

# **Uitkomstmaten bij borstkankerscreening**

## **kwaliteit van leven – overleving – doodsoorzaken**

**Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker**  
**Rapport III Uitkomstmaten bij borstkankerscreening**

**2021**

**Rapport opgesteld in opdracht van het RIVM te Bilthoven**

**Rapport - december 2021**

## **Uitkomstmaten bij borstkankerscreening**

<b><i>Inhoudsopgave</i></b>	<b>2</b>
Samenvatting	3
Inleiding	5
Methode	5
1 Algemene resultaten doodsoorzaken	6
1.1 Wetenschappelijke literatuur	6
1.2 Databestand	8
1.3 Resultaten	11
1.4 Conclusie en beleidsimplicaties	17
Literatuurlijst	20
Bijlage 1 Uitleg bij de statistische analyses	21
Bijlage 2 Invloed van 5-jaar leeftijdscategorieën versus 1-jaars categorieën op de sterftcijfers	29

## Samenvatting

### Achtergrond

Sterfte in zijn algemeenheid en borstkankersterfte in het bijzonder zijn harde uitkomstmaten bij de evaluatie van de borstkankerscreening. In dit verkennend rapport werd nagegaan of informatie over de verschillende doodsoorzaken bij borstkankerpatiënten van toegevoegde waarde is in de rapportage en communicatie over de effectiviteit van de borstkankerscreening. Onderzocht werd of er expliciete verschillen bestaan in het doodsoorzakenpatroon tussen patiënten die gediagnosticeerd zijn na verwijzing vanuit het bevolkingsonderzoek (de screeningsgroep) en patiënten die gediagnosticeerd zijn zonder tussenkomst van het bevolkingsonderzoek (de klinische groep). Voor beide groepen werden de meest voorkomende doodsoorzaken bekeken en vervolgens vergeleken met de algemene bevolking en onderling.

### Methode

Het databestand van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) voor de eerdere evaluatievraag over de ziektevrije overleving werd gekoppeld aan het doodsoorzakenregister bij het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Het ging hierbij om de doodsoorzaken van geopereerde vrouwen met invasief borstkanker uit de incidentiejaren 2004 t/m 2008. Van deze 28.000 borstkankerpatiënten is de screeningsrelatie bekend en de vitale status bijgewerkt tot en met januari 2020.

De analyse van de doodsoorzaken richtte zich op de belangrijkste doodsoorzaken. Verder werd de oversterfte bepaald voor verschillende doodsoorzaken (waaronder borstkanker) voor respectievelijk de screeningsgroep en de klinische groep ten opzichte van de algemene bevolking. Oversterfte wil zeggen dat er meer mensen overlijden aan een bepaalde doodsoorzaak dan wordt verwacht. Hierbij werd de oversterfte geschat op grond van het aantal geobserveerde overlijdens van een bepaalde doodsoorzaak ten opzichte van het aantal verwachte overlijdens. De verwachte overlijdens werd berekend op basis van leeftijd bij overlijden en het jaar van overlijden plus de bijbehorende doodsoorzaakspecifieke sterfterisico's volgens het CBS.

### Belangrijkste resultaten

Het IKNL-bestand bevatte data van 28.172 patiënten waarvan er 26.166 (93%; verwacht 80-90%) gekoppeld konden worden aan gegevens bij het CBS. De screeningsgroep (56%) was iets ouder, had een gunstiger ziektestadiumverdeling en een minder intensieve behandeling ondergaan dan de klinische groep (44%). Er waren 8310 (32%) vrouwen overleden, 182 (1%) geëmigreerd en 17.674 (67%) nog in leven op peildatum 1 januari 2020.

Vergeleken met de algemene bevolking was de algehele sterfte onder de vrouwen met borstkanker significant hoger (oversterfte), zowel in de screeningsgroep (1,4 maal hoger; 95% betrouwbaarheidsinterval: 1,37 – 1,46) als in de klinische groep (2,3 maal hoger; 95%-BI: 2,20 – 2,34). Onderlinge vergelijking van de groepen liet zien dat de sterfte in de klinische groep 1,6 maal hoger (95%-BI: 1,55 – 1,65) is dan in de screeningsgroep.

De sterfte aan kwaadaardige nieuwvormingen was in absolute zin de meest voorkomende hoofdgroep aan doodsoorzaken onder patiënten met borstkanker en kwam vergeleken met de algemene bevolking ruim 2 keer vaker (95%-BI: 2,15 – 2,33) voor in de screeningsgroep en 4 keer vaker (95%-BI: 3,89 – 4,19) in de klinische groep. Zoals verwacht was de sterfte aan borstkanker binnen de kwaadaardige nieuwvormingen de meest voorkomende specifieke doodsoorzaak: bijna 9 maal (95%-BI: 8,45 – 9,40) zoveel in de screeningsgroep en 20 maal (95%-BI: 19,38 – 21,09) vaker in de klinische groep vergeleken met de algemene bevolking. Als we vervolgens de screeningsgroep met de klinische groep vergelijken is de sterfte aan borstkanker de helft lager in de screeningsgroep. De verhouding van 9:20, ofwel een 0,44 (95%-BI: 0,42 – 0,46) lagere sterfte in de screeningsgroep, komt overeen met de mortaliteitsreductie van borstkanker door screening die gevonden is andere studies.<sup>1,2</sup> Onder kwaadaardige nieuwvormingen was longkanker in absolute zin een relatief veel voorkomende doodsoorzaak met voor beide groepen; ongeveer een factor 1,2 hogere sterfte (95%-BI: 1,04 – 1,31 resp. 1,06 – 1,39) vergeleken met de algemene bevolking.

De overige meest voorkomende doodsoorzaken in de screeningsgroep – ziekte van hart en vaatstelsel (myocardinfarct, decompensatie en beroerte), ziekte van het ademhalingsstelsel en psychische & gedragsstoornissen als dementie – kwamen in aantallen overeen met de verwachte aantallen qua doodsoorzaak in de algemene bevolking. De screeningsgroep lijkt daarmee in die zin voor de overige doodsoorzaken ‘even gezond’ te zijn als de algemene bevolking.

In de klinische groep kwam sterfte als gevolg van ziekte van het ademhalingsstelsel vaker voor vergeleken met de algemene bevolking. Ook sterfte aan myocardinfarct (1,77 (95%-BI: 1,46 – 2,11) , beroerte (niet nader gespecificeerd als bloeding of infarct) (1,37 (95%-BI: 1,05 – 1,75) en van de kwaadaardige nieuwvormingen pancreas- (1,46 (95%-BI: 1,15 – 1,83) en ovariumkanker (1,50 (95%-BI: 1,16 – 1,92) kwamen in de klinische groep vaker voor dan in de algemene bevolking. Deze oversterfte lijkt op voorhand niet het gevolg te zijn van de toegepaste therapie. Eerder lijkt de klinische groep een minder gezonde groep te zijn.

### **Conclusie en beleidsimplicaties**

De algemene sterfte en meer specifiek de borstkankersterfte was hoger in de groep borstkankerpatiënten dan in de algemene bevolking. Deze oversterfte was beduidend hoger in de klinische groep dan in de screeningsgroep. Dit resultaat ondersteunt de bekende borstkankersterftereductie dankzij screening. Mogelijk is de iets verhoogde longkankersterfte in beide groepen gerelateerd aan de initiële bestraling. Literatuur wijst echter meer naar sturende factoren zoals rookgedrag in combinatie met de bestralingsdosis.<sup>3</sup> Voorlichting op dit gebied is belangrijk, maar wordt niet specifiek gevoerd door deze studie.

Voor de screeningsgroep traden geen andere doodsoorzaken op de voorgrond ten opzichte van de algemene bevolking. De klinische groep liet echter wat meer oversterfte op verschillende doodsoorzaken zien en zou daarmee een minder gezonde groep kunnen zijn in vergelijking met de algemene bevolking. Uit de gegevens van deze studie is echter niet te halen of dit ‘minder-gezond zijn’ reeds bij de borstkankerdiagnose aanwezig was (en mogelijk dus een overweging was voor niet-deelname aan de screening) of zich nadien heeft ontwikkeld.

## **Uitkomstmaten bij screening**

### ***Inleiding***

Uitkomstmaten zoals de kwaliteit van leven en de ziektevrije overleving zijn zachte uitkomstmaten waarbij de laatstgenoemde vooruitloopt op de gewenste reductie in de borstkankersterfte. Borstkankersterfte wordt beschouwd als een harde uitkomstmaat in de evaluatie van screening. Naast sterfte aan borstkanker spelen ook andere doodsoorzaken een rol in de waardebeoordeling van de screening bijvoorbeeld wanneer overige doodsoorzaken samenhangen met de behandeling.

In 2019 werd het onderwerp kwaliteit van leven onderzocht dat heeft geresulteerd in het rapport 'Uitkomstmaten in de screening: onderdeel kwaliteit van leven'. In 2020 werd de ziektevrije overleving geanalyseerd. Het nu voorliggende rapport (december 2021) focust op de doodsoorzaken van borstkankerpatiënten.

### ***Vraagstelling***

Bij deze verkenning gaat het om een vergelijking tussen patiënten die voor invasief borstkanker zijn behandeld na verwijzing vanuit het bevolkingsonderzoek en patiënten die gediagnosticeerd zijn zonder tussenkomst van het bevolkingsonderzoek. De vraag is of er verschillen zijn voor wat betreft de doodsoorzaken.

### ***Methode***

Voor de doodsoorzaken worden een drietal bronnen gebruikt. Het betreft de wetenschappelijke literatuur, data van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) en data van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS).

## 1. Algemene resultaten doodsoorzaken

### Onderzoeksvraag bij doodsoorzaken

Bestaan er verschillen in doodsoorzaken (patronen) tussen patiënten die voor invasief borstkanker zijn behandeld na verwijzing vanuit het bevolkingsonderzoek en patiënten die gediagnosticeerd zijn buiten het bevolkingsonderzoek om?

### 1.1 Wetenschappelijke literatuur

Vroege ontdekking en behandeling van kanker in het algemeen hebben gezorgd voor een betere overleving en daarmee een lagere sterfte<sup>1</sup>. Daarnaast zijn bij vroege en minder intensieve behandeling de sterfte aan complicaties en/of nadelige lange termijn effecten van de behandeling (wellicht) lager.

