

Gezondheidsraad

**Wet bevolkingsonderzoek:
aanvullende MRI screening bij
vrouwen met hoge borstdensiteit**



Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieding advies *Wet bevolkingsonderzoek: aanvullende MRI screening bij vrouwen met hoge borstdensiteit*

Uw kenmerk : PG/OGZ 3042280

Ons kenmerk : I-706-10/ML/bp/272-J12

Bijlagen : 1

Datum : 28 september 2011

Geachte minister,

Op 24 december 2010 vroeg u in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) de Gezondheidsraad advies over een vergunningaanvraag van het Julius Centrum te Utrecht. De aanvraag betreft een onderzoek naar een aanvullende methode van borst-onderzoek, door middel van MRI, bij vrouwen uit een specifieke risicogroep, namelijk vrouwen met een zeer hoge dichtheid van het borstweefsel, in de leeftijd van 50 tot 75 jaar.

Hierbij ontvangt u het advies dat is opgesteld door de Commissie WBO van de Gezondheidsraad. De commissie staat positief tegenover het voorgestelde onderzoek en adviseert u om het Julius Centrum vergunning te verlenen om dit onderzoek uit te voeren. Ik onderschrijf het advies van de commissie.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. L.J. Gunning-Schepers,
voorzitter

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 66 93
E-mail: mfm.langelaar@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl

**Wet bevolkingsonderzoek:
aanvullende MRI screening bij
vrouwen met hoge borstdensiteit**

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2011/19, Den Haag, 28 september 2011

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

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid, Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit en Onderwijs, Cultuur & Wetenschap. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

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



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.



INAHTA

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), een internationaal samenwerkingsverband van organisaties die zich bezig houden met *health technology assessment*.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: aanvullende MRI screening bij vrouwen met hoge borstdensiteit. Den Haag: Gezondheidsraad, 2011; publicatienr. 2011/19.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 978-90-5549-862-8

Inhoud

Samenvatting 7

Executive summary 10

1 Inleiding 13

1.1 Context 14

1.2 Vergunningaanvraag 16

1.3 Wet op het bevolkingsonderzoek 16

1.4 Toetsing vergunningplicht 17

1.5 Leeswijzer 18

2 Onderzoeksvoorstel 19

2.1 De onderzoeksvragen 19

2.2 De opzet van het wetenschappelijk onderzoek 19

2.3 Werven en informeren van deelnemers aan het onderzoek 23

2.4 Tijdsplanning 24

2.5 Financiering 24

3 Toetsing vergunningaanvraag 25

3.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid 25

3.2 Overeenstemming met de wettelijke regels voor medisch handelen 27

3.3	Nut en risico's van deelname aan het onderzoek	30
3.4	Het belang voor de volksgezondheid	30
<hr/>		
4	Conclusie	32
<hr/>		
	Literatuur	34
<hr/>		
	Bijlagen	36
A	De adviesaanvraag	37
B	De commissie	38

Samenvatting

Dit advies betreft een vergunningaanvraag voor een wetenschappelijk onderzoek binnen het bevolkingsonderzoek borstkanker. Doel van het onderzoek is om vast te stellen of een aanvullende MRI-scan meerwaarde heeft bij het detecteren van borstkanker bij vrouwen met hoge borstdensiteit. Aanvrager is het Julius Centrum van het Universitair Medisch Centrum Utrecht. De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft de Gezondheidsraad op 24 december 2010 gevraagd de vergunningaanvraag te toetsen aan de criteria van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO). Daartoe heeft de Commissie WBO van de raad gekeken naar de wetenschappelijke deugdelijkheid van het onderzoeksvorstel, de overeenstemming met de wettelijke regels voor medisch handelen, nut en risico van het onderzoek en het belang voor de volksgezondheid.

Het voorgenomen onderzoek

Vrouwen met een hoge borstdensiteit (relatief veel klier- en bindweefsel) hebben meer kans op borstkanker. Bovendien wordt een tumor makkelijker gemist, omdat de tumor in het dichtere borstweefsel op het mammogram minder goed opvalt. Biedt aanvullende MRI voor deze vrouwen uitkomst? De studie selecteert in het reguliere bevolkingsonderzoek vrouwen die op het mammogram geen afwijkingen hebben en een borstdensiteit van 75% of meer. Door het lot bepaald worden 7.237 vrouwen uitgenodigd voor aanvullende MRI (interventiegroep). Vier keer zoveel (28.948) vrouwen vormen de controlegroep, die alleen gevolgd

worden via de kankerregistratie. Na drie screeningsrondes wordt gekeken in hoeverre het aantal intervaltumoren in de interventiegroep lager is dan in de controlegroep. Intervaltumoren zijn tumoren die buiten de screening om ontdekt worden en dat overkomt in Nederland nu ongeveer twee op de duizend gescreende vrouwen.

Wetenschappelijke deugdelijkheid

De commissie oordeelt positief over de wetenschappelijke deugdelijkheid van de aanvraag. De vooronderstelling dat aanvullende MRI voor vrouwen met hoge borstdensiteit van meerwaarde kan zijn is wetenschappelijk voldoende onderbouwd. De opzet is goed, het aantal benodigde deelnemers is voldoende onderbouwd en de verwachte uitkomst is kwantificeerbaar en toetsbaar.

Overeenstemming met de wettelijke regels voor medisch handelen

De werving van en informatievoorziening aan de beoogde deelnemers aan het onderzoek voldoen aan de wettelijke criteria. Weliswaar wordt na prerandomisatie alleen de interventiegroep nader geïnformeerd en om schriftelijke toestemming gevraagd, maar de redenen daarvoor en de onderbouwing daarvan zijn volgens de commissie in overeenstemming met de bedoeling van de WBO. Ethisch kan het correcter zijn toestemming te vragen voorafgaand aan de loting, omdat dit als deel van het onderzoek kan worden gezien. Door eerst te loten, zogenoemd prerandomisatie, kan in deze studie worden voorkomen dat de vrouwen met hoge borstdensiteit in de controlegroep ongerust worden en uit eigen beweging vervolgonderzoek gaan aanvragen. Zolang deze studie niet is voltooid met een positief resultaat zou dat onterecht zijn en daarom in strijd zijn met de bedoeling van de WBO. Daarnaast zou het daardoor moeilijker zijn om de resultaten wetenschappelijk te beoordelen. Prerandomisatie kan toelaatbaar zijn als is voldaan aan drie criteria: de studie moet nieuwe inzichten opleveren, die inzichten moeten zonder prerandomisatie in gevaar komen (subsidiariteit) en de studie moet voldoen aan het vereiste van proportionaliteit. Volgens de commissie voldoet prerandomisatie in deze studie voldoende aan deze criteria. Nieuwe inzichten worden verkregen en komen zonder prerandomisatie in gevaar. De controlegroep hoeft geen extra handelingen te ondergaan en ondervindt geen nadeel door niet te weten van het onderzoek.

Nut en risico van het onderzoek

De commissie meent dat nut en risico zich voor de deelnemende vrouwen positief verhouden. De vrouwen kunnen direct profijt hebben van de aanvullende MRI als een tumor wordt gevonden die op het mammogram was gemist. Als er niets wordt gevonden op de MRI worden de vrouwen gerustgesteld en is mogelijk de kans op intervaltumoren lager. De deelnemende vrouwen worden voldoende op de hoogte gesteld van de mogelijke risico's van het onderzoek en er wordt voldoende aandacht besteed aan het beperken van foutpositieve uitslagen.

Belang voor de volksgezondheid

Het betreft een onderzoek naar een aantoonbare risicogroep binnen de screening op borstkanker en daarmee is het volgens de commissie een serieus volksgezondheidsprobleem. Als het onderzoek aantoont dat aanvullende MRI meerwaarde heeft voor deze vrouwen en de kosteneffectiviteitanalyse gunstig uitvalt, levert het onderzoek handvaten om het bevolkingsonderzoek naar borstkanker te verbeteren. Ook een negatieve uitslag van de studie is waardevol: dan is aangetoond dat aanvullende MRI voor deze vrouwen niet nuttig is in het bevolkingsonderzoek.

