke beeldvorming te gebruiken voor borstkankerscreening worden nog onvoldoende toegepast in de medische praktijk.<sup>21</sup> Er zijn te veel doorverwijzingen voor vrouwen met een 'verhoogd risico' en een te grote variatie aan onderzoeken bij de doelgroep met 'sterk verhoogd risico'. Het duidelijk communiceren naar de betrokken artsen en beroepsgroepen voor het gebruik van een gevalideerde **risicocalculator** (bv. door publicatie op de website van het bevolkingsonderzoek) is wenselijk.

### **Screeningstest/ onderzoek**

De screeningstest moet zoveel mogelijk afwijkingen vroegtijdig kunnen vinden (hoge gevoeligheid) en daarbij zo weinig mogelijk vals alarm veroorzaken (hoge specificiteit). Een mammografie is niet het ideale screeningsinstrument maar als screeningsonderzoek bij vrouwen van 50 tot en met 69 jaar komt het goed in de buurt van de voorwaarden: het vindt bijna 80

procent van alle in de screeningsgroep aanwezige borstkankers, het veroorzaakt in hoogstens 5 procent van de gevallen een vals alarm, het beantwoordt aan strenge kwaliteitscriteria en is relatief goedkoop, zodat de kosten aanvaardbaar blijven ten opzichte van de gezondheidswinsten die het oplevert.<sup>22</sup>

Een blijvend knelpunt van de mammografie zijn de 'ongemakken' bij de screening, zoals pijn bij positionering van de borst, de röntgenstralingsdosis,...

Een bijkomende echografie is niet verantwoord in het kader van bevolkingsonderzoek naar borstkanker, want de combinatie van een mammografie en een echografie heeft een lagere sensitiviteit dan mammografiescreening alleen. Echografie als screeningstechniek heeft wel een meerwaarde bij vrouwen met een hoog risico, vrouwen die borstvoeding geven en vrouwen met borstimplantaten of met extreem dense borsten (mammografie moeilijk interpreteerbaar). Het invoeren van een echografie in de georganiseerde mammografische borstkankerscreening wordt niet aangeraden en ook het Kenniscentrum heeft recent geen wetenschappelijke evidentie gevonden voor het gebruik van echografie in de georganiseerde borstkankerscreening.<sup>23,24</sup>

Momenteel worden digitale CR- en DR-toestellen toegelaten want, hoewel er een verschil is in stralingshoeveelheid, zijn beide fysisch-technisch te verantwoorden wegens dezelfde performantie. Doordat er ook nog analoge toestellen gebruikt worden voor het bevolkingsonderzoek, wordt de controle van de verschillende types van toestellen bemoeilijkt. CvKO kan lijsten opstellen van welke toestellen door welke mammografische eenheden gebruikt worden, met het aantal mammografieën genomen per toestel.

De toegankelijkheid tot het bevolkingsonderzoek naar borstkanker is hoog mede dankzij het hoge aantal mammografische eenheden (ME) (171) verspreid over Vlaanderen en de bijkomende beschikbaarheid van mammobielen (3) om ingezet te worden in gebieden met geen of weinig erkende radiologische centra. De vraag is of het relatief hoge aantal mammografische eenheden in vergelijking met andere EU-landen efficiënt is, want de kwaliteitsbewaking (erkenning en controle) van de mammografische eenheden is omslachtig. Zo moet elke mammografische eenheid die in het Vlaamse programma wenst in te stappen, voldoen aan de vereiste kwaliteitsparameters (zie draaiboek van het Vlaams bevolkingsonderzoek naar borstkanker), alvorens ze een erkenning krijgt. Programmatiecriteria over het optimale aantal mammografische eenheden in Vlaanderen en het aantal radiologen binnen een ME ontbreken, maar zouden idealiter onderwerp zijn van een studie naar het optimale aantal ME's in Vlaanderen, gekoppeld aan het voldoen aan de minimumvereisten binnen het bevolkingsonderzoek voor het aantal lezingen per radioloog. De geografische toegankelijkheid (d.i. de hoge mate van bereikbaarheid) van de Vlaamse mammografische eenheden moet hierbij wel bewaakt worden.

Een recente studie toont dat bejegening door de mammografieverpleegkundige (mee) bepaalt hoe positief of negatief de vrouwen de screeningsmammografie ervaren: *'Vooral het informeren van de vrouwen, over o.a. de bestaande angsten en twijfels over de screeningsmammografie en specifiek de begeleidende informatie tijdens de borstcompressie en de inspraak die vrouwen hierbij krijgen, is bepalend voor de tevredenheid die vrouwen hebben over de bejegening.'* Deze tevredenheid heeft een significant verband met deelnametrouw.<sup>25</sup>

Uit de klachtenregistratie van het CvKO in het kader van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker blijkt dat vrouwen zich niet gelijk bejegend voelen in de mammografische eenheden en dat met name de vrouwen die kiezen voor een screeningsmammografie vaak langer moeten wachten dan zij die komen voor een diagnostische mammografie. Om aan deze klachten een einde te maken zijn er verschillende opties, zoals het aanpassen van de regeling i.v.m. de slots voor de screeningsmammografieën (bv. uren die enkel voorbehouden worden voor screening), het zowel inhoudelijk als juridisch 'verstrengen' van de overeenkomst tussen de erkende mammografische eenheden en het CvKO, en de klachtenregistratie van het CvKO koppelen aan mammografische eenheden, waardoor detailanalyses mogelijk zijn. Het Centrum voor Kankeropsporing zoekt samen met de mammografische eenheden naar oplossingen.