Radiotherapie vormt een essentiële component bij de borstsparende chirurgische behandeling van borstkanker; het halveert de kans op recidieven en reduceert de borstkankersterfte met één zesde.<sup>4</sup> Het mee-bestralen van het hart kan echter ook invloed hebben op de hartfunctie zoals milde linker ventriculaire dysfunctie<sup>3</sup> en de frequentie van hartvaatziekte verhogen.<sup>5,6</sup> Een verhoogde sterfte aan hartvaatziekte is ook geassocieerd met radiotherapie, waarbij het risico om te sterven aan hartvaatziekte (relatief risico van bestraling links versus rechts) hoger wordt met de tijd (jaren) vanaf de initiële therapie.<sup>7</sup> Het relatief risico van linkerkant bestraling vs. rechterkant is in de laatste decennia lager geworden en gemiddeld 1,08 (95%-BI: 1,03 – 1,14).<sup>7</sup> Deze bevindingen van een verhoogde sterfte aan hart- en vaatziekten zijn bevestigd in een groot systematisch review met meta-analyse (13 studies met 289.109 patiënten) van Sardar en collega's.<sup>8</sup> Zij vonden een relatief risico van 1,12 (95%-BI: 1,07 – 1,18) dat toenam met de tijd. Na 15-jaar follow-up was het relatief risico 1,23 (95%-BI: 1,08 – 1,41).

Naast invloed op hart en vaten kan radiotherapie ook gevolgen hebben voor het risico op longkanker en in andere organen (slokdarm, schildklier) die in het bestralingsgebied liggen. De eerder genoemde studie van Henson laat een verhoogd relatief risico zien op sterfte aan ipsi-laterale longkanker (ten aanzien van de zijde van borstkanker) vs. contralaterale longkanker van 1,30 (95%-BI: 1,16 – 1,45).<sup>7</sup>

Een modelmatige studie van Mulliez *et al.*, waarbij gekeken is naar door radiotherapie geïnduceerde longkanker en cardiovasculaire sterfte, laat zien dat er een lineair verband is met de bestralingsdosis, maar dat deze relatie sterk beïnvloed wordt door rookgedrag.<sup>3</sup> Bij niet-rokers of gestopte rokers (10 of 20 jaar geleden) was het geschatte absolute 20-jaars longkankerrisico laag (0,1% bij 2 Gy bestralingsdosis tot 4,3% bij 8 Gy). Bij rokers ligt dit risico vele malen hoger (9,4% bij 2 Gy tot 44,4% bij 8 Gy) afhankelijk van de rookstatus (het aantal pakjaren), familiegeschiedenis voor longkanker, en leeftijd. In deze studie werd tevens het 10-jaars cardiovasculaire sterfterisico geschat op basis van gemiddelde bestralingsdosis van het hart. Hieruit bleek dat niet alleen de bestralingsdosis maar ook de rookstatus, leeftijd, systolische bloeddruk en indeling naar laag/hog serumcholesterolgehalte (o.b.v. regio's in Europa) van grote invloed was op het 10-jaars cardiovasculaire sterfterisico.<sup>3</sup>

Ook chemotherapie, in het bijzonder met anthracyclines, kan een cardiotoxiciteit met zich meebrengen. Over de effecten van chemotherapie op lange termijn is geen directe literatuur voorhanden.

Bij borstkanker ontdekt via screening wordt vaker borstsparende chirurgie, en dus ook vaker radiotherapie toegepast, dan in de groep met borstkanker ontdekt buiten de screening om. Welke invloed dit heeft op de onderliggende doodsoorzaak is onderdeel van deze studie. Bestralingsinformatie, rookgedrag, etc. zijn echter niet bekend in onze IKNL dataset (zie paragraaf 1.2).

---

*Samenvattend:*

*In deze studie komen de meest voorkomende doodsoorzaken aan bod. Op basis van de literatuur kan vanwege bestraling en chemotherapie meer sterfte aan hart- en vaatziekten en longkanker worden verwacht in vergelijking met de algemene bevolking. Karakteristieken die van invloed zijn op specifieke doodsoorzaken (cardiovasculair of longkanker) zoals rookgedrag, hypertensie, verhoogd cholesterol en specifieke therapiekenmerken (type chemotherapie, bestralingsdosis) zitten niet in het IKNL databestand.*

---

## **1.2 Data-bestand**

In het kader van het project *Zichtbare Zorg* is door het IKNL de recidivering van borstkanker nagezocht. Het betreffende IKNL-bestand heeft informatie beschikbaar over de incidentiejaren van borstkanker 2003 t/m 2006 voor heel Nederland en 2007-2008 voor een gedeelte van Nederland (56% van de ziekenhuizen). Intervalcarcinomen betreffen de diagnoses vanaf de incidentiejaren 2006 t/m 2008.

Het project bevat landelijke gegevens van circa 28.000 borstkankerpatiënten, van wie 32% inmiddels is overleden (bijgewerkt tot januari 2020). De inclusie betreft geopereerde patiënten met invasief borstkanker. Uitgesloten zijn vrouwen met een metastase bij diagnose, vrouwen die alleen hormoontherapie hebben ontvangen, en vrouwen die primair gediagnosticeerd zijn met DCIS. De wijze van detectie is waar mogelijk opgedeeld naar screeningscarcinoom, intervalcarcinoom en overig mammacarcinoom en waar dit nog mogelijk is naar 'ontdekt via screening' versus 'overig klinisch gediagnosticeerd'.

De behandeling betreft de initiële behandeling na diagnose, niet de behandeling van recidief of metastase. Behandeling is ingedeeld naar chirurgie (borstsparend of mastectomie), radiotherapie (ja/nee), chemotherapie (ja/nee, in geaggregeerde groepen van chemokuren) en hormoontherapie (ja/nee). Wat betreft immunotherapie (Herceptin ja/nee) is alleen informatie beschikbaar over het incidentiejaar 2005. Informatie over de moleculaire subtypes van borstkanker is alleen voor het incidentiejaar 2005 aanwezig. Comorbiditeit is voor één regio bekend (naar schatting 1/8<sup>ste</sup> van Nederland).

### *Logistiek*

In juni 2020 is contact gelegd met het CBS en is een overeenkomst opgesteld voor datakoppeling. Het IKNL heeft het hierboven genoemde databestand ter koppeling aangeboden aan het CBS. Het CBS zorgt dat de patiënten een zogenaamd Record Identification Number (RIN-nummer) krijgen waarna koppeling aan het sterfteregister van het CBS mogelijk wordt. Voorafgaand aan het werken binnen de CBS-omgeving dient de onderzoeker een tentamen af te leggen met betrekking tot de omgang en geheimhouding van de gegevens. Output moet ter goedkeuring worden voorgelegd en wordt tegen vergoeding voor de beoordeling vrijgegeven. Dit bemoeilijkt overleg tussen onderzoekers. De koppeling m.b.v. de RIN-nummers moet door de onderzoekers zelf uitgevoerd worden. De doodsoorzaken zijn per jaar te vinden en zijn niet standaard op eenzelfde wijze opgemaakt. In de gebruikte jaren zaten 30 personen dubbel; echter geen van deze personen zat in het IKNL-bestand. De codering van de doodsoorzaken is volgens ICD-10 (zie verder). Analyses kunnen veel tijd kosten als er intensief van het systeem door anderen gebruik wordt gemaakt.

### *Materiaal en methode*

Het bestand bevat algemene informatie zoals geboortejaar, leeftijd bij diagnose, incidentiejaar borstkanker, en de wijze van detectie (screening – interval – overig klinisch gediagnosticeerd; incidentiejaren 2006 t/m 2008) respectievelijk screeningsrelatie (screening – overig klinische gediagnosticeerd; hele periode 2004 t/m 2008). Daarmee vervalt incidentiejaar 2003 in de analyses omdat daar geen onderscheid in de wijze van detectie mogelijk is.



Het bestand bevat naast klinische variabelen (zoals topografie, lateralisatie, histologie, differentiatiegraad, stadium, tumorgrootte) ook variabelen met betrekking tot behandeling (chirurgie, radiotherapie, systemische therapie en hormoontherapie). Met betrekking tot de doodsoorzaken wordt de International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision (kortweg ICD-10) van de World Health Organisation gebruikt. Voor de doodsoorzakenpatronen is gebruik gemaakt van de 3-character categorieën, bijvoorbeeld C50 maligne neoplasmata van de mamma.<sup>9</sup>

Om te beoordelen of patiënten met een via screening ontdekte borstkanker een hoger risico hebben om aan een bepaalde doodsoorzaak te overlijden wordt eerst een vergelijking gemaakt met vrouwen in de algemene Nederlandse bevolking. Vervolgens wordt de uitkomst in de screeningsgroep vergeleken met de uitkomst in de groep patiënten ontdekt met borstkanker buiten screening om. Voor beide analyses wordt gebruik gemaakt van een methode beschreven in Breslow & Day (zie Bijlage 1).<sup>10</sup>

Door gebruik te maken van de doodsoorzakenstatistieken van het CBS is het verwachte aantal sterfgevallen voor een specifieke oorzaak berekend (E, expected). Dit verwachte (E) aantal sterfgevallen is bepaald door de kalenderperiode-specifieke sterftcijfers in de algemene bevolking volgens het CBS te vermenigvuldigen met de follow-up tijd van de patiëntenpopulatie uit het databestand (zie Bijlage 1). De follow-up tijd begint op de datum van diagnose en eindigt op de datum van overlijden of de datum van censurering.

Vervolgens is de waargenomen oorzaak-specifieke mortaliteit in de studiegroep (O, observed) vergeleken met die van vrouwen van dezelfde leeftijd en kalenderperiode in de algemene Nederlandse populatie (E) door het aantal O's te delen door het aantal E's. Met deze O/E ratio wordt berekend wat het sterfterisico is voor de via screening ontdekte borstkankerpatiënten in vergelijking met de algemene populatie. Het 95% betrouwbaarheidsinterval (95%-BI) van de O/E-ratio werd berekend met behulp van de Byars-benadering<sup>11</sup>(zie Bijlage 1).

Bovenstaande werkwijze is herhaald om de doodsoorzaken van de klinische groep te vergelijken met de vrouwen in de algemene Nederlandse bevolking.