Conclusie en advies

De aanvraag voldoet volgens de commissie aan de wettelijke criteria van de WBO. De commissie adviseert de minister van VWS vergunning te verlenen voor de uitvoering van dit onderzoek.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Population Screening Act: additional MRI scan for women with high breast density. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2011; publication no. 2011/19

This advisory report relates to an application for authorisation for a scientific study within the breast cancer population screening programme. The goal of the study is to determine whether an additional MRI scan has added value for detecting breast cancer in women with high breast density. The applicant is the Julius Center of the University Medical Center Utrecht. On 24 December 2010, the Minister of Health, Welfare and Sport asked the Health Council of the Netherlands to assess the application based on the criteria outlined in the Population Screening Act (WBO). To this end, the Council's WBO Committee examined the scientific integrity of the research proposal, accordance with legal rules for medical actions, the usefulness and risks of the study and the importance to public health.

The planned study

Women with high breast density (a relatively large amount of glandular and connective tissue) run a higher risk of breast cancer. Furthermore, tumours are more easily missed, as the tumour is less apparent on the mammogram due to the denser breast tissue. Is an additional MRI scan a solution for these women? The study selects women from the standard population screening study who have a mammogram without abnormalities and breast density greater than or equal to 75%. 7,237 women will be randomly selected and invited to undergo an additional MRI (intervention group). Four times as many women (28,948) form the

control, and will only be monitored via the cancer registry. After three rounds of screening, the drop in the number of interval tumours in the intervention group compared with the control group will be evaluated. Interval tumours are tumours discovered outside of the screening programme, this currently happens to about two in every thousand screened women in The Netherlands.

Scientific integrity

The Committee rules positively on the scientific integrity of the application. The assumption that additional MRI may have added value for women with high breast density is sufficiently scientifically substantiated. The study design is good, the required number of participants is sufficiently substantiated and the expected outcome quantifiable and testable.

Accordance with legal rules for medical actions

Recruitment and information provision to the intended participants in the study meet legally defined criteria. Although only the intervention group is informed in greater detail and asked for written consent after pre-randomisation, the reasons and substantiation for this choice are, in the opinion of the Committee, in accordance with the intent of the Population Screening Act (WBO). In ethical terms, it may be better to ask for consent prior to randomisation, as this may be seen as part of the study. By randomising first, so-called pre-randomisation, this study can avoid women with high breast density in the control group becoming worried and requesting follow-up testing on their own accord. Until such time as this study is completed and yields a positive result, such testing would be unjustified and in disagreement with the intent of the Population Screening Act (WBO). Additionally, it would make scientific assessment of the results more difficult. Pre-randomisation is admissible if three criteria are met: the study must deliver new insights, these insights must be endangered without pre-randomisation (subsidiarity) and the study must meet the proportionality requirement. According to the Committee, pre-randomisation in this study meets these criteria sufficiently. New insights are obtained and are endangered without pre-randomisation. The control group is not subjected to additional interventions and is not disadvantaged by not knowing about the study.

Usefulness and risks of the study

The Committee believes the balance of usefulness and risks to participating women is positive. The women may profit directly from the additional MRI if a tumour is found that was missed on the mammogram. If the MRI finds nothing, women will be reassured, and the risk of interval tumours may be lower. Participating women are informed sufficiently of the potential risks of the study, and enough attention is given to the discussion of false-positive results.

Importance to public health

This is a study in an identifiable high-risk group within the breast cancer population screening programme, and is therefore, in the opinion of the Committee, a serious public health problem. If the study demonstrates additional MRI has added value for these women, and cost-effectiveness analysis outcomes are positive, the study will provide means for improving breast cancer population screening. A negative study result is also valuable: this will show that additional MRI is not a useful addition to the population screening programme for these women.

Conclusion and recommendations

In the opinion of the Committee, the application meets the legal criteria outlined in the Population Screening Act (WBO). The Committee recommends that the Minister of Health, Welfare and Sport authorise this study.

Inleiding

Borstkanker is een ziekte met een grote ziektelast. Ongeveer één op de zeven Nederlandse vrouwen ontwikkelt gedurende haar leven borstkanker. In 2008 stierven 3.357 vrouwen aan de gevolgen ervan (www.ikcnet.nl). De incidentie stijgt nog steeds. In Nederland is vanaf 1989 begonnen met de implementatie van landelijk bevolkingsonderzoek naar borstkanker met mammografie (röntgenfoto's van de borst), eerst voor vrouwen van 50 tot en met 69 jaar en vanaf 1998 ook voor vrouwen van 70 tot 75 jaar.

Aan het bevolkingsonderzoek borstkanker doen ongeveer 900.000 vrouwen per jaar mee. Bij ongeveer zes op de duizend gescreende vrouwen wordt borstkanker vastgesteld. Screening met behulp van mammografie vertoont een aantal zwakke punten. Zo is bekend dat een aantal tumoren niet ontdekt wordt, leidend tot zogenoemde 'interval tumoren'. Dit zijn tumoren die buiten de reguliere screening om – in het interval tussen twee opeenvolgende screeningsrondes – ontdekt worden. Interval tumoren worden bijvoorbeeld gevonden doordat een vrouw klachten krijgt, terwijl de screening een gunstige ('negatieve') uitslag had. Dit geldt voor ongeveer twee vrouwen per duizend deelnemers. Latere ontdekking van borsttumoren, zoals bij deze interval tumoren, verkleint de kans op succesvolle therapie. Verder is de specificiteit van mammografie in het bevolkingsonderzoek hoog, maar de positief voorspellende waarde van een positief mammogram vrij laag omdat borstkanker relatief zeldzaam is onder vrouwen vermeend zonder klachten of symptomen. Van elke tien vrouwen waar tijdens de screening iets verdachts wordt gezien zal dit bij zeven vrouwen foutpositief blij-

ken te zijn. Foutpositief wil zeggen dat er uiteindelijk geen borstkanker of voorstadium daarvan gevonden wordt. Nieuwe technieken bieden kansen om de screening te verbeteren, dat wil zeggen meer vrouwen met borstkanker te vinden en/of foutpositieven te voorkómen. Parallel daaraan groeit het besef van de mogelijke voordelen van een bevolkingsonderzoek dat meer op maat gesneden is, dat wil zeggen niet voor iedere vrouw ongeacht haar achtergrond hetzelfde.^{1,2} Voordat nieuwe methoden geïmplementeerd kunnen worden in het landelijke bevolkingsonderzoek, moet eerst deugdelijk de effectiviteit, validiteit en veiligheid zijn aangetoond.

In dit advies gaat het over een van de risicofactoren voor het ontwikkelen van borstkanker die een dergelijke meer individuele benadering mogelijk aantrekkelijk maakt. Het Julius Centrum van het Universitair Medisch Centrum Utrecht heeft bij de minister van VWS een vergunningaanvraag voor een wetenschappelijk onderzoek ingediend met als doel om binnen het huidige bevolkingsonderzoek naar borstkanker te onderzoeken wat de meerwaarde kan zijn van MRI voor vrouwen met een hoge borstdensiteit.