### **Analyse/ beoordeling**

De kwaliteit van de beoordeling van de screeningsmammografie t.o.v. diagnostische mammografieën wordt gegarandeerd omwille van duidelijke (EU-)aanbevelingen, waaronder die over de fysisch-technische kwaliteit van de instrumenten, en door de vereisten die gesteld worden aan de (eerste en tweede) lezers. Analyse door een derde lezer in geval van discordantie is enkel voorzien in het georganiseerde bevolkingsonderzoek.

Ondanks de aanbevelingen zijn er verschillen in kwaliteit, tussen zowel de eerste als de tweede lezers. Wat de eerste lezing betreft, is er een beperkte uniformiteit omwille van het hoge aantal eerste lezers die niet allemaal het vereiste minimum van aantal lezingen behalen. Dit kan allicht in de toekomst opgelost worden door een juridisch sluitende regeling, o.a. door de samenwerkingsovereenkomsten tussen het CvKO en de mammografische eenheden. De huidige organisatie van de tweede lezing is verspreid over verschillende afdelingen van CvKO, was daardoor onvoldoende uniform, en leidde – o.a. doordat tweede lezers niet altijd opdagen – tot vertragingen in resultaatsmededeling. Door de oprichting van een 'pool' van tweede lezers, alsook van enkele eerste lezers, wordt door het CvKO sinds 2012 gewerkt aan een uniforme beoordeling door alle tweede lezers (bijkomende teaching, herevaluatie van 2de lezingen, analyseren van sets en vergelijken van de beoordeling van de verschillende lezers, interreader en intrareader observer variation).

Omwille van de verschillende toegelaten types van toestellen zijn er ook compatibiliteitsproblemen tussen de leesstations van de verschillende toestellen.

Om de kwaliteit van de beoordeling van de mammografie te verhogen zouden op regelmatige tijdstippen *peer reviews* tussen zowel eerste als tweede lezers onderling georganiseerd kunnen worden. Publicatie van de performantiecriteriën, op geaggregeerd niveau en per afdeling, op de website van het bevolkingsonderzoek kan ook overwogen worden.

### **Resultaatsmededeling**

De Vlaamse overheid wenst dat 90 procent van de deelnemers binnen 14 kalenderdagen na de mammografie het resultaat ontvangt; binnen de 21 kalenderdagen wordt nog als aanvaardbaar beschouwd. Sinds 2012 wordt de aanvaardbare norm van 21 dagen gehaald, en sinds midden 2013 wordt de norm van 17 kalenderdagen gehaald.

De verschillen in resultaatsmededeling aan voorschrijvende artsen en in registratie van resultaatsinfo (BI-RADS) tussen de CvKO-afdelingen werden weggewerkt, wat niet wegneemt dat er steeds naar gestreefd moet worden om deze termijn nog in te korten. Dit

kan door het digitaal invoeren van de gegevens door zowel eerste als tweede lezers, het beschikken over voldoende tweede lezers of de uitwisseling van de dossiers tussen de verschillende afdelingen van het CvKO.

### Doorverwijzing naar vervolgonderzoek & uitnodiging voor vervolgronde

Als er een afwijking wordt vastgesteld, is de diagnostische oppuntstelling en de (eventuele) behandeling van cruciaal belang. Duidelijke communicatie over en volstreekte toepassing van de geactualiseerde praktijkrichtlijnen voor diagnose, behandeling en follow-up in geval van borstkanker bij vrouwen speelt hier een belangrijke rol.<sup>26</sup>

Een betere erkenning en controle van de borstklinieken door de federale overheid (kabinet volksgezondheid) of publicatie van performantiecriteriën op de website van het bevolkingsonderzoek of van de ziekenfondsen behoren tot de mogelijke opties om de kwaliteit van de (na)zorg te garanderen en is tegelijk een vorm van autoregulering.

In geval van een niet-afwijkend resultaat zal het call-recallsysteem ervoor zorgen dat de vrouw na twee jaar weer uitgenodigd wordt (zolang ze tot de doelgroep behoort). Indien er na 26 maanden na de vorige screeningsmammografie geen respons is van de vrouw die voorheen via haar (huis) arts een voorschrift voor een screeningsmammografie vroeg, wordt deze eveneens schriftelijk uitgenodigd.

Gegevensuitwisseling tussen Heracles en de SKR-bestanden maakt het mogelijk om intervalkankers op te sporen en zal continue kwaliteitsbewaking van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker mogelijk maken (onder andere bepaling van het aantal gemiste kankers, met als doel deze dossiers te herevalueren en te gebruiken als lesmateriaal naar de lezers toe). Een rapportering van de radiografische kwaliteit aan radiologen en mammografische eenheden in het kader van kwaliteitsbewaking vindt momenteel wekelijks plaats. Om de uniformiteit tussen de vijf afdelingen van het Centrum voor Kankeropsporing te verhogen zou een interne peer-to-peer-audit overwogen kunnen worden.

### Goed bestuur

De Vlaamse overheid moet erover waken dat het bevolkingsonderzoek naar borstkanker zo kwaliteitsvol en efficiënt mogelijk verloopt door regelmatige opvolging en evaluaties. Het Centrum voor Kankeropsporing dat instaat voor de coördinatie van het bevolkingsonderzoek, moet acties ondernemen zodat er voldoende én gelijkmatige performantie is tussen haar afdelingen, vooral wat de doorlooptijd, de interne kwaliteitscontrole, registratie, de samenwerking met de eerste en tweede lezers, en het toekennen van 'slots' voor de mammografische eenheden betreft.

1 Borstkankerscreening - Risico van overbodige diagnoses. Test Gezondheid. nr. 101, februari-maart 2011.

2 Opsporing van borstkanker: de voor- en de nadelen. *Testaankoop.be*. 14 maart 2011.

3 Instituut Samenleving & Technologie (2012). Proactieve geneeskunde en kanker in Vlaanderen. IST Dossier nr. 29.

4 Kohn L, Mambourg F, Robays J, et al. Informed choice on breast cancer screening: messages to

support informed decision. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2014. KCE Reports 216. D/2014/10.273/04.