Om uiteindelijk een vergelijking tussen de screeningsgroep en de klinische groep te maken met betrekking tot de doodsoorzaken werden de kalenderperiode-specifieke sterftcijfers uit de screeningsgroep vermenigvuldigd met de follow-up tijd van de klinische groep. Daarmee wordt het aantal verwachte sterfgevallen in de klinische groep berekend. We hebben deze exacte benadering (rekening houdend met eventuele verschillen in de leeftijdsopbouw tussen de groepen) uitgevoerd voor de algemene sterfte en de borstkankersterfte. Gebleken is dat de simpele benadering, waarbij de O/E ratio's van de twee groepen op elkaar gedeeld worden, op twee decimalen dezelfde uitkomst geeft als de exacte berekening. Voor de overige doodsoorzaken hebben we daarom de simpele benadering (op elkaar delen van de O/E ratio's uit de groepen) gebruikt. Deze verhouding van de ratio's van de waargenomen vs. verwachte sterfte-aantallen voor beide groepen geeft het sterfterisico in de klinische groep t.o.v. de screeningsgroep weer.

Helaas kon het CBS vanwege bedrijfsdrukke, minimaal 6 weken levertijd, extra kosten voor sterftcijfers per levensjaar, verlenging van de steeds jaarlijkse overeenkomst met een jaar, alleen geaggregeerde gegevens leveren voor de verschillende doodsoorzaken. Dat wil zeggen dat we de gegevens niet per leeftijdsjaar maar per 5-jaar leeftijdscategorie hebben gekregen. Volgens de methode van Breslow & Day zou dat betekenen dat dan ook de kalenderperiode per 5 jaar zou moeten worden sa-

mengesteld (d.w.z. drie periodes: 2004-2008, 2009-2013 en 2014-2018). Echter, naast verlies aan informatie over 2019 en 2020 zal deze clustering in 5-jaar leeftijds- en 5-jaar kalendercategorieën de nauwkeurigheid niet ten goede komen.

We hebben er om die reden voor gekozen om de 5-jaars sterftcijfers van bijvoorbeeld 50-54 jaar te gebruiken voor de 50 jarigen tot en met de 54 jarigen. Daarmee zijn de O/E ratio's een goede maar minder nauwkeurige bepaling. Voor de interpretatie van de bevindingen heeft dit echter nauwelijks betekenis. Dit is nader toegelicht in Bijlage 2.

---

*Samenvattend:*

*Het IKNL heeft het databestand voor ziektevrije overleving aangeboden aan het CBS. Na koppeling van dit bestand aan de doodsoorzakenregistratie is het mogelijk om verschillen in de doodsoorzaken te analyseren tussen groepen patiënten met een verschillende wijze van ontdekking van borstkanker. Halverwege 2021 zijn de analyses uitgevoerd waarbij de ratio's van de observed vs. expected aantallen overlijdens van verschillende doodsoorzaken zijn uitgerekend. Daarmee zijn de sterfterisico's te bepalen voor de screeningsgroep en de klinische groep ten opzichte van de algemene bevolking en ten opzichte van elkaar.*

*Als gevolg van de beperking dat de sterftcijfers per 5 kalenderjaren en niet per afzonderlijk kalenderjaar beschikbaar waren, zijn de schattingen van de expected aantallen iets minder nauwkeurig.*

---

### 1.3 Resultaten

Voor de vraagstelling naar het lange termijn effect van screening is de wijze van ontdekking essentieel. Zoals eerder gemeld is deze informatie niet bekend voor het kalenderjaar 2003 (n=7.697), reden waarom deze vrouwen dan ook verder buiten beschouwing worden gelaten. Tevens is de leeftijd beperkt tot de groep van 50 t/m 75 jaar. Alleen in geval van een intervalcarcinoom loopt de leeftijds-grens door tot en met 77 jaar, d.w.z. mogelijk gediagnosticeerd tot twee jaar na de laatste screening. De analyses hebben betrekking op de overgebleven 28.172 vrouwen gediagnosticeerd met borstkanker in de periode 2004 t/m 2008. Voor deze patiënten kan de tweedeling screening versus gediagnosticeerd buiten de screening om gemaakt worden, hier verder aangeduid als 'screeningsgroep' respectievelijk 'klinische groep'.

#### Verkenning databestand

De dataset met de 28.172 patiënten is aan het CBS aangeboden voor koppeling. Voor 2006 vrouwen is de koppeling niet gelukt. Met name in stedelijke gebieden kan de geboortedatum in combinatie met postcode en adres meerdere koppelingen geven. In het geval dat meerdere koppelingen mogelijk zijn worden de vrouwen als niet 'koppelbaar' beschouwd (normaal 10-20%). Van de patiënten in het IKNL bestand waren 2006 (7,1%) niet en 26.166 (92,9%) wel koppelbaar (zie Tabel 1A). De niet gekoppelde vrouwen lijken iets minder vaak via screening te zijn ontdekt, iets vaker stadium II of III te hebben, en iets vaker te zijn overleden. Deze verschillen zijn echter klein.

Tabel 1A. Vergelijking van niet-gekoppelde en gekoppelde patiënten naar basiskarakteristieken.

Karakteristiek	Niet-gekoppeld		Gekoppeld		
	N= 2006	7,1%	N= 26166	92,9%	
Leeftijd (gem, SD)	61,6	7,47	61,5	7,40	P=0,42
Ontdekt via:					
Screening	1024	51,0%	14546	55,6%	P<0.000
Stadium					P<0.000
I	990	49,4%	13144	50,2%	
II	713	35,5%	9864	37,7%	
III	303	15,1%	3158	12,1%	
Geëmigreerd	27	1,3%	182	0,7%	P<0.000
In follow-up	1203	60%	17674	67,5%	
Overleden	777	38,7%	8310	31,8%	

In Tabel 1B is te zien dat zo'n 56% (14.546) van de gekoppelde patiënten via screening is doorverwezen en gediagnosticeerd met borstkanker en 44% (11.620) is buiten het bevolkingsonderzoek gediagnosticeerd.

#### Patiëntkenmerken

De patiënten hebben een gemiddelde leeftijd bij diagnose van 61,5 jaar (standaard deviatie (SD) 7,4). Patiënten in de screeningsgroep zijn iets ouder (gemiddeld 62,2 jaar en 61% is 60+ jaar) dan de klinische groep (gemiddeld 60,6 jaar en 51% is 60+ jaar); zie verder Tabel 1B.

#### Tumorkenmerken

Het bestand bevat zoals eerder vermeld alleen informatie over patiënten met een invasieve borstkanker. De ziektestadiumverdeling van deze invasieve tumoren laat een linksverschuiving zien voor de screeningsgroep ten opzichte van de klinische groep (63% versus 34% met stadium I en 6% vs.

20% voor stadium III). Vanwege de inclusiecriteria zijn geen patiënten met stadium IV in dit onderzoek aanwezig. Deze percentages voor stadium III zijn ogenschijnlijk lager dan in het laatste LETB XIV-rapport waarin de cijfers over 2006-2011 zijn gepresenteerd. In het LETB rapport worden stadium III en IV echter samen gerapporteerd. De percentages zijn dan 9,5% voor bij screening ontdekte patiënten en 23% voor nooit gescreende patiënten (dat is in dit geval zonder intervalcarcinomen). Op basis van de tumorgrootte pT (niet gepresenteerd in Tabel 1A) komen de cijfers in het IKNL-bestand overeen met het LETB XIV-rapport<sup>1</sup>, dat wil zeggen 79% T1 ( $\leq 20$  mm) voor de screeningsgroep en 52% voor de klinische groep (LETB: 80% T1 voor de patiënten met een screen-detected carcinoom, 50% bij intervalcarcinoom en 42% indien geen deelname aan screening).

### *Therapie*

Vanwege de inclusiecriteria zijn alle patiënten geopereerd. In de screeningsgroep is de operatie vaker borstsparend uitgevoerd dan in de klinische groep (69% vs. 51%). Ten aanzien van de chirurgische ingreep komen de percentages vrouwen met een amputatie zowel voor de screeningsgroep (31%) als de klinische groep (49%) overeen met de cijfers uit het laatste LETB XIV-rapport (28% respectievelijk 46%).<sup>1</sup>

Radiotherapie wordt iets vaker gegeven in de screeningsgroep dan in de klinische groep (74% versus 67%).

Neo-adjuvante therapie wordt aan 1% van de patiënten in de screeningsgroep gegeven, terwijl dit voor de klinische groep 6% bedraagt. Voor alle vormen van adjuvante therapie geldt dat deze minder vaak gegeven worden bij de screeningsgroep. Hormoontherapie wordt het meest voorgeschreven (35% vs. 49%), gevolgd door chemotherapie (21% vs. 39%) en targeted therapie (4% vs. 8%). Immunotherapie werd slechts bij 3 patiënten (0,02%) uit de klinische groep gegeven.

---

### *Samenvattend:*

*Uit het databestand zijn 26.166 (92,6%) vrouwen gekoppeld aan de doodsoorzakenregistratie van het CBS. Van deze groep is borstkanker in 56% via screening ontdekt en in 44% klinisch gediagnosticeerd. De screeningsgroep is iets ouder, heeft een gunstiger stadiumverdeling, en heeft een minder intensieve behandeling ondergaan dan de klinische groep.*

---

**Tabel 1B.** Basistabel met absolute aantallen en percentages van de 26.166 patiënten met invasief borstkanker naar screeningsrelatie, d.w.z. screeningscarcinoom of klinisch gediagnosticeerd in de periode 2004-2008.

Kenmerk	Screeningscarcinoom		Klinisch gediagnosticeerd		
	N=14.546	55,6%	N=11.620	44,4%	
Leeftijd, jaar (gem, SD)	62,2	0,058	60,6	0,066	P < 0,0001
Leeftijd (bij diagnose)					P < 0,0001
50-54	2.765	19,0%	3.034	26,1%	
55-59	2.907	20,0%	2.705	23,3%	
60-64	3.024	20,8%	2.208	19,0%	
65-69	2.824	19,4%	1.759	15,1%	
70-75	2.718	18,7%	1.546	13,3%	
75+	308	2,1%	368	3,2%	
Stadiumverdeling					P < 0,0001
I	9.158	63,0%	3.986	34,3%	
II	4.475	30,8%	5.389	46,4%	
III	913	6,3%	2.245	19,3%	
Chirurgie					P < 0,0001
Borstsparend	10.091	69,4%	5.945	51,2%	
Amputatie	4.455	30,6%	5.675	48,8%	
Neo-adjuvante therapie					P < 0,0001
Ja	144	1,0%	744	6,4%	
Radiotherapie					P < 0,0001
Ja	10.693	73,5%	7.835	67,4%	
Chemotherapie*					P < 0,0001
Ja	2.996	20,6%	4.487	38,6%	
Hormoontherapie					P < 0,0001
Ja	5.019	34,5%	5.744	49,4%	
Targeted therapie					P < 0,0001
Ja	507	3,5%	882	7,6%	

SD= standaard deviatie \* betreft postoperatieve therapie

Tabel 2 laat zien dat het aantal patiënten dat komt te overlijden in de screeningsgroep lager is dan in de klinische groep: 4.125 (28%) respectievelijk 4.185 (36%). Op basis van de follow-up duur en de sterftcijfers in de algemene bevolking is het verwachte aantal overlijdens in de screeningsgroep 2.917 en in de klinische groep 1.846. De verhouding tussen het geobserveerde aantal overledenen (O van Observed) en het verwachte aantal (E van Expected) is de O/E ratio en bedraagt voor de screeningsgroep 1,41 (4.125/2.917). Dat betekent dat in de screeningsgroep 1,4 keer zo vaak (95%-BI: 1,37 – 1,46) vrouwen komen te overlijden als in de qua leeftijd en periode vergelijkbare Nederlandse vrouwelijke bevolking. Voor de klinische groep is O/E ratio 2,27 (95%-BI: 2,20 – 2,34).