1.1 Context

Een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van borstkanker is het hebben van dicht (in het Engels *dense*) borstweefsel. Bij *dense* borstweefsel is relatief veel fibroglandulairweefsel (klier- en bindweefsel) aanwezig en relatief weinig vetweefsel. Met het percentage klier- en bindweefsel ten opzichte van vet wordt de mate van borstdensiteit uitgedrukt. Een hoge borstdensiteit is een risicofactor onafhankelijk van andere bekende risicofactoren. Body mass index (BMI) en leeftijd kunnen de relatie verstoren, omdat de verhouding tussen klier- en vetweefsel afhankelijk is van deze factoren. Bij vrouwen met een hoge BMI is relatief meer vet in de borsten, waardoor de densiteit lager zou kunnen lijken. Met het stijgen van de leeftijd, zeker na de overgang, daalt de densiteit. Voor de overgang wordt de densiteit mede beïnvloed door de hormonale status. Door te corrigeren voor BMI en leeftijd wordt de relatie tussen densiteit en borstkanker nog duidelijker.³

In dit advies wordt een borstdensiteit van 75% of meer als hoge densiteit aangeduid, dat betreft één op de twintig vrouwen. Ten eerste is voor deze vrouwen de kans groter dat ze borstkanker ontwikkelen. Zij hebben een vier tot vijf maal grotere kans op het ontwikkelen van borstkanker dan vrouwen met een lage borstdensiteit van 10% of lager.⁴ Ongeveer 80% van de vrouwen heeft echter een gemiddelde borstdensiteit en ten opzichte van deze vrouwen is de kans op het ontwikkelen van borstkanker ruim twee keer hoger.⁵ Een densiteit van 50% of

meer is verantwoordelijk voor ongeveer een derde van alle gevallen van borstkanker.⁶ Volgens Amerikaans onderzoek wordt bij vrouwen met een leeftijd tot 56 jaar de helft van de intervaltumoren, binnen twaalf maanden na negatieve mammografie, gevonden bij vrouwen met een densiteit van 50% of meer.⁶ Als de diagnoses borstkanker per duizend screeningsonderzoeken worden uitgesplitst naar densiteit, dan geldt dat in totaal acht keer de diagnose borstkanker wordt gesteld per duizend screeningsonderzoeken bij vrouwen met een borstdensiteit van 75% of meer (tabel 1), waarvan 55% (ofwel 4,4 per duizend) een intervaltumor is. Zoals hiervoor beschreven zijn die getallen gemiddeld voor alle vrouwen ongeveer zes en twee per duizend.

Ten tweede is voor vrouwen met hoge borstdensiteit de gevoeligheid (sensitiviteit) van mammografie om borstkanker te ontdekken lager dan gemiddeld. Men vermoedt dat dit niet zozeer komt door dat tumoren in borsten met hogere densiteit sneller groeien, maar vooral doordat klier- en bindweefsel röntgenologisch veel nadrukkelijker worden afgebeeld dan vetweefsel en daarmee eventuele afwijkingen versluiert. Frequenter screenen met mammografie zal dan geen afdoende methode zijn om het aantal intervaltumoren te verlagen. Dan is immers de kans dat de tumor op een herhaalde foto wederom gemist wordt net zo groot.⁶

Tabel 1 Verdeling van het aantal borstkankerdiagnoses naar borstdensiteit en verdeling van borstdensiteit over vrouwen van 40-70 jaar.

Borstdensiteit op het mammogram	Aantal borstkankerdiagnoses (screening+interval) per 1000 onderzoeken ^a	Percentage vrouwen ^b
<10%	5,6	27%
10 - 25%	2,5	24%
25 - 50%	5,6	28%
50 - 75%	7,6	14%
>75%	8,0	6%
Totaal	6,2 ^c	100%

^a De verhouding tussen densiteitscategorieën en aantal borstkankerdiagnoses zoals die beschreven is door Kerlikowske e.a.⁷ voor vrouwen in de leeftijd 50-69 jaar.

^b Het percentage vrouwen met een bepaalde borstdensiteit is afgeleid uit een studie van Boyd, hierin zijn data uit drie grote studies naar borstkanker onder vrouwen variërend in leeftijd van 40 tot 70 jaar verdisconteerd.⁶

^c Het totaal aantal diagnoses is afkomstig uit het rapport Landelijke Evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland.⁸

1.1.1 *Magnetic resonance imaging*

Magnetic resonance imaging (MRI) is een techniek die op een andere manier weefsels in beeld brengt.* Hiervoor is geen ioniserende straling nodig en het heeft ook niet het genoemde nadeel van röntgenonderzoek bij verhoogde densiteit. Het toegevoegde nut van MRI boven röntgen is aangetoond voor de detectie van borsttumoren ontstaan in relatie tot andere risicofactoren als bijvoorbeeld dragerschap van het BRCA-gen, maar nog niet in het reguliere bevolkingsonderzoek naar borstkanker.⁹

1.2 Vergunningaanvraag

Op 24 december 2010 heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO), de Gezondheidsraad advies gevraagd over een vergunningaanvraag van het Julius Centrum van het Universitair Medisch Centrum Utrecht. De vergunningaanvraag betreft een wetenschappelijk onderzoek naar de meewaarde van aanvullende MRI voor vrouwen in het reguliere bevolkingsonderzoek naar borstkanker (leeftijd van 50 tot 75 jaar) met hoge borstdensiteit maar zonder afwijkingen op het mammogram die kunnen duiden op borstkanker ('negatief').

1.3 Wet op het bevolkingsonderzoek

De WBO trad op 1 juli 1996 in werking en is bedoeld om mensen te beschermen tegen bevolkingsonderzoeken die een gevaar kunnen vormen voor de gezondheid; de wet voorziet daarom in een vergunningstelsel. Dit betekent dat bepaalde categorieën bevolkingsonderzoek verboden zijn zonder vergunning van de minister (artikel 3, eerste lid, WBO). De minister moet de Gezondheidsraad horen alvorens te beslissen over vergunningverlening (artikel 6 en artikel 9, derde lid). De voorzitter van de Gezondheidsraad heeft hiervoor een aparte commissie ingesteld: de Commissie WBO in (bijlage A), hierna te noemen: de commissie.

De WBO is alleen van toepassing op 'bevolkingsonderzoek', in de wet (artikel 1, onder c) gedefinieerd als:

* Waar in dit advies gesproken wordt van beeldvorming met mammografie, wordt röntgenfotografie van de borsten bedoeld. De beeldvorming met MRI wordt kortweg MRI genoemd.

Geneeskundig onderzoek van personen dat wordt verricht ter uitvoering van een aan de gehele bevolking of aan een categorie daarvan gedaan aanbod dat gericht is op het ten behoeve of mede ten behoeve van de te onderzoeken personen opsporen van ziekten van een bepaalde aard of van bepaalde risico-indicatoren.

De WBO heeft pas gevolgen als het gaat om vergunningplichtig bevolkingsonderzoek, in de wet (artikel 2, eerste lid, WBO) gedefinieerd als:

Bevolkingsonderzoek waarbij gebruik wordt gemaakt van ioniserende straling, bevolkingsonderzoek naar kanker en bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen behandeling mogelijk is.

Een vergunning wordt geweigerd (artikel 7, eerste en tweede lid, WBO) als:

- het bevolkingsonderzoek naar wetenschappelijke maatstaven ondeugdelijk is
- of het bevolkingsonderzoek niet in overeenstemming is met wettelijke regels voor medisch handelen
- of het te verwachten nut van het bevolkingsonderzoek niet opweegt tegen de risico's voor de gezondheid van de te onderzoeken personen.

Bovendien kan bij bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is (artikel 3, derde lid, WBO), een vergunning worden geweigerd 'indien het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert' (artikel 7, tweede lid).

1.4 Toetsing vergunningplicht

Het in de vergunningaanvraag beschreven onderzoeksproject, dat een uitbreiding vormt op het standaard bevolkingsonderzoek naar borstkanker, moet volgens de commissie worden getypeerd als bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO. In de eerste plaats is er sprake van 'aanbod' zoals bedoeld in artikel 1, onder c: vrouwen zonder bekende klachten of symptomen worden uitgenodigd voor bevolkingsonderzoek. Dit bevolkingsonderzoek is 'mede ten behoeve van de te onderzoeken personen', want de deelnemers krijgen onderzoeksresultaten en adviezen te horen en zo nodig volgt behandeling.