5 Vlaams Minister van Welzijn, Volksgezondheid en Gezin (2012), Besluit van de administrateur-generaal houdende erkenning van een controleorganisatie. 27 juni 2012. [1] voor VUB - BEFY, [2] voor UG, [3] voor KUL-LUCMFR, [4] voor AIB-Vinçotte.

6 Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid (2013).



- Draaiboek Vlaams bevolkingsonderzoek naar borstkanker, voorlopige versie van december 2012 (met bijlagen).
- 7 European Commission (2006).
  - 8 Dinnes J, Moss S, Melia J, Blanks R, Song F, Kleijnen J. Effectiveness and cost-effectiveness of double reading of mammograms in breast cancer screening: findings of a systematic review. *Breast* 2001;10:455-63.
  - 9 Vlaamse werkgroep bevolkingsonderzoek naar borstkanker (2005).
  - 10 EUSOMA. The requirements of a specialist breast unit. *Eur J Cancer* 2000;36:2288-93.
  - 11 Wildiers H, Stordeur S, Vlayen J, et al (2013).
  - 12 Centrum voor Kankeropsporing (2013).
  - 13 Centrum voor Kankeropsporing (2013).
  - 14 Van Hoof E, De Clerck S, Reekmans S, Goris W, Stoffelen E, Vande Putte G. Drop-out onderzoek in borstkankerscreening: Een studie naar de determinanten van uitval bij vrouwen die participeerden in een eerste screeningsronde. Onderzoeksrapport. Universiteit Hasselt - Cluster Stress, Health Sciences & Exercise Psychology, Vzw Limburgs Gezondheidsoverleg en Dienst Gezondheid - Provincie Limburg & Leuven Universitair Centrum voor Kankerpreventie; 2008.
  - 15 Fabri V, Boutsen M, Leclercq A. Participation au dépistage du cancer du sein: 8ième rapport d'évaluation de l'IMA (2007-2010) - Outil de caractérisation des femmes non dépistées (2005-2010). Présentation des premiers résultats; 17 mars 2013.
  - 16 Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid. Gezondheidsenquête België, 2008. Brussel: Operationele Directie Volksgezondheid en surveillance; 2010.
  - 17 Jaarverslag 2012. Brussel: Riziv; 2013.
  - 18 Henin E. Rechthebbenden op het leefloon: vinden zij hun weg in het gezondheidssysteem? Christelijke Mutualiteiten; 2013.
  - 19 Kohn L, Mambourg F, Robays J, et al. Informed choice on breast cancer screening: messages to support informed decision. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2014. KCE Reports 216. D/2014/10.273/04.
  - 20 European Commission (2006).
  - 21 Verleye L, Desomer A, Gailly J, Robays J. Borstkankerscreening: hoe vrouwen met een verhoogd risico identificeren - welke beeldvorming gebruiken? Good clinical practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg; 2011. KCE Reports 172A.
  - 22 Villeirs G, Van Goethem M, Van Ongeval C, Mortier G. Echografie in mammoscreening? Update Mei 2013.
  - 23 Verleye L, Desomer A, Gailly J, Robays J (2011). *ibid.*
  - 24 Villeirs G, Van Goethem M, Van Ongeval C, Mortier G (2013). *Ibid.*
  - 25 Vrancken D (2013). Screeningsmammografie: Exploratie van factoren die deelnametrouw beïnvloeden, na eerste deelname aan het bevolkingsonderzoek. Eindwerk voorgelegd voor het behalen van de graad van Master in management en beleid van de gezondheidswetenschappen.
  - 26 Wildiers H, Stordeur S, Vlayen J, et al (2013).

## BIJLAGE 2: RISICOFACTOREN BORSTKANKER

Onderstaande tekst is overgenomen uit de rapportering van de werkgroep ter voorbereiding van de Gezondheidsconferentie 2013 onder redactie van Birgit Kerstens en is geschreven door Bart Garmyn en Liesbet De Jaegere.

Sommige vrouwen lopen een groter risico dan gemiddeld om borstkanker te krijgen. De voornaamste risicofactoren zijn:

- *de leeftijd*: driekwart van alle gevallen van borstkanker ontstaat na de leeftijd van 50 jaar;
- *erfelijkheid*: 5 tot 10 procent van de borstkankers houdt verband met een afwijking (mutatie) in het 'Breast Cancer'-gen (BRCA). Erfelijke vormen van borstkanker worden vermoed als verschillende verwanten van de vrouw (moeder, tante en/of zuster) borstkanker (gehad) hebben, vooral als de ziekte optreedt op jonge leeftijd (vóór de menopauze);
- *bijzondere hormonale omstandigheden*:
  - geen kinderen gekregen hebben,
  - een eerste kind krijgen na de leeftijd van 30 jaar,
  - de eerste menstruatie krijgen vóór de leeftijd van 12 jaar,
  - het gebruik van sommige hormonale substitutietherapieën,
  - een vroegtijdig (al kort na de aanvang van de puberteit) en langdurig gebruik van de pil.
- *persoonlijke antecedenten van borstkanker of bepaalde borstaandoeningen*, zoals de ziekte van Reclus (ook fibrocystische borstafwijking of mammaire dysplasie genoemd; een aandoening gekenmerkt door de aanwezigheid van meerdere cysten in beide borsten).

Onderstaande *tabel* lijst een aantal factoren op die het relatief risico (RR) om borstkanker te krijgen, verhogen: een vrouw met postmenopauzaal overgewicht (hier gedefinieerd als *body mass index* >35) heeft bijvoorbeeld twee keer meer kans om borstkanker te krijgen dan vrouwen zonder overgewicht. Mogelijke, al dan niet bewezen, postmenopauzale risicofactoren worden hieronder besproken.