De algehele sterfte onder de vrouwen met borstkanker is dus hoger, zowel in de screeningsgroep als in de klinische groep, dan in de algemene bevolking. De onderlinge vergelijking van de groepen laat zien dat de algehele sterfte 1,6 keer hoger is in de klinische groep dan in de screeningsgroep (1,6 = 2,27/1,41 met 95%-BI: 1,55 – 1,65) .

In Tabel 2 worden de vijf meest voorkomende hoofdgroepen van overlijden weergegeven, gesorteerd van hoog naar laag (vet gedrukt). De Tabel bevat eveneens de 10 meest voorkomende specifieke doodsoorzaken.

### *Hoofdgroepen*

Kwaadaardige nieuwvormingen vormen de meest voorkomende doodsoorzaak in beide groepen met 2.434 (16,7%) overleden borstkankerpatiënten in de screeningsgroep en 2.942 (25,3%) overleden borstkankerpatiënten in de klinische groep. Het percenteren op de groep borstkankerpatiënten is voor de O/E ratio's zoals weergegeven in Tabel 2 gebruikelijk. Het overlijden aan een kwaadaardige nieuwvorming is in de screeningsgroep 2,23 keer (95%-BI: 2,15 – 2,33) hoger dan in de algemene bevolking. Voor de klinische groep is de O/E ratio 4,04 (95%-BI: 3,89 - 4,19). Daarmee is de sterfte aan kwaadaardige nieuwvormingen onder de klinische groep 1,8 maal hoger (95%-BI: 1,74 – 1,87) dan in de screeningsgroep.

Percenteren op de groep overledenen geeft een idee over het aandeel van de kwaadaardige nieuwvormingen ten opzichte van andere doodsoorzaken. Deze informatie is weergegeven in Tabel 3. Het aandeel kwaadaardige nieuwvormingen onder de overledenen is 59% (2.434/4.125) in de screeningsgroep en 70% (2.942/4.185) in de klinische groep.

Ziekte van hart en vaatstelsel is met 693 (4,8%) in de screeningsgroep en 464 (4,0%) in de klinische groep de tweede meest voorkomende hoofdgroep. Het aandeel overleden aan hartvaatziekte onder de overledenen is daarmee 17% (693/4.125) respectievelijk 11% (464/4.185) voor de genoemde groepen. Vergeleken met de algemene bevolking is de sterfte aan hartvaatziekte echter niet of nauwelijks verhoogd met een O/E ratio van 0,99 (95%-BI: 0,92 – 1,06) respectievelijk 1,09 (95%-BI: 0,99 – 1,19). Er is daarmee ook geen verschil tussen de screeningsgroep en de klinische groep met een relatieve verhouding van de O/E ratio's van 1,10 (95%-BI: 1,00 – 1,21).

Met betrekking tot sterfte aan een ziekte van het ademhalingsstelsel is er nauwelijks verschil tussen de screeningsgroep en de algemene bevolking met een O/E ratio van 0,89 (95%-BI: 0,78 – 1,02). Voor de klinische groep is de O/E ratio 1,22 (95%-BI: 1,05 – 1,40), d.w.z. 22% keer hoger vergeleken met de algemene bevolking.

De sterfte onder de overige meest voorkomende hoofdgroepen psychische gedragsstoornissen en ziekte van de spijsverteringsstelsel vertonen geen onderscheid met de algemene bevolking met O/E

ratio's van 0,82 (95%-BI: 0,66 – 1,02) tot 1,09 (95%-BI: 0,89 – 1,31). De relatieve verschillen tussen O/E ratio's van de screenings- en klinische groep zijn ook klein met 0,94 (95%-BI: 0,75 – 1,16) en 1,0 (95%-BI: 0,78 – 1,26) voor psychische gedragsstoornissen respectievelijk ziekte van de spijsverteringsstelsel.

### *Specifieke doodsoorzaken*

De meest voorkomende doodsoorzaak in de groep borstkankerpatiënten is, zoals verwacht, overlijden aan borstkanker zelf met 1.383 (9,5%) overleden vrouwen in de screeningsgroep en 2.174 (18,7%) in de klinische groep (Tabel 2). Onder de overleden vrouwen is het aandeel borstkankersterfte in de screeningsgroep 34% (1.383 / 4.125) en in de klinische groep 52% (2.174 / 4.185) (Tabel 3).

Vergeleken met de algemene bevolking is de O/E ratio 8,92 (95%-BI: 8,45 – 9,40) respectievelijk 20,23 (95%-BI: 19,38 – 21,09). De sterfte aan borstkanker is daarmee significant vaker oorzaak van overlijden bij beide groepen dan bij de algemene bevolking, maar 2,27 (95%-BI: 2,17 -2,37) keer hoger in de klinische groep dan in de screeningsgroep. Dit laatste komt neer op een borstkankersterftevermindering van 56% ( $1/2,27 = 0,44$ , hetgeen 56% reductie betekent). Dit komt overeen met de 58% reductie in borstkankersterfte in de case-control studie van Paap *et al.* in hun vergelijking van vrouwen die wel of niet hadden deelgenomen aan het Nederlandse bevolkingsonderzoek.<sup>11</sup>

Longkanker komt in absolute zin op de tweede plaats van meest voorkomende specifieke sterfteoorzaken, maar is met 291 (2,0%) en 210 (1,8%) beduidend minder frequent dan de sterfte aan borstkanker. Ten opzichte van de algemene bevolking is er een geringe mate van oversterfte van longkanker met een O/E ratio van 1,17 (95%-BI: 1,04 – 1,31) voor de screeningsgroep en 1,21 voor de klinische groep (95%-BI: 1,06 – 1,39). De mate van oversterfte is in beide groepen hetzelfde: 1,04 (95%-BI: 0,91 – 1,19).

COPD maar ook dementie zijn de daar opeenvolgende belangrijkste specifieke doodsoorzaken. Hoewel relatief frequent voorkomend, is de sterfte aan dementie in de groepen niet anders dan in de algemene bevolking (O/E ratio's van 0,90 (95%-BI: 0,75 – 1,07) resp. 0,87 (95%-BI: 0,68 – 1,10)). Voor COPD komt de sterfte in de klinische groep overeen met die in de algemene bevolking. Voor de screeningsgroep is COPD een minder vaak voorkomende doodsoorzaak dan in de algemene bevolking met 0,82 (95%-BI: 0,68 – 0,97).

De specifieke doodsoorzaken uit de hoofdgroep hart en vaatstelsel betreffen myocardinfarct, hartdecompensatie en beroerte niet nader gespecificeerd als bloeding of infarct. In de screeningsgroep komt de sterfte aan deze doodsoorzaken overeen met die in de algemene bevolking met O/E ratio's lopend van 0,87 voor beroerte tot 0,91 bij hartdecompensatie. In de klinische groep geldt dat ook voor hartdecompensatie 0,91 (95%-BI: 0,68 – 1,18). Myocardinfarct (O/E ratio 1,77 (95%-BI: 1,46 – 2,11) en beroerte (O/E ratio 1,37 (95%-BI: 1,05 – 1,75) komen daarentegen vaker voor als sterfteoorzaak dan in de algemene bevolking en dus ook ten opzichte van de screeningsgroep. Voor myocardinfarct is dat 1,93 keer vaker (95%-BI: 1,60 – 2,32) en voor beroerte 1,54 keer vaker (95%-BI: 1,21 – 2,00) in de klinische dan in de screeningsgroep.

Van de overige 'top 10' doodsoorzaken zijn pancreas-, colon- en ovariumkanker het meest voorkomend. In de screeningsgroep hebben sterfte aan colon- en ovariumkanker een O/E ratio onder de 1,0

(0,86 resp. 0,98) en pancreaskanker net boven de 1,0 (1,08). De 95% betrouwbaarheidsintervallen laten zien dat deze ratio's niet te onderscheiden zijn van de verwachte sterfte in de algemene bevolking. Voor de klinische groep is dat ook het geval voor colonkanker (0,99 met 95%-BI: 0,76 – 1,27). Pancreas- en ovariumkanker laten wel oversterfte zien met O/E ratio's van 1,46 (95%-BI: 1,15 – 1,83) respectievelijk 1,50 (95%-BI: 1,16 – 1,92).

Naast borstkankersterfte is longkankersterfte de enige doodsoorzaak die verhoogd is in beide groepen. Dit zou het gevolg kunnen zijn van bestraling van de borstkanker waarbij ook de longen in het bestralingsveld liggen. Radiotherapie is in de screeningsgroep bij 74% van de patiënten toegepast en in de klinische groep bij 67%. Aantasting van het hart (hartspier, kleppen etc.) is eveneens een mogelijke lange termijn bijwerking van bestraling. Deze komt echter niet naar voren als oversterfte in de screeningsgroep. Oversterfte van de genoemde doodsoorzaken als gevolg van radiotherapie ligt daarmee niet voor de hand. Ook andere vormen van kanker die mogelijk het gevolg van de bestraling kunnen zijn zoals slokdarm- en schildklierkanker vallen buiten de meest voorkomende doodsoorzaken.

De sterfte van de meeste doodsoorzaken in de screeningsgroep komt overeen met die in de algemene bevolking, veelal met een O/E ratio beneden de 1,0. Voor de klinische groep zijn er diverse doodsoorzaken die vaker voorkomen dan in de algemene bevolking met O/E ratio's significant boven de 1,0. Het lijkt er op dat de klinische groep een minder gezonde groep borstkankerpatiënten betreft. Wellicht speelt de keuze voor deelname aan het bevolkingsonderzoek naar borstkanker en de algemene gezondheid hier een rol.