Dit bevolkingsonderzoek is vergunningplichtig, want het is gericht op borstkanker en er wordt ioniserende straling gebruikt voor de mammografie. Dit vergunningplichtig bevolkingsonderzoek betreft tevens wetenschappelijk onderzoek zoals bedoeld in de WBO (artikel 3, derde lid): er wordt een aanvullende methode van screening aangeboden, waarvoor de vrouwen onderzoek middels

MRI moeten ondergaan. Er is een lopende vergunning voor bevolkingsonderzoek naar borstkanker, maar de bestaande vergunning voorziet niet in aanvullende screening. Daarom is voor dit onderzoek een aparte vergunning vereist.

1.5 Leeswijzer

Hoofdstuk 2 beschrijft de onderzoeksopzet, waarna de aanvraag in hoofdstuk 3 wordt getoetst aan de wettelijke criteria voor vergunningverlening. In hoofdstuk 4 sluit de commissie af met een conclusie en een advies aan de minister van VWS.

Onderzoeksvoorstel

2.1 De onderzoeksvragen

De hypothese van de aanvrager is dat door de aanvullende MRI voor vrouwen die deelnemen aan het reguliere bevolkingsonderzoek naar borstkanker die een negatief mammogram hebben en een hoge borstdensiteit (75% of meer) het aantal intervaltumoren, als maat voor een vergrote kans op sterfte ten gevolge van borstkanker, verlaagd kan worden.

Naar aanleiding van die hypothese is de hoofdvraag van het onderzoek: wat is de effectiviteit van tweejaarlijkse mammografie screening aangevuld met MRI in het terugbrengen van het aantal intervaltumoren bij vrouwen met hoge borstdensiteit in vergelijking met alleen mammografie?

Als secundaire onderzoeksvragen aansluitend op de hoofdvraag beschrijft de aanvrager nog drie vragen:

- 1 Wat is de kosteneffectiviteit van deze strategie?
- 2 Wat is de invloed van de aanvullende MRI op de kwaliteit van leven?
- 3 Wat is de deelnamegraad aan de aanvullende MRI?

2.2 De opzet van het wetenschappelijk onderzoek

De onderzoekspopulatie betreft de subgroep van vrouwen met zeer hoge densiteit van het borstweefsel uit de groep vrouwen in de leeftijd van 50 tot 75 jaar, die voor het reguliere borstkankerscreeningsprogramma opgeroepen worden.

Eerst wordt de reguliere mammografie gedaan bij alle vrouwen. Met behulp van computersoftware wordt een geautomatiseerde nauwkeurige schatting (Volparamethode) van de densiteit van de borsten gedaan, nadat de vrouw voor screening geweest is.¹⁰ De verkregen informatie wordt gekoppeld aan de screeningsuitslag. Als de densiteit 75% of meer is en de uitslag van de mammografie negatief (BI-RADS 1 of 2), komt de vrouw in aanmerking voor deelname aan het voorgestelde onderzoek. Deze vrouwen worden gerandomiseerd ingedeeld in twee groepen: een interventiegroep en een controlegroep. Alleen de interventiegroep krijgt een uitnodiging voor een aanvullende MRI. Van de controlegroep wordt alleen de gebruikelijk informatie uit het bevolkingsonderzoek geregistreerd, zoals de gegevens over intervaltumoren. Het onderzoek bestaat in totaal uit drie screeningsrondes van ieder twee jaar (in totaal zes jaar per deelnemster in de interventiegroep) en de totale looptijd van het onderzoek is tien jaar.

De directe medische kosten zullen in het kader van het proefbevolkingsonderzoek worden geregistreerd. Met behulp van een borstkankersimulatiemodel zal de incrementele kosteneffectiviteitsratio worden berekend van de interventie met MRI ten opzichte van het reguliere bevolkingsonderzoek.

Per MRI-onderzoekscentrum zou het ongeveer 400 extra MRI's per jaar betekenen. De MRI wordt gedaan binnen acht weken na deelname aan het bevolkingsonderzoek. Het MRI-protocol voor dit onderzoek zal worden gestandaardiseerd in de deelnemende centra. De centra hebben aangegeven hieraan te willen meewerken.

Hieronder wordt ingegaan op een aantal aspecten van het onderzoek: de steekproefomvang, het studiedesign, de inzet van laboranten, de inzet van radiologen en de te verwachten foutposities.

2.2.1 Steekproefomvang

De aanvrager verwacht dat het aantal intervaltumoren kan dalen van gemiddeld 4,4 per 1.000 screeningsonderzoeken naar 2,5 per 1.000 screeningsonderzoeken. Op basis hiervan is geschat dat met de gekozen proefopzet dit verschil met voldoende statistische significantie (95%) aantoonbaar is, wanneer 7.237 vrouwen (met een negatief mammogram en hoge borstdensiteit) worden uitgenodigd in de interventiegroep. Er is rekening gehouden met het feit dat niet alle vrouwen de uitnodiging zullen accepteren. De aanvrager verwacht dat tweederde van deze groep vrouwen zal meedoen, dat wil zeggen 4.776. Er wordt gerekend met een 1:4 verhouding tussen de interventie- en de controlegroep, dat wil zeggen 7.237 vrouwen in de interventiegroep en 28.948 (4×7247) vrouwen in de controle-

groep. Uiteindelijk wordt het statistisch onderscheidend vermogen (*power*) van deze studieopzet bij deze aantallen en de geschatte verschillen geschat op 80%.

Het percentage vrouwen met een borstdensiteit van 75% of meer betreft ongeveer 5% van het totaal aantal deelnemende vrouwen aan het bevolkingsonderzoek borstkanker. Dat komt neer op 90.000 vrouwen over een periode van twee jaar (één screeningsronde). De totale studiepopulatie (interventie 7.237 en controle 28.948) bestaat uit 36.185 vrouwen. Er is dus ruimte om meer vrouwen uit te nodigen als de deelname tegenvalt.

2.2.2 *Het studiedesign, keuze voor prerandomisatie*

Het onderzoek betreft een geperandomiseerde trial, want randomisatie gaat vooraf aan het vragen van toestemming aan vrouwen in de interventiegroep. Verder worden vrouwen in de controlegroep niet op de hoogte gesteld van het onderzoek. In een studie van deze omvang met deze lange looptijd is het voorstelbaar dat vrouwen die in een gerandomiseerde studie met een klassieke opzet in de controlegroep terecht zouden komen na de toestemmingsprocedure zelf op zoek gaan naar aanvullende onderzoeksmethoden. Dat is onterecht zolang nog niet is aangetoond dat dit wetenschappelijk verantwoord is en kan leiden tot contaminatie en een mogelijk verlies aan geldigheid van de uitkomsten van de studie. Het doel van prerandomisatie is om dit te voorkomen.

Vrouwen in de controlegroep weten daarom niet dat hun (anonieme) gegevens worden gebruikt voor dit onderzoek. Zij krijgen exact dezelfde behandeling als gebruikelijk in het reguliere bevolkingsonderzoek borstkanker, waarin vooralsnog geen onderscheid wordt gemaakt op basis van borstdensiteit. De gegevens die van deze vrouwen nodig zijn (optreden van eventuele intervalcarcinomen) kunnen achterhaald en gebruikt worden voor de studie door koppeling van de screeningsgegevens aan de cijfers van de Nederlandse Kankerregistratie en het CBS. Dit gebeurt nu ook al routinematig.

2.2.3 *De radiologisch laboranten*

De radiologisch laboranten, ‘in de bus’, voeren alleen de routinematige borstkankerscreening met digitale mammografie uit. Zij hebben geen enkele bemoeienis met het onderzoek, aangezien de densiteit automatisch met computersoftware wordt bepaald. Pas achteraf worden de vrouwen in de interventiegroep hierover via de post geïnformeerd.

2.2.4 *De inzet van de radiologen, beoordeling MRI*

De radiologen beoordelen de MRI-beelden volgens vooraf afgesproken en *state of the art* richtlijnen. De afspraken worden vastgelegd in een werkdocument dat aan alle betrokken centra wordt uitgedeeld. De protocollen ter beoordeling van de MRI worden opgesteld in overleg met een andere onderzoeksgroep (van het Erasmus MC) die een soortgelijke studie doet naar het gebruik van MRI bij familiair verhoogd risico op borstkanker. Per MRI moeten twee onafhankelijke radiologen de MRI beoordelen en tot consensus komen over het te volgen beleid. De radiologen krijgen een training om de uitvoering en de beoordeling van MRI's te standaardiseren.