Risicofactor	Relatief risico (RR)	Toelichting
<b>Patiënt- en leefstijlgebonden risicofactoren</b>		
Leeftijd	>10	Oudere leeftijd. <30 jaar: zelden, vanaf 50 jaar: piek.
Geslacht		>99% vrouwen, <1% mannen.
Menarche	1,2-1,3	<11 jaar. Per jaar vroeger: stijging van risico met 5%. Langere blootstelling aan vrouwelijke geslachtshormonen, periode tot 1e zwangerschap is langer.
Menopauze	1,2-1,3	>55 jaar. Per jaar later: stijging van risico met 3%. Menopauze <45 jaar: heft risico als >55 jaar. Langere blootstelling aan hormonen.
Pariteit en leeftijd 1e zwangerschap	1,2-1,7	>30 jaar en nulliparae. 1e zwangerschap zorgt dat immature borstcellen (die heel gevoelig zijn aan chemicaliën en oestrogenen) maturiseren. Kortere periode menarchezwangerschap: lager risico.
Geografische factoren, Kaukasische ras	1,1-1,5	Leven in de westerse wereld.
Benigne borstaandoening	4-5	Atypische hyperplasie, papilloom.
Borstvoeding		>1 jaar: daling risico. Minder menstruele cycli, minder blootstelling oestrogenen, gezonder eten, niet roken, geen alcohol, meer groenten/fruit.

Ioniserende straling, therapeutische bestraling thorax	3-17	<40 jaar.
Alcohol	1,3	>2 glazen wijn/dag of equivalenten. Stijging endogene oestrogenen.
Roken	↑, ↓ of = ?	↓: meer oestrogeenafbraak door tabak. ↑: carcinogenen in tabak. → niet duidelijk of risico verhoogt, verlaagt of gelijk blijft.
Postmenopauzale obesitas	1,2-1,9	BMI>35. Meer endogene oestrogenen (vetweefsel: aromatase zet androgenen uit bijnier om in oestrogenen).
Dieet	1,5	Hoge inname verzadigde vetten.
Sedentaire levensstijl	1,1-1,8	4-7u sport/week: daling risico. Gezonder lichaamsgewicht, minder vetweefsel.
HST	1,5	Gebruik >10 jaar van alleen oestrogenen. Gebruik van combinatie oestrogenen/progestagenen ongeacht duur geeft 75% verhoging.
Orale contraceptiepill	1,24 ?	Nog niet duidelijk.
Densiteit borsten	5-6	Dense borsten → BI-RADS classificatie.
Chemicaliën	↑ ?	Te weinig studies.
Anti-transpirantia	↑ ?	Niet bewezen.
<b>Erfelijke factoren</b>		
Persoonlijke antecedenten	4	Ovarium/tubacarcinoom, uteruscarcinoom, LCIS, borstkanker.
Genetica	10-32	5-10% door genetische mutatie. Belangrijkste zijn BRCA1/2-mutatie. BRCA-gen zorgt voor herstel van celschade en normale groei borstklie-ren. → mutatie: 60-80% kans op borstkanker.
Familiale antecedenten borstkanker	>2	1e en/of 2e graadsverwant met borstkanker, voornamelijk op jonge leeftijd.

Bron: Lecomte E. Uitbreiding van het borstkankeropsporingsprogramma van de Vlaamse Gemeenschap naar de leeftijdsgroep 40-49 jaar: pro en contra's. Scriptie voorgedragen in de 2de Master in het kader van de opleiding 'Master of Medicine in de geneeskunde' aan de Universiteit Gent; 2013.

*Opmerking:* Het relatief risico (RR) is de verhouding tussen twee absolute risico's, waarbij het absolute risico de verhouding is tussen het aantal keren dat iets voorvalt in een groep en het totale aantal van die groep.

## Bewezen risicofactoren voor postmenopauzale borstkanker

### Oestrogeen

Langere blootstelling aan oestrogeen door vroege menstruatie (d.i. vóór de leeftijd van 11 jaar), late menopauze (d.i. na de leeftijd van 54 jaar), geen of late eerste zwangerschap (na de leeftijd van 35 jaar) verhoogt de kans op het ontwikkelen van borstkanker. Vrouwen met een late menopauze lopen twee keer meer risico op borstkanker dan vrouwen die vroeg(er) in de menopauze terecht komen, en vrouwen die vroeg menstueerden of hun eerste kind op latere leeftijd kregen of nooit zwanger waren, hebben zelfs een relatief risico dat drie keer hoger ligt dan voor vrouwen bij wie de menstruatie begon na de leeftijd van 11 jaar of die hun eerste zwangerschap hadden op jongere leeftijd.<sup>1</sup>

### Blootstelling aan straling

Blootstelling aan straling, bijvoorbeeld bij het maken van röntgenfoto's of bij bestraling van de borst voor de behandeling van kanker, verhoogt het risico op borstkanker. Het risico op het ontwikkelen van borstkanker hangt af van de dosis van de straling en de leeftijd waarop

de straling wordt gegeven. Het risico is het grootst als ioniserende straling wordt gebruikt op jonge leeftijd en vooral wanneer er blootstelling is bij snelle borstvorming.<sup>2</sup>

### **Alcohol**

Het drinken van alcohol verhoogt het risico op borstkanker, dat bovendien stijgt als de hoeveelheid geconsumeerde alcohol stijgt.<sup>3</sup> Vergeleken met vrouwen die nooit alcohol gebruiken, bedraagt het relatief risico op borstkanker 1,3 bij een gebruik van meer dan 2 standaardglazen alcohol (bier, wijn) per dag. Als de geobserveerde relatie tussen alcohol en borstkanker een causaal verband zou zijn, zou dit betekenen dat ongeveer 4 procent van alle gevallen van borstkanker in de ontwikkelde landen veroorzaakt zou worden door alcohol.