Op basis van de specifieke doodsoorzaken uit de hoofdgroep hart en vaatstelsel lijkt de screeningsgroep even gezond en niet speciaal gezonder dan de algemene bevolking. Een verklaring voor de lagere sterfte aan COPD in de screeningsgroep op basis van leefstijl is met de bestaande gegevens niet te geven. Gezondere leefstijl is mogelijk maar lijkt dus niet logisch. Mogelijk is het een toevalstreffer. Bij herhaald toepassen van een statistische test op significantie en uitrekenen van 95% betrouwbaarheidsintervallen is een zogenaamde Bonferroni-correctie vereist om de kans te verminderen op een foutpositieve uitslag van de statistische toets. Om het oorspronkelijke significantieniveau  $\alpha$  bij  $k$  maal toepassen van een statistische toets bij eenzelfde populatie te behouden, moet volgens de Bonferroni-correctie  $\alpha$  worden verkleind tot  $\alpha/k$ . Een dergelijke verkleining doet de kans op een foutnegatieve testuitslag echter weer toenemen. In verband met het explorerende karakter van deze studie is de Bonferroni-correctie niet toegepast.<sup>12</sup>

---

*Samenvattend:*

*De algehele sterfte is 1,4 keer hoger in de screeningsgroep en 2,3 keer hoger in de klinische groep vergeleken met de algemene bevolking. De sterfte aan kwaadaardige nieuwvormingen is in absolute zin de meest voorkomende doodsoorzaak bij patiënten met borstkanker en komt vergeleken met de algemene bevolking ruim 2 keer vaker voor in de screeningsgroep en 4 keer vaker in de klinische groep. Volgens verwachting is binnen de kwaadaardige nieuwvormingen de sterfte aan borstkanker de meest voorkomende specifieke doodsoorzaak, bijna 9 maal zo vaak in de screeningsgroep en 20 maal in de klinische groep vergeleken met de algemene bevolking.*

---



*Sterfte door aandoeningen van het ademhalingsstelsel komt vaker voor in de klinische groep vergeleken met de algemene bevolking. Voor de overige hoofdgroepen is voor zowel de screeningsgroep als de klinische groep de sterfte overeenkomstig de algemene bevolking.*

*Verder is sterfte aan longkanker in absolute zin een veel voorkomende doodsoorzaak met voor beide groepen ongeveer een 1,2 hogere sterfte dan in de algemene bevolking.*

*Sterfte door een myocardinfarct, beroerte (bloeding of infarct), of kwaadaardige nieuwvormingen (zoals pancreas- en ovariumkanker) komen in de klinisch groep vaker voor dan in de algemene bevolking. Deze verhogingen zijn er niet in de screeningsgroep. Er lijkt geen duidelijke relatie te zijn met bijvoorbeeld radiotherapie. Op basis van oversterfte ten opzichte van de algemene bevolking lijkt, behoudens borstkankersterfte, de screeningsgroep even gezond te zijn als de algemene bevolking; de klinische groep juist iets minder gezond.*

---

#### **1.4 Conclusie en beleidsimplicaties**

De algemene sterfte en meer specifiek de borstkankersterfte is hoger in de groep borstkankerpatiënten dan in de algemene bevolking. Deze oversterfte is beduidend hoger in de klinische groep dan in de screeningsgroep. Dit resultaat bevestigt de bekende borstkankersterftereductie dankzij screening. Mogelijk is de iets verhoogde longkankersterfte in beide groepen gerelateerd aan de initiële bestraling. Literatuur wijst echter meer naar sturende factoren zoals rookgedrag in combinatie met de bestralingsdosis. Voorlichting op dit gebied is belangrijk, maar wordt niet specifiek gevoed door deze studie.

Voor de screeningsgroep treden geen andere doodsoorzaken op de voorgrond ten opzichte van de algemene bevolking. De klinische groep heeft echter wat meer oversterfte op verschillende doodsoorzaken en zou daarmee een minder gezonde groep kunnen zijn in vergelijking met de algemene bevolking. Uit de gegevens van deze studie is echter niet te halen of dit 'minder-gezond zijn' reeds bij de borstkankerdiagnose aanwezig was (en mogelijk dus een overweging was voor niet-deelname aan de screening) of zich nadien heeft ontwikkeld.

**Tabel 2.** Meest voorkomende hoofd- en specifieke groepen van doodsoorzaken op basis van de internationale classificatie van ziekten ICD-10 van 26.166 borstkankerpatiënten naar wijze van ontdekking in de periode 2004-2008.

	Screeningscarcinoom (N = 14.546)				Klinisch gediagnosticeerd (N = 11.620)				Verhouding O/E ratio's
	O	%	E	O/E (95%-BI)	O	%	E	O/E (95%-BI)	Klinisch / Screening (95%-BI)
<b>Vitale status</b>									
Overleden	4.125	28,4%	2.917	<b>1,41</b> (1,37 – 1,46)	4.185	36,0%	1.846	<b>2,27</b> (2,19 - 2,34)	<b>1,60</b> (1,55 – 1,65)
<b>Hoofdgroep / specifieke doodsoorzaak</b>									
<b>Maligne nieuwvormingen (C)</b>	<b>2.434</b>	<b>16,7%</b>	<b>1.089</b>	<b>2,23</b> (2,15 – 2,33)	<b>2.942</b>	<b>25,3%</b>	<b>728</b>	<b>4,04</b> ( 3,89 – 4,19)	<b>1,81</b> (1,74 – 1,87)
Borstkanker C50.9	1.383	9,5%	155	<b>8,92</b> (8,45 – 9,40)	2.174	18,7%	107	<b>20,23</b> (19,38 – 21,09)	<b>2,27</b> (2,17 – 2,37)
Longkanker C34.9	291	2,0%	249	<b>1,17</b> (1,04 – 1,31)	210	1,8%	172	<b>1,21</b> ( 1,06 – 1,39)	1,04 (0,91 – 1,19)
Pancreaskanker C25*	86	0,6%	79	1,08 (0,87 – 1,34)	76	0,7%	51	<b>1,46</b> ( 1,15 – 1,83)	<b>1,35</b> (1,06 – 1,69)
Coloncanker C18*	86	0,6%	99	0,86 (0,69 – 1,07)	64	0,6%	64	0,99 ( 0,76 – 1,27)	1,15 (0,88 – 1,47)
Ovariumkanker C56*	61	0,4%	62	0,98 (0,75 – 1,25)	63	0,5%	41	<b>1,50</b> ( 1,16 – 1,92)	<b>1,54</b> (1,18 – 1,97)
<b>Ziekte van hart en vaatstelsel (I)</b>	<b>693</b>	<b>4,8%</b>	<b>701</b>	<b>0,99</b> (0,92 – 1,06)	<b>464</b>	<b>4,0%</b>	<b>426</b>	<b>1,09</b> ( 0,99 – 1,19)	<b>1,10</b> (1,00 – 1,21)
Myocardinfarct I21*	97	0,7%	106	0,91 (0,74 – 1,11)	118	1,0%	66	<b>1,77</b> ( 1,46 – 2,11)	<b>1,93</b> (1,60 – 2,32)
Hartdecompensatie I50.9	91	0,6%	101	0,89 (0,72 – 1,10)	54	0,5%	59	0,91 ( 0,68 – 1,18)	1,01 (0,76 – 1,32)
Beroerte (niet gespecificeerd als bloeding of infarct) I64*	69	0,5%	79	0,87 (0,68 – 1,10)	64	0,6%	46	<b>1,37</b> ( 1,05 – 1,75)	<b>1,57</b> (1,21 – 2,00)
<b>Ziekte van het ademhalingsstelsel (J)</b>	<b>228</b>	<b>1,6%</b>	<b>255</b>	<b>0,89</b> (0,78 – 1,02)	<b>194</b>	<b>1,7%</b>	<b>159</b>	<b>1,22</b> ( 1,05 – 1,40)	<b>1,36</b> (1,18 – 1,57)
COPD J44*	130	0,9%	158	<b>0,82</b> (0,68 – 0,97)	118	1,0%	100	1,18 ( 0,97 – 1,41)	<b>1,44</b> (1,19 – 1,72)
<b>Psychisch en gedragsstoornissen (F)</b>	<b>153</b>	<b>1,1%</b>	<b>178</b>	<b>0,88</b> (0,74 – 1,03)	<b>84</b>	<b>0,7%</b>	<b>102</b>	<b>0,82</b> ( 0,66 – 1,02)	<b>0,94</b> (0,75 – 1,16)
Dementie F03*	131	0,9%	145	0,90 (0,75 – 1,07)	72	0,6%	82	0,87 ( 0,68 – 1,10)	0,97 (0,76 – 1,22)
<b>Ziekte van spijsverteringsstelsel (K)</b>	<b>109</b>	<b>0,7%</b>	<b>100</b>	<b>1,09</b> (0,89 – 1,31)	<b>69</b>	<b>0,6%</b>	<b>63</b>	<b>1,08</b> ( 0,84 – 1,37)	<b>1,00</b> (0,78 – 1,26)

O= geobserveerde (Observed) aantallen E= verwachte (Expected) aantallen, afgerond op gehele getallen rood - groen = statistisch significant verhoogd - verlaagd bij  $\alpha = 5\%$   
O/E= ratio van geobserveerde en verwachte aantallen voor de betreffende doodsoorzaak, 95%-BI= 95% Betrouwbaarheidsinterval \* samengesteld uit meerdere ICD-10 codes

**Tabel 3.** Meest voorkomende doodsoorzaken op basis van de internationale classificatie van ziekten (ICD-10, eerste letter van de 4-tekencategorieën) van 26.166 patiënten naar wijze van ontdekking weergegeven als percentage van het aantal overleden vrouwen. Periode 2004-2008.