2.2.5 *Foutpositieven*

Toezicht op het aantal foutpositieven vindt voortdurend plaats, ook binnen het reguliere bevolkingsonderzoek. Gedurende de studie worden alle MRI-uitslagen die een indicatie zijn voor medisch handelen (BI-RADS uitslag 3,4 of 5) nogmaals centraal beoordeeld door een expertpanel, waarmee de deelnemende radiologen feedback krijgen op hun verwijsgedrag. Bovendien wordt al in het begin van de studie, na de eerste 750 MRI's, gekeken naar het aantal onterechte verwijzingen en het aantal onterechte biopsieën. Ligt het aantal onterechte verwijzingen boven de 25% of het aantal onterechte biopsieën boven de 15%, dan wordt overlegd of modificatie van de interventie (verwijscriteria) noodzakelijk is en kan stopzetting van de studie overwogen worden. Te verwachten valt dat het percentage foutpositieven in vervolgrondes lager is dan in de eerste ronde. Uit de literatuur blijkt dat het beschikbaar hebben van een voorgaande MRI de kans op een onterechte verwijzing voor nader onderzoek verlaagt.¹¹

2.2.6 *Kwaliteit van leven*

De studie tracht meer inzicht te verkrijgen in de beleving van de vrouwen en de invloed die het ondergaan van aanvullende MRI heeft op de kwaliteit van leven. Daartoe maakt de aanvrager gebruik van een paar zogenoemde generieke vragenlijsten en een specifieke vragenlijst. Daarin zullen onder andere de effecten van foutpositieve en foutnegatieve uitslagen betrokken worden.

2.3 Werven en informeren van deelnemers aan het onderzoek

De deelnemers worden geworven onder vrouwen die deelnemen aan het reguliere bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Deelnemers worden alleen geworven in die regio's die gelegen zijn in de bedieningsgebieden van ziekenhuizen waar de MRI's kunnen worden uitgevoerd. Vrouwen in de leeftijd 50-75 jaar krijgen volgens de gangbare procedure een oproep om deel te nemen aan het bevolkingsonderzoek borstkanker.

Alleen vrouwen met een negatief mammogram en hoge borstdensiteit en die vervolgens worden ingeloot in de beoogde interventiegroep, worden per post benaderd. Zij krijgen uitleg over het onderzoek en het verzoek om in te loggen op speciaal voor het onderzoek in het leven geroepen website. De informatie (post en website) omvat alle aspecten van het meedoen aan bevolkingsonderzoek in het algemeen en dit onderzoek in het bijzonder. Onderdeel van het informatiepakket is de brochure 'medisch wetenschappelijk onderzoek', waarin duidelijk staat dat vrouwen zonder opgaaf van reden deelname aan het onderzoek mogen weigeren. De aanvrager wil echter ook graag iets kunnen zeggen over de redenen waarom vrouwen besluiten niet deel te nemen. Daarom wordt vrouwen die niet willen deelnemen gevraagd op de website aan te geven waarom zij niet mee willen doen. Ook hiervan wordt duidelijk gemaakt dat dit geheel vrijwillig is en dat het al dan niet gevolg geven aan dit verzoek geen consequenties heeft voor verdere deelname aan de routinematige screening.

Vrouwen geven via de website aan of zij geïnteresseerd zijn. Als dit het geval is, worden zij telefonisch benaderd. Dan kunnen ze nog nadere informatie krijgen en hun vragen worden beantwoord. Vervolgens beslissen ze of ze inderdaad mee willen doen. Vrouwen die meer bedenktijd nodig hebben, kunnen later worden teruggebeld. Besluit de vrouw tot deelname, dan wordt tijdens het gesprek een afspraak voor MRI gemaakt. Deze wordt schriftelijk bevestigd. Bij het bezoek aan het MRI-centrum tekent de vrouw een toestemmingsverklaring.

In de informatie is verder beschreven dat deelnemers die nog nadere medische vragen hebben over het onderzoek deze kunnen stellen aan een betrokken arts-onderzoeker of aan een onafhankelijk arts. In alle gevallen wordt de vrouw erop gewezen dat deelname aan het onderzoek vrijwillig is en dat zij op ieder willekeurig moment kan besluiten om deelname stop te zetten. Persoonsgegevens worden gecodeerd en zijn alleen voor de onderzoekers en bevoegde personen toegankelijk. Daarnaast is informatie opgenomen over de vergoeding, verzekering, aansprakelijkheid en klachtenprocedure.

2.4 Tijdsplanning

De studie zal relatief lang duren, in totaal tien jaar, omdat er meerdere screeningsrondes nodig zijn. De belangrijkste uitkomst van deze studie waarop de aanvrager effect verwacht is het aantal intervalcarcinomen, daarom is er per definitie een verschil nodig tussen een eerste en tweede ronde screening. Toevoeging van MRI aan het onderzoek zal waarschijnlijk leiden tot verhoogde sensitiviteit in vergelijking met mammografie alleen. In een eerste screeningsronde met een sensitievere methode is het gevonden aantal positieven echter hoger, omdat er bij een eerste ronde een groter aandeel makkelijk te detecteren tumoren aanwezig zal zijn.¹² Dat wil echter niet per definitie zeggen dat de programmasensitiviteit van opeenvolgende rondes ook hoger zal zijn. Omdat het interval tussen ronde een en twee alleen daarom geen goed beeld kan geven, heeft de aanvrager nog een derde ronde toegevoegd voor het interval tussen ronde twee en drie. Naar verwachting zal na de derde ronde het verschil tussen de twee strategieën (mammogram alleen of mammogram en MRI) gestabiliseerd zijn.

De looptijd kan niet worden verkort, bijvoorbeeld door samenwerking met buitenlandse onderzoeksgroepen of door het gebruik van data uit het verleden. Er zijn geen studies in het buitenland gaande met een dergelijke opzet. Het is ook niet mogelijk, ondanks de digitalisering van de mammografie, om retrospectief röntgenmammogrammen te beoordelen op densiteit. De ruwe data die nodig zijn om de densiteit van het borstweefsel te bepalen kosten erg veel computergeheugen en worden daarom niet standaard opgeslagen. De opgeslagen data zijn van onvoldoende kwaliteit voor densiteitsbepalingen. Het is dus niet mogelijk om via mammogrammen uit het verleden deelnemers met hoge densiteit achteraf als nog op te roepen.

2.5 Financiering

Het onderzoek kent verschillende financieringsbronnen: eigen geld van het Julius Centrum, ZonMW (samen met het onderzoek van het Erasmus MC), Pink Ribbon, KWF en Bayer/Schering. Financiering vanuit de industrie was mogelijk omdat deze firma de contrastvloeistof voor MRI levert. Contractueel is vastgelegd dat deze firma geen enkele zeggenschap heeft over de opzet en de uitvoer van de studie en ook niet over de evaluatie en de publicatie van de onderzoeksresultaten.

Toetsing vergunningaanvraag

3.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid

3.1.1 *Keuze voor MRI*

De aanvrager kiest voor aanvullende MRI om vrouwen met hoge borstdensiteit te onderzoeken. Een andere mogelijkheid zou echografie zijn. Beide technieken hebben niet het nadeel van het maskerend effect van mammografie bij borstweefsel met een hogere densiteit. Aan beide technieken kleven voor- en nadelen. Voor echografie is het hoge aantal foutpositieve uitslagen een negatief aspect. Daarnaast is de reproduceerbaarheid laag en kunnen de schijnbaar lage kosten ten opzichte van MRI toch hoger uitvallen dan verwacht, omdat het nauwkeurig maken van een echo zeer goed geschoold personeel (radioloog) vereist, en de handeling lang duurt. Relatief nieuw is de driedimensionale (3D-)echografie. Hierover zijn nog geen gegevens beschikbaar om validiteit, gevoeligheid en kosten te kunnen vergelijken met MRI. De uitvoering van een MRI als aanvulling op de reguliere mammografie geeft weliswaar ook een kans op foutpositieve uitslagen, maar leidde bij vrouwen met BRCA 1/2-mutaties tot aanzienlijk hogere sensitiviteit dan ofwel mammografie ofwel MRI alleen.¹³ De keuze van de aanvrager voor MRI vindt de commissie dan ook gerechtvaardigd.