### **Overgewicht – obesitas**

Het is belangrijk voor vrouwen om gewichtstoename te beperken en om een body mass index (BMI) tussen 18,5 en 24,9 na te streven. Er zijn duidelijke bewijzen dat postmenopauzaal overgewicht (BMI: 25-29,9) of obesitas (BMI >30) een risicofactor is voor borstkanker. Het relatief risico op borstkanker in geval van postmenopauzaal overgewicht (BMI boven 30) is 2.<sup>4</sup>

## **Waarschijnlijke risicofactoren voor postmenopauzale borstkanker**

### **Beweging**

Een hoog niveau van fysieke activiteit wordt geassocieerd met een kleiner risico op borstkanker, maar meer onderzoek is nodig naar de invloed van frequentie, intensiteit en duurtijd van de fysieke activiteit. Er wordt geschat dat inactiviteit 10 tot 16 procent van alle gevallen van borstkanker veroorzaakt. Inactiviteit in combinatie met overgewicht zou bijna 33 procent van alle borstkankergevallen verklaren. Het voordeel van fysieke activiteit om het risico op borstkanker te verminderen is onafhankelijk van het lichaamsgewicht.<sup>5</sup>

## **Onvoldoende bewezen risicofactoren voor postmenopauzale borstkanker**

### **Voeding**

Voeding wordt bestudeerd als een risicofactor voor borstkanker, maar het is onvoldoende bewezen dat een dieet met weinig vet of veel groenten en fruit borstkanker zal voorkomen. Meer onderzoek is nodig. Niettegenstaande is gezonde voeding belangrijk voor een goede gezondheid.<sup>6</sup>

### **Actief en passief roken van tabak**

De relatie tussen actief roken van tabak of passief roken (het inademen van 'tweedehandsrook') en een verhoogd risico op het ontwikkelen van borstkanker is nog onduidelijk. Recente studies tonen aan dat actief roken (vooral bij jonge vrouwen) geassocieerd kan worden met een hoger risico op borstkanker, maar meer onderzoek is nodig.<sup>7</sup>

### **Orale contraceptiva & hormoonvervangende therapie**

Orale contraceptiva worden reeds lang in verband gebracht met de vastgestelde toename van borstkanker. Meer onderbouwd onderzoek over de voor- en nadelen van orale contraceptiva is gewenst omdat individuele studies geen eenduidige resultaten geven voor wat

het risico op borstkanker door gebruik van orale contraceptiva betreft. Een licht verhoogd risico op vroegtijdige borstkanker met de pil lijkt echter niet uitgesloten te zijn op basis van een Riziv-literatuurstudie over hormonale anticonceptie.<sup>8</sup>

Een meta-analyse van de *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, uitgevoerd op 54 studies in 25 landen, toonde een verhoogd risico van borstkanker bij postmenopauzale vrouwen die gedurende vijf jaar of langer hormonale substitutietherapie hadden genomen.<sup>9</sup>

In een grootschalige placebogecontroleerde en gerandomiseerde studie, de *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*, werd geen statistisch significante stijging van borstkanker ten gevolge van hormonale substitutietherapie gevonden,<sup>10</sup> terwijl in de *Women's Health Initiative-studie* het relatief risico op borstkanker in de groep met hormonale substitutietherapie 'oestrogeen+progestageen' 1,26 bedroeg, wat overeenkomt met 0,8 bijkomende gevallen van borstkanker per 1000 vrouwen die gedurende 1 jaar behandeld werden.<sup>11</sup>

Deze toename is ongeveer even groot als de toename bij een vrouw die geen hormonen neemt en twee glazen alcohol per dag drinkt of meer dan 5 kg in gewicht is toegenomen.

In de WHI-studie vond men na 10 jaar opvolging dat er significant minder borstkankers voorkwamen in de groep van vrouwen zonder baarmoeder die enkel oestrogeen namen (versus de placebogroep). Tevens was er een significante daling van de mortaliteit.<sup>12</sup> Andere grote cohortstudies tonen aan dat de toename van incidentie van borstkanker bij gebruik van combinatiepreparaten afhankelijk is van het type progestageen.<sup>13</sup> Natuurlijke progestativa hebben een veiliger profiel. Langetermijnbehandeling met hormoonsubstitutietherapie voor de behandeling van menopauzale klachten moet op regelmatig basis worden geëvalueerd.<sup>14</sup>

## Omgeving

Studies hebben (nog) niet aangetoond dat de blootstelling aan bepaalde stoffen in het milieu (zoals chemicaliën, metalen, stof en vervuiling) het risico op borstkanker verhoogt.<sup>15</sup> Er zijn wel aanwijzingen dat shiftwerk of nachtwerk een risicofactor is voor het ontstaan van borstkanker. Wellicht heeft het voortdurende verschuiven van het slaap-waakritme een effect op de hormoonhuishouding.

Het is bewezen dat borstvoeding en lichamelijke activiteit beschermende factoren zijn voor het ontstaan van borstkanker. Hoe langer de periode van het geven van borstvoeding, hoe hoger de bescherming.<sup>16</sup> Vrouwen die regelmatig lichamenlijk actief zijn, hebben naar schatting 20 tot 40 procent minder kans op borstkanker dan vrouwen die weinig lichamenlijk actief zijn.<sup>17</sup>

1 McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000;321:624-8.

2 • McPherson K, Steel CM, Dixon JM (2000). *ibid.*  
• Ronckers C, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res* 2005, 7:21-32.

3 • Zhang SM, et al. Alcohol consumption and breast cancer risk in the women's health study. *Am J Epidemiol* 2007 165:667-76.

• Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer – col-

laborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the Disease. *British Journal of Cancer* 2000;87:1234-45.

• Singletary K, Gapstur S. Alcohol and breast cancer. Review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 2001;286:2143-51.

• World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research (2007). Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. [www.dietandcancerreport.org/cancer-re](http://www.dietandcancerreport.org/cancer-re)

- source\_center/second\_expert\_report.php
- Smith-Warner SA, et al. Alcohol and breast cancer in women. A pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998;279:535-40.
- 4 • Cleary MP, Grossmann ME. Minireview: Obesity and breast cancer: the estrogen connection. *Endocrinology* 2009;150:2537-42.
    - McPherson K, Steel CM, Dixon JM (2000). *ibid*.
    - Luo J, et al. Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. *BMJ* 2011;342.
    - Ligibel JA. Obesity and breast cancer. *Oncology* 2011;25:994-1000.
    - World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research (2007).
  - 5 • Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer: review of the epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Cancer Research* 2011;188:125-39.
    - Friedenreich CM, Cust AE. Physical activity and breast cancer risk: Impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *British Journal of Sports Medicine* 2008;42:636-47.
    - Monnikhof EM, et al. Physical activity and breast cancer: A systematic review. *Epidemiology* 2007; 18:137-57.
    - Thune I, et al. Physical activity and the risk of breast cancer. *Engl J Med* 1997;336:1269-75.
    - World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research (2007).
  - 6 • Brennan SF, et al. (2010). Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1294-302.
    - Michels KB. Diet and breast cancer. A review of the prospective observational studies. *Cancer* 2007;109, S12.
    - World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research (2007).
  - 7 • Gaudet M. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013.
    - Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2002). *ibid*.
    - Luo L, et al. Interaction between smoking and obesity and the risk of developing breast cancer among postmenopausal women. The Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Epidemiol* 2011;174:919-28.
    - Xue F, et al. Cigarette Smoking and the Incidence of Breast Cancer. *Arch Intern Med* 2011;171:125-33.
    - World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research (2007).
  - 8 RIZIV (2013). Adequaat gebruik van hormonale anticonceptie - Systematisch onderzoek naar de gegevens in de wetenschappelijke literatuur: syntheserapport. Consensusvergadering, 16 mei 2013, Auditorium Lippens (Koninklijke Bibliotheek), Brussel.
  - 9 • Nelson HD, et al. Postmenopausal hormonal replacement therapy. Scientific review. *JAMA* 2002;288:872-81.
    - Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-27.
  - 10 Grady D, Applegate W, Bush T, Furberg C, Riggs B, Hulley SB. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS): design, methods, and baseline characteristics. *Control Clin Trials* 1998;19:314-35.
  - 11 Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative Randomized trial. *JAMA* 2003;289:3243-53.
  - 12 • Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet oncol* 2012, Mar 6.
    - Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353-68.
  - 13 De Deyn L (2009). De invloed van progestagenen op borstkanker bij hormonale substitutietherapie tijdens de menopauze. Scriptie voorgedragen in de 2de Proef in het kader van de opleiding tot arts.
  - 14 • Depypere H, Depauw M, Goemaere S, Villeirs G, Cocquyt V, Comhaire F. Hormonen en medicatie bij de recent gemenopauzeerde vrouw: verantwoord gebruik. *Tijdschrift voor geneeskunde* 2012;68:979-85.
    - Van Brabant H, Vankrunkelsven P, Finoulst M (2013). CEBAM-advies in verband het hormoonsubstitutietherapie in de menopauze en borstkanker.
    - Peremans L, van Leeuwen E, Delvaux N, Keppens K, Yilkilkan H. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Hormonale anticonceptie. *Huisarts Nu* 2012;41:S1-S32.
  - 15 Coyle Y. The effect of environment on breast cancer risk. *Breast cancer research and treatment* 2004;84:273-88.
  - 16 World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research (2007).
  - 17 KWF Kankerbestrijding (2005). De rol van lichaamsbeweging bij preventie van kanker. Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding. Den Haag: KWF Kankerbestrijding, 2005c.

## BIJLAGE 3: AANBEVELINGEN OPVOLGING BIJ HOOG FAMILIAAL RISICO

Deze aanbevelingen zijn enkel van toepassing op vrouwen die reeds verwezen zijn naar een genetisch centrum. In de NICE-richtlijn uit 2013 hebben buitenlandse experts via de methode van Delphi-analyse aanbevelingen gedaan voor de opvolging van vrouwen met een sterk verhoogd risico op genetisch dragerschap. De toepassing van deze richtlijnen gebeurt door de huisarts enkel in overleg met een genetisch centrum.

### Mammografische opvolging

*Jaarlijkse* mammografische screening dient voorzien te worden voor vrouwen:

- tussen 40 en 59 jaar met een hoog risico op borstkanker maar met 30 procent of minder waarschijnlijkheid van een BRCA1- of BRCA2-mutatie of TP53-dragerschap;
- tussen 40 en 59 jaar die niet genetisch getest zijn maar met 30 procent of meer waarschijnlijkheid van een BRCA1- of BRCA2-mutatie;
- tussen 40 en 69 jaar met een gekende BRCA1- of BRCA2-mutatie.

*Tweejaarlijkse* mammografie in het kader van het bevolkingsonderzoek is voorzien voor vrouwen van:

- 50 jaar en ouder die niet genetisch getest zijn maar met 30 procent of meer waarschijnlijkheid van TP53-dragerschap;
- 60 jaar en ouder met hoog risico op borstkanker maar met 30 procent of minder waarschijnlijkheid van een BRCA1- of BRCA2-mutatie of TP53-dragerschap;
- 60 jaar of ouder die niet genetisch getest zijn maar met 30 procent of meer waarschijnlijkheid van een BRCA1- of BRCA2-mutatie of TP53-dragerschap;
- 70 jaar of ouder met een gekende BRCA1- of BRCA2-mutatie.