	<b>Screeningscarcinoom</b> (N= 14.546)		<b>Klinisch gediagnosticeerd</b> (N= 11.620)	
<b>Vitale status</b>				
Overleden	4.125	100%	4.185	100%
<b>Doodsoorzaak</b>				
Maligne nieuwvormingen (C)	2.434	59,0%	2.942	70,3%
Ziekte van hart en vaatstelsel (I)	693	16,8%	464	11,1%
Ziekte van het ademhalingsstelsel (J)	228	5,5%	194	4,6%
Psychisch en gedragsstoornissen (F)	153	3,7%	84	2,0%
Ziekte van spijsverteringsstelsel (K)	109	2,6%	69	1,6%
Ziekte van het zenuwstelsel (G)	93	2,3%	81	1,9%
Symptomen, afwijkende klinische bevindingen en laboratoriumuit-slagen niet elders geclassificeerd (R)	68	1,6%	82	2,0%
Endocriene ziekten en voedings- en stofwisselingsstoornissen (E)	62	1,5%	55	1,3%
Overig uitwendige oorzaken van letsel door ongeval (W)	52	1,3%	24	0,6%
Infectieziekten en parasitaire aandoeningen (A)	43	1,0%	30	0,7%
Ziekte van urogenitaal stelsel (N)	41	1,0%	33	0,8%
Overig groepen	146	3,5%	127	3,0%

## Literatuurlijst

1. Landelijke evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland 2004 – 2014. Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB XIV), Rotterdam, januari 2019.
2. Paap E, Verbeek ALM, Botterweck AA, et al. Breast cancer screening halves the risk of breast cancer death: A case-referent study. *Breast* 2014; 23:439-444.
3. Mulliez T, Barbé K, de Ridder M. Estimating lung cancer and cardiovascular mortality in female breast cancer patients receiving radiotherapy. *Radiother Oncol* 2020;152: 111-116.
4. Darby S, McGale P, Correa C et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378:1707-1716.
5. Boerman LM, Maass SWMC, van der Meer P, et al. Long-term outcome of cardiac function in a population-based cohort of breast cancer survivors: A cross-sectional study. *Eur J Cancer* 2017;81:56-65
6. Hamood R, Hamood H, Merhasin I, Keinan-Boler L. Risk of cardiovascular disease after radiotherapy in survivors of breast cancer: A case-cohort study. *J Cardiol* 2019;73:280-291.
7. Henson KE, McGale P, Taylor C, Darby S. Radiation-related mortality from heart disease and lung cancer more than 20 years after radiotherapy for breast cancer. *Br J Cancer* 2013;108:179-182.
8. Sardar P, Kundu A, Chatterjee S et al. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 2017;40:73-81.
9. WHO-FIC network. ICD 10: international classification of diseases and related health problems 2021 Beschikbaar via: <https://class.whofic.nl/browser.aspx?scheme=ICD10-nl.cla> (benaderd 29 november 2021).
10. Age- and time-specific incidence rates. In: Breslow NE, Day NE. *Statistical Methods in Cancer Research. Volume I – The Analysis of Case-Control Studies* (WHO-IARC scientific publication No. 32). Lyon: IARC press; 1980. p. 47-48.
11. Rates and Rate Standardization. In: Breslow N.E., Day N.E. *Statistical Methods in Cancer Research. Volume II – The Design and Analysis of Cohort Studies*. Lyon: IARC press; 1987. p. 69.
12. Rothman KJ. No Adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology* 1990;1:43-46.
13. CBS Statline - Gezondheid en welzijn - Sterfte, doodsoorzaken, levenseinde - Doodsoorzaken Beschikbaar via: [https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/7052\\_95/table?from\\_statweb](https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/7052_95/table?from_statweb) (benaderd 29 november 2021)

## BIJLAGE 1 Uitleg bij de statistische analyses

### *Het berekenen van de observed vs. expected ratio met 95% betrouwbaarheidsinterval*

Gebaseerd op Hoofdstuk 2 van het tekstboek van Breslow NE, Day NE: Fundamental measures of disease occurrence and association. In: Breslow N.E., Day N.E. *Statistical methods in cancer research*. Volume I - *The analysis of case-control studies*. Lyon: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer (IARC), 1980. pp 41-81.<sup>10</sup>

Bij de berekening van de observed vs. expected ratio moet het aantal waargenomen overledenen en het aantal verwachte overledenen in de onderzoekspopulatie bekend zijn. De verwachte aantallen kunnen met de sterftcijfers van de referentiepopulatie en de populatie follow-up tijd (persoonsjaren) van het cohort onderzoekspersonen berekend worden. Deze worden vergeleken met het aantal waargenomen overledenen door de ratio van de observed en expected aantallen (O/E) te berekenen.<sup>10</sup>

Binnen het cohort kan het voorkomen dat in een bepaalde leeftijdsgroep of periodegroep meer mensen overlijden dan volgens verwachting. Om deze verwachting in kaart te brengen, is het nodig om het cohort te splitsen naar leeftijd en periode, ook wel strata genoemd. De leeftijdsgroepen ( $i$ ) en kalenderperiodes ( $j$ ) worden gecategoriseerd naar intervallen van 1 jaar. Elke unieke combinatie van een leeftijdsgroep  $i$  en kalenderperiode  $j$  wordt stratum $_{i,j}$  genoemd (zie Figuur S1).

De gegeven tabellen hebben betrekking op het gehele IKNL-bestand en zijn bedoeld ter illustratie. De basistabel van het screeningscohort (15.577 borstkankerpatiënten) is weergegeven in Tabel S1A en voor het klinische cohort (12.591 borstkankerpatiënten) in Tabel S1B. De patiënten zijn ingedeeld naar leeftijd bij diagnose en diagnosejaar. In het grijs gearceerde stratum $_{i,j}$ , waarbij  $i = 61$  en  $j = 2004$  zijn dus 105 vrouwen via screening verwezen en met borstkanker gediagnosticeerd.

**Tabel S1A.** Basistabel van het cohort via screening ontdekte borstkankerpatiënten.

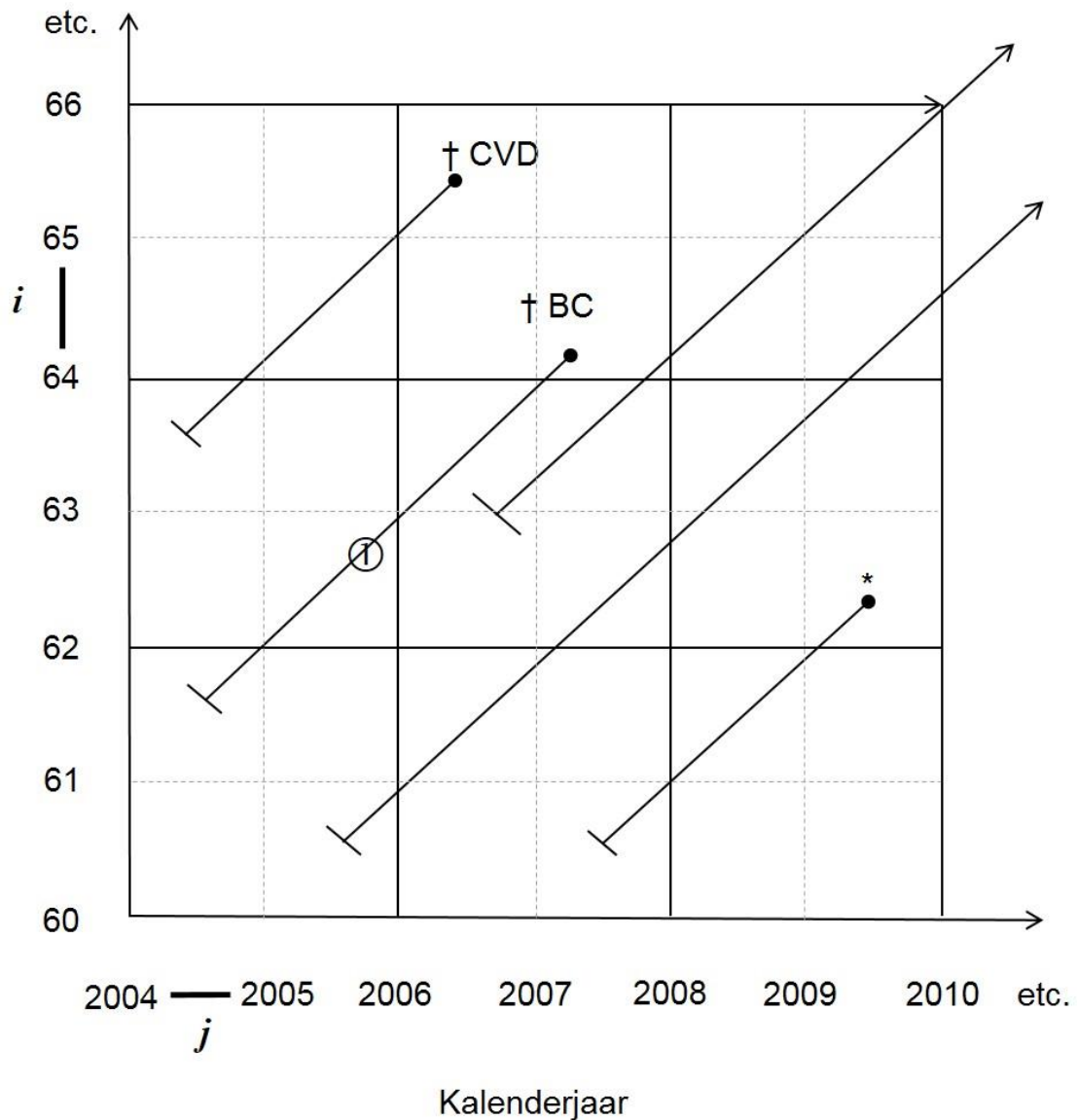
Diagnosejaar <i>j</i>	Leeftijd bij diagnose <i>i</i> (jaren)																										Totaal		
	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75		76	
<b>2004</b>	156	163	113	104	120	129	148	170	137	143	119	105	123	140	149	118	139	115	126	126	125	103	115	122	62	0		3295	
<b>2005</b>	161	154	115	115	130	131	137	158	166	146	133	167	157	127	156	129	140	147	127	131	156	137	119	129	134	82	0		3584
<b>2006</b>	169	151	117	132	133	100	118	170	164	173	150	163	178	153	132	129	147	150	144	167	134	142	125	137	122	78	4		3682
<b>2007</b>	123	99	69	73	75	90	89	104	99	106	104	120	103	111	104	112	92	88	105	89	102	111	102	94	98	62	0		2524
<b>2008</b>	112	113	83	88	85	67	76	91	86	111	109	139	114	86	88	126	91	95	108	88	104	85	91	102	100	51	3		2492
<b>Totaal</b>	721	680	497	512	543	517	568	693	652	679	615	694	675	617	629	614	609	595	610	601	621	600	540	577	576	335	7		15577

**Tabel S1B.** Basistabel van het cohort klinisch (buiten bevolkingsonderzoek om) gediagnosticeerde borstkankerpatiënten.