3.1.2 *Deugdelijkheid steekproefomvang*

De aanvrager heeft de verwachte uitkomst van het onderzoek (minder intervaltumoren met aanvullende MRI bij vrouwen met hoge densiteit) kwantificeerbaar en toetsbaar gemaakt met behulp van gegevens uit de literatuur en het Nederlands bevolkingsonderzoek. Zo onderbouwt de aanvrager de berekening dat het aantal intervaltumoren in de interventiegroep zou moeten dalen van 4,4 naar 2,5 per duizend vrouwen. In die berekening is het deel van de vrouwen in de interventiegroep dat niet wenst mee te doen (geschat op een derde deel) verdisconterd.

Om zo min mogelijk MRI's te hoeven doen (in het bijzonder vanwege de beperkte MRI-capaciteit en de kosten daarvan), past de aanvrager de randomisatie toe met een verhouding van 1:4. Dat wil zeggen dat er vier keer zoveel vrouwen in de controlegroep komen als in de interventiegroep. De commissie constateert dat een nog schevere verhouding niet zal leiden tot nog minder vrouwen in de interventiegroep.

Op basis hiervan berekent de aanvrager (zie Steekproefomvang) dat er 7.237 vrouwen uitgenodigd moeten worden in de interventiegroep. Volgens de 1:4 verhouding bestaat dan de controlegroep uit 28.948 (4×7247) vrouwen.

De commissie is van mening dat de aannames deugdelijk zijn. De commissie vindt het goed dat de scheve randomisatieverhouding ertoe leidt dat zoveel mogelijk vrouwen een vooralsnog niet bewezen effectief invasief onderzoek wordt bespaard (zie ook Nut en risico's van deelname aan het onderzoek). De berekeningen van de aanvrager leiden volgens de commissie tot een steekproef met een voldoende omvang en power om de hypothese na afloop van de studie te kunnen aantonen of te weerleggen.

3.1.3 *Beperken van foutpositieve uitslagen*

Het schatten van het aantal foutpositieven is moeilijk, en tevens onderwerp van het onderzoek. Er wordt uitgegaan van een studie van Berg waarin het aantal foutpositieven 17% bedraagt en benigne biopten 9%.¹⁴ De aanvrager tracht op verschillende manieren het aantal foutpositieven en mogelijk onnodige ingrepen zo laag mogelijk te houden (herhaalde centrale beoordeling, vervolg MRI-onderzoek en echografie voor biopsie na positieve MRI, tussentijdse evaluatie van de resultaten). Ook de keuze voor MRI als aanvullende diagnostiek naast röntgenmammografie boven echografie draagt bij aan een minder groot aantal foutpositieven. Het is onmogelijk om alle foutpositieven uit te sluiten. Zonder het effect

van MRI op het aantal intervaltumoren te kennen, kan niet goed worden vastgesteld wat een acceptabel aantal foutpositieven is, omdat dit afhankelijk is van de verhouding tussen terecht- en foutpositieven. De commissie is van mening dat de onderzoekers voldoende hebben aangetoond dat zij het aantal foutpositieven in de studie zo gering mogelijk proberen te houden.

3.1.4 *Kwaliteit van leven*

De studie heeft ook aandacht voor de kwaliteit van leven van de deelnemende vrouwen en in het bijzonder de foutpositieven en foutnegatieven. Daartoe maakt de aanvrager gebruik van een drietal verschillende kwaliteit van leven vragenlijsten. Die vragenlijsten dienen elk een verschillend doel. De generieke vragenlijsten (EORTC, EQ5D) hebben als voordeel dat de resultaten kunnen worden vergeleken met andere groepen mensen met andere gezondheidsrisico's (generaliseerbaarheid). Daarnaast kunnen de utiliteiten van de EQ5D gebruikt worden om de standaard kosteneffectiviteitanalyse uit te breiden met een kostenutiliteitsanalyse, waarbij de gezondheidseffecten worden uitgedrukt in voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren ('Quality Adjusted Life Years', QALY's). De meer specifieke vragenlijsten (COS-BC-1 en 2) zijn weer van belang om meer inzicht te krijgen in de mogelijk specifieke problemen van de gescreende vrouwen. Vaak zijn dergelijke vragenlijsten, afhankelijk van hun opbouw, ook meer in staat om veranderingen in de gezondheidstoestand en kwaliteit van leven aan het licht te brengen, wanneer ze herhaald (bij elke screeningsronde bijvoorbeeld) worden afgenomen.

De commissie vindt dat de aanvrager voldoende aandacht heeft voor de kwaliteit van leven van de deelnemende vrouwen en vindt het ook goed dat hierbij in het bijzonder ook aandacht wordt besteed aan mogelijke verschillen als gevolg van foutpositieve en foutnegatieve uitslagen.

3.2 **Overeenstemming met de wettelijke regels voor medisch handelen**

Het vereiste dat in deze paragraaf aan de orde komt (artikel 7, eerste lid) heeft betrekking op regels die in diverse wetten te vinden zijn. De commissie concentreert zich op het Besluit bevolkingsonderzoek, dat eveneens van toepassing is op het beoogde project. Het besluit stelt concrete eisen ter bescherming van proefpersonen: de schriftelijke informatie moet onder meer betrekking hebben op het doel, de aard en de duur van het onderzoek. Deze informatie moet zo verstrekt worden dat deze redelijkerwijs te begrijpen is voor de betrokkene. Verder moeten

deelnemers bedenktijd kunnen krijgen om weloverwogen toestemming te kunnen geven.

Zonder schriftelijke toestemming is deelname aan wetenschappelijk onderzoek verboden. De informatie over het onderzoek aan de deelnemers geeft de commissie geen aanleiding tot opmerkingen. De commissie is van mening dat de vrouwen voldoende ingelicht worden om een weloverwogen keuze te kunnen maken over deelname aan de studie. Daarnaast krijgen ze voldoende bedenktijd om te overwegen of ze wel of niet mee zullen doen aan het onderzoek en is duidelijk dat ze zich altijd zonder opgave van reden kunnen terugtrekken en dat dit geen invloed heeft op hun deelname aan het reguliere bevolkingsonderzoek.

Het aangevraagde onderzoek betreft echter een geprerandomiseerd onderzoek, waarbij de controlegroep niet om toestemming gevraagd wordt. Om toch aan de bescherming van proefpersonen te voldoen gelden extra toetsingscriteria waaraan dergelijk onderzoek moet voldoen.¹⁵ Deze bespreekt de commissie hieronder.

3.2.1 Prerandomisatie

Prerandomisatie wil zeggen dat de beoogde deelnemers eerst worden ingedeeld in de interventie- en controlegroep, voordat zij worden uitgenodigd om deel te nemen en om toestemming worden gevraagd. Ethisch kan het als correcter worden gezien om eerst toestemming te vragen voorafgaand aan de loting, omdat ook de loting als deel van het onderzoek kan worden gezien.