*Jaarlijkse* mammografische screening **KAN** worden overwogen bij vrouwen:

- tussen 30 en 39 jaar met een hoog risico op borstkanker maar met 30 procent of minder waarschijnlijkheid van een BRCA1- of BRCA2-mutatie of TP53-dragerschap;
- tussen 30 en 39 jaar die niet genetisch getest zijn maar met 30 procent of meer waarschijnlijkheid van een BRCA1- of BRCA2-mutatie;
- tussen 30 en 39 jaar met een gekende BRCA1- of BRCA2-mutatie.

Er mag **GEEN** mammografische screening worden aangeboden aan vrouwen:

- leeftijd 29 jaar en jonger;
- leeftijd tussen 30 en 39 jaar met een bescheiden risico op borstkanker;
- herbekijk criteria voor opvolging als de familiegeschiedenis wijzigt (bijvoorbeeld als een ander lid van de familie borstkanker ontwikkelt of een mutatie geïdentificeerd wordt).

### Opvolging met MRI

- Er mag geen MRI worden aangeboden als screening bij vrouwen ouder dan 50 jaar zonder TP53-mutatie, behalve wanneer mammografie erg dense borsten heeft aangetoond.
- Overweeg screening met MRI bij vrouwen tussen 20 en 69 jaar met een gekende TP53-mutatie of vrouwen die niet zijn gescreend, maar met een kans van 30 procent of hoger van TP53-dragerschap.

Het Federaal Kenniscentrum vermeldt voor de hoogrisicogroep volgende aanbeveling:

- voor vrouwen met een bewezen sterk verhoogd risico op borstkanker wordt jaarlijks MRI en mammografie aanbevolen vanaf de leeftijd van 30 jaar of 5 jaar vóór de leeftijd van het jongst gediagnosticeerde familielid (*sterke aanbeveling, zeer zwak niveau van bewijs*);
- het gebruik van echografie kan eveneens overwogen worden bij deze risicocategorie, bijvoorbeeld om het interval te verkorten of als aanvullend onderzoek bij positieve MRI of mammografie (*zwakke aanbeveling, zwak niveau van bewijs*).

	Leeftijd	Mammo jaarlijks	Mammo tweejaarlijks	Echo	MRI jaarlijks	Klinisch onderzoek
<b>Normaal risico</b>	<30 jaar	nooit	nooit	nooit	nooit	geen aanbeveling
	30-39	nooit	nooit	nooit	nooit	geen aanbeveling
	40-49	nooit	geen aanbeveling	nooit	nooit	geen aanbeveling
	50-59	nooit	aanbeveling	geen aanbeveling	geen aanbeveling	geen aanbeveling
	60-69	nooit	aanbeveling	geen aanbeveling	geen aanbeveling	geen aanbeveling
	>70 jaar	nooit	bij goede gezondheid	geen aanbeveling	geen aanbeveling	geen aanbeveling
<b>Matig risico</b>	<30 jaar	nooit	nooit	nooit	nooit	geen aanbeveling
	30-39	nooit	nooit	nooit	nooit	geen aanbeveling
	40-49	aanbeveling	nooit	geen aanbeveling	nooit	geen aanbeveling
	50-59	geen aanbeveling	aanbeveling	geen aanbeveling	nooit	geen aanbeveling
	60-69	nooit	aanbeveling	geen aanbeveling	nooit	geen aanbeveling
	>70 jaar	nooit	bij goede gezondheid	geen aanbeveling	nooit	geen aanbeveling
<b>Hoog risico</b>	<30 jaar	nooit	nooit	ter verduidelijking MRI	kan worden overwogen	geen aanbeveling
	30-39	aanbeveling	nooit	ter verduidelijking MRI	aanbeveling	geen aanbeveling
	40-49	aanbeveling	nooit	ter verduidelijking MRI	aanbeveling	geen aanbeveling
	50-59	aanbeveling	nooit	ter verduidelijking MRI	bij TP53 of dense borsten	geen aanbeveling
	60-69	aanbeveling	nooit	ter verduidelijking MRI	bij TP53 of dense borsten	geen aanbeveling
	>70 jaar	bij goede gezondheid	nooit	ter verduidelijking MRI	bij TP53 of dense borsten	geen aanbeveling



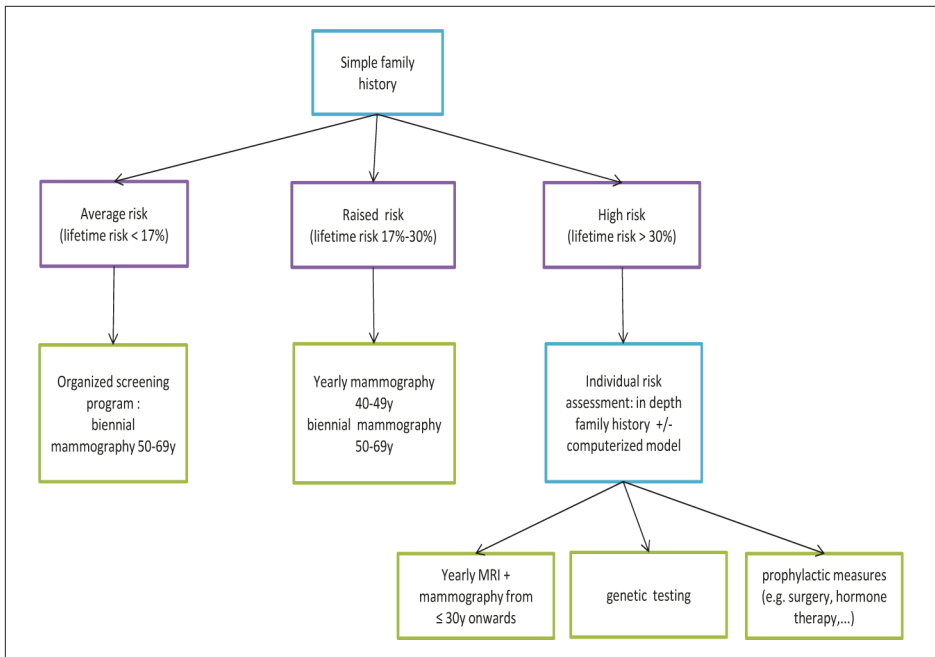
## BIJLAGE 4: AANBEVELINGEN VAN HET FEDERAAL KENNISCENTRUM