Diagnosejaar <i>j</i>	Leeftijd bij diagnose <i>i</i> (jaren)																											Totaal		
	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76		77	
<b>2004</b>	191	171	152	131	154	129	162	162	134	121	116	119	102	113	90	107	102	88	82	79	73	93	80	69	91	100	0	0		3011
<b>2005</b>	199	152	149	131	137	125	136	140	159	127	114	98	108	98	99	99	92	71	84	72	70	79	70	79	75	81	8	0		2852
<b>2006</b>	186	171	147	139	127	139	139	153	140	158	148	119	113	119	98	103	89	89	72	84	71	81	74	87	82	70	20	7		3018
<b>2007</b>	102	101	86	72	84	78	78	71	87	84	88	73	77	63	47	60	72	61	50	50	58	56	55	46	44	45	9	1		1797
<b>2008</b>	123	96	111	87	83	86	79	87	74	93	82	83	75	82	72	68	54	52	75	52	63	47	42	38	45	50	14	3		1913
<b>Totaal</b>	801	691	645	560	585	557	594	613	594	583	548	492	475	475	406	437	409	361	363	337	335	356	321	319	337	346	51	11		12591

Uit hoofdstuk 2 van het tekstboek van Breslow & Day<sup>10</sup> is Figure 2.2 opgenomen vergelijkbaar met onderstaande Figuur S1. Figuur S1 wordt gebruikt bij de verdere uitleg van de analyses.

Leeftijd (jaren)



- † CVD Doodsoorzaak: cardiovasculaire ziekte
- † BC Doodsoorzaak: Borstkanker
- \* Gecensureerd
- nog in follow-up (valt buiten het figuur)

**Figuur S1.** Schematisch diagram van een denkbeeldige patiëntenpopulatie van bij screening ontdekte borstkankerpatiënten. De letter *i* staat voor de leeftijd, *j* voor het kalenderjaar, ieder vierkant wordt een stratum<sub>*ij*</sub> genoemd.

Elke lijn in Figuur S1 representeert de observatietijd van één patiënt. De observatietijd start op het moment van diagnose en stopt bij overlijden, bij emigreren uit Nederland (censurering), of op moment dat follow-up stopt ('withdrawn alive'). In dit databestand zijn 15.577 via screening ontdekte borstkankerpatiënten aanwezig en kunnen dus even zoveel lijnen getrokken worden.

De vrouwen in het cohort worden ouder en ook de kalenderperioden lopen op, waardoor deze vrouwen observatietijden (populatie follow-up tijden) in meerdere strata kunnen hebben. Zo wordt één van de genoemde 105 patiënten uit tabel S1A, patiënt ① in Figuur S, op 30 juni 2004 gediagnosticeerd op 61-jarige leeftijd en overlijdt op 31 maart 2007 ten gevolge van borstkanker. Deze patiënt zal  $\frac{1}{2}$  persoonsjaar leveren aan stratum $_{i,j}$ , waarbij  $i = 61$  en  $j = 2004$ , 1 persoonsjaar aan stratum $_{i,j}$ , waarbij  $i = 62$  en  $j = 2005$ , 1 persoonsjaar in stratum $_{i,j}$ , waarbij  $i = 63$  en  $j = 2006$ ,  $\frac{1}{4}$  persoonsjaar in stratum $_{i,j}$ , waarbij  $i = 64$  en  $j = 2007$ . Deze procedure kan voor iedere patiënt herhaald worden.

Uiteindelijk wordt per leeftijdsjaar in elk kalenderjaar apart de populatie follow-up tijd per persoon berekend en bij elkaar opgeteld. Dit gebeurt in Tabel S3.

### **Observed (O)**

Het aantal waargenomen overleden patiënten ( $O_{i,j}$ ) wordt berekend met een frequentietabel, precies zoals de basistabel opgebouwd is (zie Tabel S2). In plaats van incidentiejaar (zie Tabel S1A en S1B) staat nu kalenderjaar (jaar van overlijden). In het gearceerde stratum $_{i,j}$ , waarbij  $i = 66$  en  $j = 2009$  zijn zodoende in 2009 13 vrouwen op 66 jarige leeftijd overleden.

Voor de O/E ratio is het totaal aantal waargenomen overledenen ( $\sum O_{i,j}$ ) nodig. In deze illustratie van de onderzoekspopulatie zijn dit 4439 vrouwen (zie Tabel S2).

### **Expected (E)**

De observatietijd kan berekend worden aan de hand van de leeftijd bij diagnose met de bijbehorende periode en de leeftijd bij het eindpunt, zoals hierboven beschreven. In Tabel S3 is de populatie follow-up tijd per stratum ( $PT_{i,j}$ ) weergegeven.

Naast de populatie follow-up tijd van het cohort zijn er cijfers nodig over de sterfte van een referentiegroep of bevolking, in dit geval de Nederlandse bevolking (2004-2020). Deze zijn beschikbaar via het Centraal Bureau voor de Statistiek en zijn kalenderjaar- en leeftijdsspecifiek. Hiermee wordt voor elk stratum $_{i,j}$  het sterftecijfer bepaald.<sup>13</sup>

De sterftecijfers ( $\lambda_{i,j}^*$ ) die gebruikt zijn in de analyses zijn gepresenteerd in Tabel S4. Het \* in  $\lambda_{i,j}^*$  geeft aan dat het de sterftecijfers van de referentiebevolking betreft. Vervolgens moet voor iedere patiënt de follow-up tijd in stratum $_{i,j}$  ( $PT_{i,j}$ , zie Tabel S3) vermenigvuldigd worden met het sterftecijfer in stratum $_{i,j}$  uit de referentiepopulatie ( $\lambda_{i,j}^*$ , zie Tabel S4). Op deze manier wordt het aantal expected overleden vrouwen berekend. In formulevorm:

$$E_{i,j} = PT_{i,j} \times \lambda_{i,j}^*$$



Hierin is:

$PT_{i,j}$  de stratumspecifieke populatie follow-up tijd in de onderzoekspopulatie

$\lambda_{i,j}^*$  het stratumspecifieke sterftecijfer van de referentiepopulatie

Voor het stratum 2009 – 66 jaar zijn de verwacht aantal sterfgevallen:  $617,48 * 0,00817 = 5$ . Uiteindelijk worden de verwachte aantallen overlijdens van alle patiënten bij elkaar opgeteld. Het totaal aantal verwachte overledenen is dan bekend ( $\sum E_{i,j}$ ).

### **Observed vs. expected Ratio (O/E ratio)**

Het aantal geobserveerde en verwachte overledenen kunnen met elkaar vergeleken worden door de ratio ervan te bepalen. Dit geeft de observed vs. expected ratio O/E. Deze ratio geeft het risico op overlijden van via screening ontdekte borstkankerpatiënten vergeleken met in de algemene vrouwelijke bevolking van Nederland geregistreerde overledenen. Een O / E ratio van 1 betekent dat via screening ontdekte patiënten hetzelfde risico op overlijden hebben als vrouwen in de algemene Nederlandse bevolking. Komt de O/E ratio boven de 1, dan hebben screeningspatiënten een groter risico op overlijden, onder de 1 hebben ze een kleiner risico. In formulevorm:

$$O / E \text{ ratio} = \frac{\sum O_{i,j}}{\sum E_{i,j}}$$

Hierin is:

$\sum O_{i,j}$  het totaal aantal waargenomen overledenen in de onderzoekspopulatie

$\sum E_{i,j}$  het totaal aantal verwachte overledenen in de onderzoekspopulatie

Met behulp van de formule van Byar<sup>11</sup> kan het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de O/E ratio berekend worden. De formule van Byar is:

$$O / E - Ratio_{OG} = \frac{O_{i,j}}{E_{i,j}} \times \left( 1 - \frac{1}{9O_{i,j}} - \frac{1.96}{3\sqrt{O_{i,j}}} \right)^3$$

$$O / E - Ratio_{BG} = \frac{(O_{i,j} + 1)}{E_{i,j}} \times \left( 1 - \frac{1}{9(O_{i,j} + 1)} + \frac{1.96}{3\sqrt{(O_{i,j} + 1)}} \right)^3$$

Hierin is:

$O/E-Ratio_{OG}$  de ondergrens van het 95%-BI

$O/E-Ratio_{BG}$  de bovengrens van het 95%-BI

$O_{ij}$  het aantal geobserveerde overledenen in de gehele onderzoekspopulatie

$E_{i,j}$  het aantal verwachte overledenen in de gehele onderzoekspopulatie

**Tabel S2.** Aantal waargenomen overledenen ( $O_{i,j}$ ) bij 15577 bij screening ontdekte borstkankerpatiënten.

Kalenderjaar <i>j</i>	Leeftijd bij overlijden <i>i</i> (jaren)																											Totaal		
	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76		77	Etc.
2004	0	0	0	0	3	1	2	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	2	2	2	2	4	2	0	0		29
2005	0	0	3	1	3	0	2	6	4	2	2	1	1	3	1	2	1	2	2	3	2	4	2	2	4	3	1	0		57
2006	0	0	4	4	2	3	5	4	4	8	2	4	3	2	3	6	9	5	7	3	1	6	6	14	10	11	2	1		129
2007	0	0	0	1	4	3	5	3	9	4	9	2	3	9	9	7	5	4	7	12	10	9	13	13	10	12	12	6		182
2008	0	1	2	2	10	6	2	6	7	7	10	8	10	9	8	8	14	9	16	14	17	7	14	13	16	8	12	14		261
2009	0	0	1	3	6	15	3	4	3	13	16	6	5	8	5	9	13	9	8	14	8	12	14	11	11	19	12	13		259
2010	0	0	2	3	4	9	9	11	6	7	9	11	15	9	14	14	14	12	13	15	9	14	13	18	13	16	18	22		353
2011	0	0	0	4	5	3	4	3	11	11	4	6	12	6	14	9	8	13	11	9	15	16	16	18	18	25	17	17		325
2012	0	0	0	0	2	1	3	3	5	3	11	8	9	16	12	14	8	11	13	13	9	14	19	19	15	20	20	17		334
2013	0	0	0	0	0	1	1	4	5	4	5	8	6	5	6	10	16	4	16	12	8	11	18	13	14	11	24	14		323
2014	0	0	0	0	0	0	0	2	3	3	8	4	5	5	3	9	10	8	11	12	11	10	14	20	24	16	16	12		338
2015	0	0	0	0	0	0	0	3	2	2	11	8	7	5	5	11	11	12	7	16	14	9	20	9	12	13	19	14		381
2016	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	2	5	8	12	9	11	7	8	19	13	18	8	13	9	14	22	11	27		407
2017	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	6	3	7	7	7	7	9	9	12	11	19	13	18	19	16	13	22		423
2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	4	5	7	5	8	7	12	14	12	16	13	18	18	15	17	15		469
2019	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	1	2	2	2	4	5	7	4	5	8	7	7	9	11	11		222
<b>Totaal</b>	0	1	12	18	39	42	36	49	63	67	91	84	94	103	105	125	134	118	157	170	151	162	198	204	209	218	205	205		4493