Er zijn twee zwaarwegende redenen waarom de aanvrager kiest voor prerandomisatie. Ten eerste is er de vrees dat bij een klassieke gerandomiseerde opzet gedurende de looptijd van het onderzoek zogenoemde contaminatie ontstaat. Wanneer randomisatie pas plaatsvindt na toestemming en dus ook na voorlichting over het risico van hoge borstdensiteit, is de kans reeël dat vrouwen met hoge borstdensiteit die in de controlegroep terechtkomen uit eigen beweging vervolgonderzoek aanvragen. Als dergelijke contaminatie van de controlegroep frequent zou gebeuren, komt de interne validiteit van het onderzoek in gevaar. Daardoor zal het moeilijker zo niet onmogelijk worden om het effect van aanvullende MRI nog wetenschappelijk aan te kunnen tonen of te weerleggen. Overigens bestaat er ook een kans dat contaminatie optreedt door algemene bekendheid over de risico's van hoge borstdensiteit, bijvoorbeeld via de media.

Een tweede overweging van de aanvrager om tot prerandomisatie over te gaan, is dat op dit moment aan vrouwen in de controlegroep niets extra's geboden kan worden. Anders dan mammografie zijn er geen bewezen effectieve methoden om de detectie van borstkanker te verhogen. Ook zijn er geen metho-

den om de densiteit van het borstweefsel of de effecten daarvan te verminderen. Dit zou in een studie zonder de voorgestelde opzet met prerandomisatie tot veel onnodige onrust kunnen leiden in de controlegroep.

Om een geperandomiseerde studie uit te mogen voeren, moet de studieopzet voldoen aan drie toetsingscriteria. De opzet:

- 1 moet leiden tot nieuwe inzichten (dat is het belang van het onderzoek)
- 2 moet voldoen aan het criterium van subsidiariteit
- 3 moet voldoen aan het criterium van proportionaliteit.

Wat betreft het eerste criterium zal met de gekozen uitkomstmaten en de grootte van de studie voldoende bewijskracht geleverd worden voor de werkzaamheid van het toevoegen van MRI aan de borstkankerscreening bij vrouwen met hoge borstdensiteit. De studie zal bijdragen aan verbetering van de borstkankerscreening en mogelijk de sterfte aan borstkanker reduceren. Ook een negatieve uitkomst is waardevol: in dat geval levert de studie een goede wetenschappelijke onderbouwing om MRI niet toe te voegen aan het reguliere bevolkingsonderzoek borstkanker, wanneer uit oogpunt van gepersonaliseerde screening daarnaar vraag ontstaat.

Het tweede criterium impliceert dat een geperandomiseerde studie alleen gerechtvaardigd is wanneer er geen alternatieve onderzoeksopzet mogelijk is. Zoals hierboven betoogd is dat het geval, want een klassieke gerandomiseerde studieopzet leidt potentieel tot ernstige contaminatie, wat de validiteit van het onderzoek aantast.

Het derde criterium houdt in dat de belasting voor de deelnemers gering moet zijn en de nadelen van het deelnemen aan het onderzoek klein. Ook hieraan wordt naar de mening van de commissie voldaan, waarschijnlijk zelfs beter dan in een klassieke gerandomiseerde onderzoeksopzet. In een klassieke opzet zouden vrouwen in de controlegroep al geïnformeerd zijn over de risico's van hoge borstdensiteit, zonder dat er een bewezen alternatief beschikbaar is voor verbeterde diagnostiek of risicovermindering. Dit zou onnodig tot veel onrust kunnen leiden. In de huidige opzet zijn de vrouwen onwetend over hun status (zowel over het feit dat zij een relatief hoge borstdensiteit hebben, als over het feit dat zij anoniem in de controlegroep zijn ingedeeld), maar zij worden hierdoor niet achtergesteld: zij ontvangen niet meer of minder zorg dan iedere andere vrouw in dezelfde leeftijdsgroep die aan het reguliere bevolkingsonderzoek deelneemt.

Omdat de vrouwen in de controlegroep er geen nadeel van ondervinden dat zij niet op de hoogte zijn van het onderzoek en omdat het voor de evaluatie van het onderzoek vrijwel zeker essentieel is, oordeelt de commissie dat in dit specifieke onderzoek prerandomisatie acceptabel is.

Voor de vrouwen die zijn ingeloot in de interventiegroep geldt dat zij uitgebreid worden voorgelicht over de studie en de nut-ricoverhoudingen. Zij krijgen naast de mededeling dat ze in een hoogrisicogroep vallen ook een aanvullende methode van diagnostiek geboden, de MRI. Hoewel het nut van die aanvullende methode het onderwerp is van de studie, meent de commissie dat het toch aannemelijk is dat de vrouwen niet onnodig belast worden doordat zij pas na randomisatie worden ingelicht over de studie.

3.3 Nut en risico's van deelname aan het onderzoek

De deelnemende vrouwen in de interventiegroep kunnen direct profijt hebben van deelname aan de studie, wanneer een bij het mammogram gemiste tumor wel aan het licht komt bij de aanvullende MRI.

Voor de vrouw kan het ondergaan van een MRI mogelijk nadelig zijn, bijvoorbeeld als tijdens het onderzoek claustrofobie optreedt, als overgevoeligheid blijkt voor de contrastvloeistof, doordat het onderzoek mogelijk ongerustheid meebrengt en vanwege de tijdsinvestering die het de deelnemster kost.

Het grootste nadeel van de MRI voor de individuele vrouw ontstaat wanneer het MRI-onderzoek leidt tot een foutpositieve uitslag van de MRI, zeker wanneer dat tot (achteraf gezien) onnodige invasieve ingrepen leidt. De aanvrager onderkent dit zwaarwegende en belastende nadeel en neemt maatregelen om het aantal foutpositieven te monitoren en desnoods de studie stop te zetten als dit aantal te groot blijkt te zijn. Zoals in Kwaliteit van leven is beschreven wordt ook bestudeerd of dit invloed heeft op de kwaliteit van leven van de deelnemende vrouwen.

Voor de vrouwen in de controlegroep is er geen nadeel. Zij weten niet van het onderzoek en voor hen is het bevolkingsonderzoek naar borstkanker exact gelijk aan het nu gebruikelijke bevolkingsonderzoek. Er wordt hun geen gevalideerde en bewezen nuttige aanvullende methode van screening onthouden, er worden hun geen extra handelingen opgelegd en er is geen aanleiding voor gedragswijzigingen door het onderzoek.

3.4 Het belang voor de volksgezondheid

In hoofdstuk 1 stelde de commissie vast dat het in de aanvraag beschreven onderzoek een combinatie is van wetenschappelijk onderzoek en bevolkingsonderzoek. Daarvoor geldt dat vergunning kan worden geweigerd als het 'het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert'. Van deze omstandigheid is naar het oordeel van de commissie geen sprake. Het project is gericht

op een serieus volksgezondheidsprobleem en het is van algemeen nut als er door deze studie mogelijk een goed bruikbare methode bijkomt om vrouwen in een risicogroep op borstkanker te screenen. Ook als de uitkomst negatief is, is dit onderzoek van algemeen belang: dan weten we tenminste dat aanvullende MRI geen toegevoegde waarde heeft.

Hoewel het hogere risico op borstkanker door hoge densiteit al langer bekend is, is pas de laatste jaren de aandacht in de lekenpers toegenomen, vooral in de Verenigde Staten. Dit leidt tot verhoogde bekendheid van vrouwen met het onderwerp en onrust over de densiteit van hun borsten en de daaraan gelieerde risico's. Inmiddels zijn ook in Nederland in de Tweede Kamer vragen gesteld over het onderwerp. Zodra vrouwen hierdoor in grote aantallen om aanvullende diagnostiek gaan vragen, bestaat de kans dat technieken zoals echografie en MRI toegepast gaan worden zonder dat hier deugdelijke wetenschappelijke gronden voor zijn. In een dergelijke situatie is het veel moeilijker, zo niet onmogelijk, om nog een gedegen wetenschappelijk onderzoek te doen naar het vermeende nut van een aanvullende interventie met MRI voor deze vrouwen. Het is volgens de commissie daarom in het belang van de volkgezondheid om dit onderzoek nu te doen en niet uit te stellen.