Het bepalen van het individueel risico omvat een grondige familiale anamnese en eventueel een gevalideerde, gecomputeriseerde schaal, zoals bijvoorbeeld het Gail-model of het Ttirer-Cuzick-model. Andere modellen die ook rekening houden met de densiteit van het borstweefsel, zoals bijvoorbeeld het Tice-model, zijn nog onvoldoende gevalideerd (*zwakke aanbeveling, zeer zwak niveau van bewijs*).

Deze risicobepaling zou moeten worden uitgevoerd door professionelen met voldoende expertise ter zake en gepaard gaan met uitgebreide counseling en aandacht voor de voorkeuren van de patiënt en voldoende ondersteuning (*zwakke aanbeveling, zeer zwak niveau van bewijs*).

Vrouwen met een sterk verhoogd risico op basis van familiale anamneses moeten een individuele risicobepaling aangeboden krijgen, gevolgd door overleg over de screeningsstrategie, eventuele genetische tests of preventieve maatregelen (*zwakke aanbeveling, zeer zwak niveau van bewijs*).

**Figuur: KCE-schema met aanbevelingen voor screening per risicogroep.**



**Bron: Verleye L, Desomer A, Gailly J, Robays J. Borstkankerscreening: hoe vrouwen met een verhoogd risico identificeren - welke beeldvorming gebruiken? Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2011. KCE Reports 172A. D/2011/10.273/90**

## BIJLAGE 5: AANBEVELINGEN NICE-RICHTLIJN VOOR GENETISCHE CENTRA

Het genetisch centrum zal gebruikmaken van een methode met aanvaardbare performantie om te bepalen of vrouwen die worden doorverwezen, al dan niet beantwoorden aan criteria voor verdere opvolging (*Grade 2C*).

Bij een persoon zonder persoonlijke voorgeschiedenis van borstkanker, maar bij wie een verwant beschikbaar is bij wie borstkanker gediagnosticeerd werd, zal het genetisch centrum screening aanbieden aan de verwant met de persoonlijke geschiedenis van borst- en/of ovariumkanker indien deze verwant een risico heeft van 10 procent of hoger om draagster te zijn van een genmutatie (*Grade 2C*).

Bij een persoon zonder persoonlijke voorgeschiedenis van borstkanker, maar waarbij geen verwant beschikbaar is bij wie borstkanker gediagnosticeerd werd, zal het genetisch centrum aan de persoon screening aanbieden, indien zij een risico heeft van 10 procent of hoger om draagster te zijn van een genmutatie en indien er geen getroffen verwant beschikbaar is die getest kan worden (*Grade 2C*).

Indien een persoon zelf borst- of ovariumkanker heeft, zal het genetisch centrum screening aanbieden indien zij een risico heeft van 10 procent of hoger om draagster te zijn van een genmutatie (*Grade 2C*).

- Predictieve genetische testen mogen niet worden aangeboden zonder adequate genetische counseling (*Grade 2C*);
- Wanneer het opzetten van genetische screening in een familie is aangewezen door het uitvoeren van testen om een mutatie op te sporen (bijvoorbeeld BRCA1, BRCA2 of TP53), moet, indien mogelijk, de genetische screening eerst worden uitgevoerd bij een familielid dat reeds getroffen is door borstkanker (*Grade 2C*);
- Screening voor genetische mutaties (zoals BRCA1, BRCA2 of TP53) moet proberen zo dicht mogelijk te geraken bij 100% sensitiviteit. Het volledig genoom moet worden onderzocht (*Grade 2C*);
- Een genetisch centrum moet vooraf de mogelijke risico's en voordelen van genetische testen bespreken. In de discussie moet ook de probabiliteit besproken worden om een mutatie te vinden en de implicaties voor het individu en de familie. Men dient ook de implicaties te bespreken indien een variant wordt gevonden waarvan de significantie op dit moment onduidelijk is of indien er geen mutatie gevonden wordt. Families met geen duidelijke genetische diagnose moeten geïnformeerd worden dat zij op een toekomstige datum een review kunnen aanvragen in een gespecialiseerd genetisch centrum. Erkende genetische laboratoria moeten data verzamelen van genetische varianten met onzekere significantie, evenals van gekende pathogene mutaties in elektronische databanken (*geen Grade*).



Deze richtlijn kwam tot stand onder de coördinatie van de Commissie richtlijnen van Domus Medica vzw (dr. Hilde Philips, dr. Hanne Cloetens, dr. Nicole Dekker, dr. Nicolas Delvaux, dr. Philip Koeck, dr. Evy Lenaerts, prof. dr. Paul Van Royen, Elissah Hendrickx) en met de steun van de Vlaamse Gemeenschap, Agentschap voor Gezin, Welzijn en Gezondheid.

© **Domus Medica vzw**  
Lange Leemstraat 187  
2018 Antwerpen

Tel. 03 425 76 76  
E-mail: [info@domusmedica.be](mailto:info@domusmedica.be)  
[www.domusmedica.be](http://www.domusmedica.be)