**Tabel S3.** Populatie follow-up tijd in jaren ( $PT_{i,j}$ ) van 15.577 bij screening ontdekte borstkankerpatiënten

Kalenderjaar $j$	Leeftijd $i$ (jaren)																	Etc.	Totaal
	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66		
2004	78,05	81,56	56,54	52,50	60,03	64,54	74,05	85,06	68,54	71,54	59,54	52,54	61,54	70,05	74,55	59,04	69,55		1.649
2005	80,56	233,05	219,53	170,04	168,04	182,54	195,54	223,54	251,05	208,05	206,54	202,06	183,55	184,54	216,55	213,04	186,55		5.037
2006	84,56	236,05	366,53	339,04	292,54	279,53	304,53	346,05	378,55	415,05	354,05	352,05	373,06	337,05	310,54	356,03	346,03		8.579
2007	61,54	218,53	345,52	459,02	439,02	401,53	370,52	412,53	473,02	508,03	544,52	487,54	481,03	511,02	460,52	428,53	461,02		11.520
2008	56,04	179,04	308,02	423,03	532,01	504,01	482,52	453,52	501,51	570,02	609,02	657,53	598,52	569,12	602,02	566,03	518,51		13.800
2009	0	112,00	234,50	346,49	461,99	561,47	531,99	516,49	494,49	531,98	612,47	653,99	718,99	645,99	603,99	637,48	617,48		14.764
2010	0	0	111,00	232,49	342,99	453,48	549,48	524,48	510,99	489,49	520,48	597,48	642,47	710,48	634,47	593,98	625,47		14.448
2011	0	0	0	107,49	228,49	339,49	446,99	543,49	513,48	501,48	483,99	512,99	584,98	631,99	697,98	622,48	582,99		14.102
2012	0	0	0	0	104,00	225,50	336,49	442,99	539,49	505,99	488,48	477,99	505,48	570,97	622,98	683,98	613,99		13.767
2013	0	0	0	0	0	102,50	224,50	332,99	438,49	534,49	501,49	477,99	470,99	497,49	558,99	611,48	667,97		13.430
2014	0	0	0	0	0	0	102,00	223,00	329,49	433,99	527,48	496,49	471,49	465,49	491,49	550,48	600,98		13.090
2015	0	0	0	0	0	0	0	100,49	221,00	327,00	426,48	518,99	490,49	466,49	460,49	483,48	540,48		12.724
2016	0	0	0	0	0	0	0	0	97,49	220,00	324,49	417,99	509,48	480,48	459,48	452,48	474,49		12.324
2017	0	0	0	0	0	0	0	0	0	95,00	219,50	319,99	413,49	499,99	470,49	450,99	443,49		11.903
2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	93,50	216,99	314,99	409,49	492,49	463,99	442,99		11.453
2019	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	49,85	114,66	17,05	222,37	258,71	243,26		5.809
<b>Totaal</b>	361	1.060	1.642	2.130	2.629	3.115	3.619	4.205	4.818	5.412	5.972	6.492	6.935	7.068	7.379	7.432	7.435		178.400

**Tabel S4.** Sterftekansen alle oorzaken ( $\lambda_{i,j}^*$ ) van de vrouwelijke algemene Nederlandse bevolking. (<https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/37360ned/table?fromstatweb>)

Kalenderjaar <i>j</i>	Leeftijd <i>i</i> (jaren)																	Totaal	
	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66		etc.
2004	0,00246	0,00298	0,00318	0,00328	0,00391	0,00363	0,00398	0,00436	0,00497	0,00527	0,00571	0,00625	0,00698	0,00660	0,00782	0,00820	0,00910		n.v.t.
2005	0,00261	0,00284	0,00306	0,00309	0,00336	0,00392	0,00379	0,00459	0,00488	0,00508	0,00558	0,00603	0,00616	0,00697	0,00763	0,00843	0,00854		n.v.t.
2006	0,00258	0,00270	0,00305	0,00337	0,00326	0,00385	0,00414	0,00416	0,00473	0,00503	0,00520	0,00628	0,00640	0,00705	0,00749	0,00751	0,00862		n.v.t.
2007	0,00227	0,00260	0,00300	0,00298	0,00328	0,00375	0,00378	0,00435	0,00460	0,00482	0,00540	0,00612	0,00623	0,00667	0,00733	0,00739	0,00849		n.v.t.
2008	0,00241	0,00274	0,00302	0,00291	0,00353	0,00350	0,00394	0,00428	0,00444	0,00507	0,00570	0,00607	0,00650	0,00675	0,00744	0,00855	0,00851		n.v.t.
2009	0,00253	0,00272	0,00274	0,00305	0,00325	0,00373	0,00399	0,00397	0,00412	0,00484	0,00532	0,00563	0,00629	0,00676	0,00692	0,00785	0,00817		n.v.t.
2010	0,00185	0,00278	0,00261	0,00311	0,00342	0,00352	0,00391	0,00422	0,00436	0,00503	0,00529	0,00586	0,00614	0,00678	0,00663	0,00780	0,00846		n.v.t.
2011	0,00225	0,00239	0,00268	0,00312	0,00313	0,00372	0,00410	0,00387	0,00448	0,00479	0,00541	0,00562	0,00574	0,00672	0,00713	0,00756	0,00904		n.v.t.
2012	0,00206	0,00240	0,00235	0,00312	0,00303	0,00333	0,00359	0,00412	0,00481	0,00491	0,00544	0,00598	0,00587	0,00685	0,00693	0,00852	0,00852		n.v.t.
2013	0,00209	0,00208	0,00240	0,00276	0,00309	0,00321	0,00378	0,00401	0,00408	0,00464	0,00535	0,00544	0,00667	0,00675	0,00728	0,00766	0,00859		n.v.t.
2014	0,00187	0,00227	0,00227	0,00273	0,00277	0,00322	0,00345	0,00382	0,00423	0,00472	0,00510	0,00578	0,00566	0,00678	0,00683	0,00740	0,00835		n.v.t.
2015	0,00199	0,00218	0,00224	0,00258	0,00279	0,00340	0,00349	0,00386	0,00425	0,00465	0,00503	0,00581	0,00649	0,00674	0,00738	0,00762	0,00853		n.v.t.
2016	0,00193	0,00223	0,00243	0,00280	0,00293	0,00327	0,00337	0,00430	0,00436	0,00464	0,00507	0,00533	0,00635	0,00673	0,00663	0,00799	0,00818		n.v.t.
2017	0,00178	0,00194	0,00193	0,00244	0,00278	0,00312	0,00341	0,00329	0,00435	0,00441	0,00477	0,00547	0,00623	0,00642	0,00699	0,00706	0,00860		n.v.t.
2018	0,00169	0,00191	0,00222	0,00227	0,00254	0,00314	0,00312	0,00387	0,00403	0,00448	0,00506	0,00550	0,00603	0,00660	0,00675	0,00789	0,00841		n.v.t.
2019	0,00156	0,00178	0,00226	0,00236	0,00245	0,00269	0,00319	0,00340	0,00368	0,00432	0,00455	0,00516	0,00574	0,00608	0,00699	0,00721	0,00787		n.v.t.
Totaal	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.		

## BIJLAGE 2 Invloed van 5-jaars leeftijdscategorieën versus 1-jaars categorieën op de sterftcijfers

In Tabel S5 zijn de sterftetekansen (alle doodsoorzaken) gegeven per leeftijdsjaar. Het CBS geeft voor de specifieke doodsoorzaken de sterftetekans per 5-jaars leeftijdscategorieën. Voor bijvoorbeeld de categorie 50-54 jaar in 2004 wordt de sterftetekans 0,003310, terwijl die in werkelijkheid loopt van 0,00246 voor een 50-jarige tot 0,00391 voor een 54-jarige persoon (zie Tabel S4). Wat dit doet met de schattingen kunnen we alleen bekijken voor de algehele sterfte omdat we daar kunnen beschikken over alle benodigde gegevens. De getallen in Tabel S5 zijn hierbij expres in drie cijfers achter de komma weergegeven.

De verwachte aantallen (E) blijken bij sterftetekansen in 5-jaars categorieën voor beide groepen hoger te worden. Voor de screeningsgroep zijn dat er 280 meer (2917 minus 2637) en voor de klinische groep 169 meer (1846 minus 1677). De O/E ratio voor de screeningsgroep vergeleken met de algemene bevolking valt daardoor lager uit (afgerond 1,6 bij 1 jaar versus 1,4 bij 5 jaar). Voor de klinische groep zijn de O/E ratio's 2,5 versus 2,3. De onderschatting lijkt rond de 0,2 punt op de O/E ratio-schaal te zijn.

De verhouding van de O/E ratio's voor klinische groep / screeningsgroep worden echter nauwelijks beïnvloed en komt uit op 1,60 in plaats van de nauwkeuriger geschatte waarde van 1,59.

**Tabel S5.** Invloed van 5-jaars versus 1-jaars leeftijdscategorieën op de observed en expected sterfte-aantallen (alle oorzaken).

	Screeningscarcinoom			Klinisch gediagnosticeerd			Verhouding O/E ratio
	O	E	O/E ratio (95%-BI)	O	E	O/E ratio	Klinisch / Screening
Per leeftijdsjaar	4125	2637	1,564 (1,517 – 1,613)	4185	1677	2,496 ( 2,420 – 2,572)	1,595 (1,547 – 1,644)
Per 5 leeftijdsjaren	4125	2917	1,414 (1,371 – 1,458)	4185	1846	2,266 (2,198 – 2,336)	1,603 (1,555 – 1,652)
Vershil O/E ratio			-0,15			-0,23	

---

### Samenvattend:

*De schattingen in Tabel S2 zijn minder nauwkeurig maar geven in essentie wel de verhouding weer ten opzichte van de algemene bevolking. De vergelijking met O/E ratio's tussen de screenings- en de klinische groep lijkt nauwelijks beïnvloed te worden.*

---