Conclusie

In dit advies heeft de Commissie WBO een vergunningaanvraag beoordeeld van het Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde te Utrecht. Het betreft een wetenschappelijk onderzoek naar het nut van aanvullende MRI naast de reguliere mammografie in het bevolkingsonderzoek naar borstkanker voor vrouwen met hoge borstdensiteit.

De commissie stelt vast dat het in de aanvraag beschreven onderzoeksvoorstel een combinatie betreft van vergunningplichtig bevolkingsonderzoek en wetenschappelijk onderzoek ('toetsing vergunningplicht'). Het voorstel voldoet aan het vereiste van 'wetenschappelijke deugdelijkheid' (3.1): de opzet is goed en de mogelijke meerwaarde van aanvullende MRI en het aantal benodigde deelnemers om de onderzoeksvragen te beantwoorden is voldoende onderbouwd. Zij vindt ook dat is voldaan aan het vereiste van 'overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen' (3.2), de vrouwen in de interventiegroep worden goed geïnformeerd over het onderzoek en eventuele nadelen en krijgen voldoende tijd om te bedenken of zij al dan niet zullen deelnemen. In dit onderzoek is gekozen voor prerandomisatie waarvoor additionele toetsingscriteria gelden. In dit specifieke geval voldoet prerandomisatie volgens de commissie aan deze criteria. De vrouwen in de controlegroep ondervinden geen enkel nadeel van het feit dat zij niet op de hoogte worden gesteld van het feit dat zij onderdeel uitmaken van de controlegroep. Zij ondergaan geen extra handelingen, het onderzoek geeft geen aanleiding tot gedragswijziging en er wordt hen tegelijkertijd ook geen bewezen effectief aanvullend onderzoek onthouden. Zij doen immers

gewoon mee met het reguliere bevolkingsonderzoek zoals dat nu is. De aanvullende MRI heeft mogelijk direct nut voor de deelnemers, maar er kunnen ook risico's aan zijn verbonden (3.3). Het voornaamste risico is de kans op een fout-positieve uitslag met de gevolgen van onnodig extra onderzoek en/of behandeling en de (tijdelijke) onrust dat dit teweeg kan brengen. De aanvrager houdt volgens de commissie voldoende rekening met dit risico en zal het onderzoek eventueel stoppen als het aantal foutpositieven onverhoopt onevenredig hoog is.

Ook aan de vereiste in de WBO dat het niet 'het belang van de volksgezondheid niet vordert' (3.4), dat van belang is als er tevens sprake is wetenschappelijk onderzoek, is volgens de commissie met dit onderzoek voldaan en dit weegt op tegen de individuele risico's van de vrouw. De commissie stelt in deze context ook vast dat het algemene bewustzijn van het probleem van hoge borstdensiteit snel toeneemt, met als mogelijk gevolg dat allerlei belanghebbenden, niet in de laatste plaats de vrouwen zelf, kunnen aandringen op dergelijk aanvullend onderzoek. Daarom vindt de commissie het van belang dit onderzoek niet uit te stellen.

De commissie concludeert dat het wetenschappelijk onderzoek in deze aanvraag voldoet aan de wettelijke criteria van de WBO. Op basis van deze toetsing adviseert de commissie de minister de gevraagde vergunning te verlenen voor de duur van het onderzoek, rekening houdend met mogelijke uitloop.

Literatuur

- 1 Broersen Sophie. Borstkankerscreening personaliseren loont. *Medisch Contact* 27. 8-7-2011.
 - 2 Schousboe JT, Kerlikowske K, Loh A, Cummings SR. Personalizing mammography by breast density and other risk factors for breast cancer: analysis of health benefits and cost-effectiveness. *Ann Intern Med* 2011; 155(1): 10-20.
 - 3 Schreer I. Dense Breast Tissue as an Important Risk Factor for Breast Cancer and Implications for Early Detection. *Breast Care (Basel)* 2009; 4(2): 89-92.
 - 4 Boyd NF, Martin LJ, Bronskill M, Yaffe MJ, Duric N, Minkin S. Breast tissue composition and susceptibility to breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(16): 1224-1237.
 - 5 Sickles EA. The use of breast imaging to screen women at high risk for cancer. *Radiol Clin North Am* 2010; 48(5): 859-878.
 - 6 Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E e.a. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356(3): 227-236.
 - 7 Kerlikowske K. The mammogram that cried Wolfe. *N Engl J Med* 2007; 356(3): 297-300.
 - 8 Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker. Landelijke evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland 1990-2007. Rotterdam: 2009.
 - 9 Rijnsburger AJ, Obdeijn IM, Kaas R, Tilanus-Linthorst MM, Boetes C, Loo CE e.a. BRCA1-associated breast cancers present differently from BRCA2-associated and familial cases: long-term follow-up of the Dutch MRISC Screening Study. *J Clin Oncol* 2010; 28(36): 5265-5273.
 - 10 Engeland S van, Snoeren PR, Huisman H, Boetes C, Karssemeijer N. Volumetric breast density estimation from full-field digital mammograms. *IEEE Trans Med Imaging* 2006; 25(3): 273-282.
 - 11 Abramovici G, Mainiero MB. Screening Breast MR Imaging: Comparison of Interpretation of Baseline and Annual Follow-up Studies. *Radiology* 2011; 259(1): 85-91.
-

- 12 Kavanagh AM, Cawson J, Byrnes GB, Giles GG, Marr G, Tong B e.a. Hormone replacement therapy, percent mammographic density, and sensitivity of mammography. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(5): 1060-1064.
- 13 Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med* 2008; 148(9): 671-679.
- 14 Berg W, Zhang Z, Cornack J, Jong R, Barr R, Lehrer D, e.a. Supplemental yield and performance characteristics of screening MRI after combined ultrasound and mammography: ACRIN 6666. 2009. Internet: www.acrin.org.
- 15 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: prenatale screening en risicoperceptie. Den Haag: Gezondheidsraad, 1999: publicatienr. 1999/04WBO. Internet: www.gezondheidsraad.nl.

A De adviesaanvraag

B De commissie

Bijlagen

De adviesaanvraag

Op 27 december 2010 ontving de voorzitter van de Gezondheidsraad van de minister van Volksgezondheid Welzijn en Sport de onderstaande adviesaanvraag over WBO-aanvraag voor onderzoek naar borstkankerscreening met MRI bij vrouwen van 50-75 jaar met hoge mammografische densiteit binnen het bevolkingsonderzoek naar borstkanker:

Op 1 december 2010 ontving ik een aanvraag namens het Julius Centrum te Utrecht in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek voor een vergunning voor het bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Het betreft een onderzoek naar borstkankerscreening met MRI bij vrouwen van 50-75 jaar met hoge mammografische densiteit binnen het bevolkingsonderzoek naar borstkanker.

Ik ben van oordeel dat er sprake is van een vergunningplichtig bevolkingsonderzoek en acht de aanvraag voldoende gedocumenteerd. Ik leg u de aanvraag hierbij daarom voor ter toetsing aan de wettelijke criteria.

Gehoord uw beoordeling besluit ik over vergunningverlening.

Hoogachtend,
de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport, namens deze,
de waarnemend directeur
Publieke Gezondheid,
drs. C.L. Goebel

De commissie

-
- prof. dr. J.J.M. van Delden, *voorzitter*
hoogleraar medische ethiek, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - drs. R.J. Boumans, *waarnemer*
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Amsterdam
 - prof. mr. dr. J.C.J. Dute
gezondheidsjurist, Universiteit van Amsterdam
 - prof. dr. J. Gussekloo
hoogleraar huisartsgeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
 - prof. dr. L.P. ten Kate
emeritus hoogleraar klinische genetica, VU medisch centrum, Amsterdam
 - prof. dr. M.H. Prins
hoogleraar klinische epidemiologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum
 - dr. E.M.A. Smets
psycholoog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
 - prof. dr. F. Sturmans
emeritus hoogleraar epidemiologie, Geertruidenberg
 - dr. M.F.M. Langelaar, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
 - dr. L.G.M. van Rossum, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
-