

Gezondheidsraad

**Wet bevolkingsonderzoek:
het gebruik van folie bij compressie
van de borst in de mammograaf**



Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieding advies *Wet bevolkingsonderzoek: het gebruik van folie bij compressie van de borst in de mammograaf*
Uw kenmerk : PG/OGZ 3088942
Ons kenmerk : I-1041-11/ML/bp/894-A20
Bijlagen : 1
Datum : 7 december 2011

Geachte minister,

Op 4 november 2011 vroeg u in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) de Gezondheidsraad advies over een vergunningaanvraag van het Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek te Nijmegen en het Bevolkingsonderzoek Oost, locatie Nijmegen. De aanvraag betreft een onderzoek naar het gebruik van folie op de compressieplaat en de zogeheten *bucky* van de mammograaf, binnen het reguliere bevolkingsonderzoek naar borstkanker.

Hierbij ontvangt u het advies dat is opgesteld door de Commissie Bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad. De commissie staat positief tegenover het voorgestelde onderzoek en adviseert u om het Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek te Nijmegen en het Bevolkingsonderzoek Oost vergunning te verlenen om dit onderzoek uit te voeren.

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:
het gebruik van folie bij compressie
van de borst in de mammograaf**

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2011/36, Den Haag, 7 december 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; Infrastructuur & Milieu; Sociale Zaken & Werkgelegenheid; Economische Zaken, Landbouw & Innovatie 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: het gebruik van folie bij compressie van de borst in de mammograaf. Den Haag: Gezondheidsraad, 2011; publicatienr. 2011/36.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 978-90-5549-875-8

Inhoud

Samenvatting 7

Executive summary 10

- 1 Inleiding 12
 - 1.1 Vergunningaanvraag 12
 - 1.2 Wet op het bevolkingsonderzoek 13
 - 1.3 Toetsing vergunningplicht 14
 - 1.4 Leeswijzer 15
-

- 2 De aanvraag 16
 - 2.1 Achtergrond 16
 - 2.2 De onderzoeksvragen 17
 - 2.3 De onderzoeksopzet 18
 - 2.4 De werving van de cliënten 20
 - 2.5 Uitvoering 20
 - 2.6 De steekproefomvang 20
 - 2.7 De tijdsplanning 21
-

- 3 Toetsing vergunningaanvraag 22
 - 3.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid 22
 - 3.2 Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen 22
-

3.3	Nut en risico	23
3.4	Het belang van de volksgezondheid	24
<hr/>		
4	Conclusie	25
<hr/>		
	Literatuur	26
<hr/>		
	Bijlagen	27
A	De adviesaanvraag	28
B	De commissie	29
C	Criteria insteltechniek mammografie	31
D	Stralingsdosis	33

Samenvatting

Het Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek te Nijmegen en het Bevolkingsonderzoek Oost locatie Nijmegen willen onderzoek doen binnen het bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Op basis van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) is daarvoor vergunning nodig van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS). Zij vroeg de Gezondheidsraad op 4 november 2011 hierover te adviseren. Daartoe heeft de Commissie BVO van de Gezondheidsraad

het onderzoeksvoorstel getoetst aan de wettelijke criteria van de WBO.

Het voorgenomen onderzoek

Binnen het bevolkingsonderzoek wordt voortdurend gezocht naar verbetering van de bestaande technieken. Ook aan de mammograaf kunnen veranderingen aangebracht worden die het bevolkingsonderzoek helpen te verbeteren. Een fabrikant claimt dat door het gebruik van folie op de compressieplaat en de zogenoemde *bucky* het onderzoek comfortabeler is en dat er meer borstweefsel zichtbaar is op het mammogram. De aanvragers willen bestuderen of dit inderdaad zo is zonder dat er een hogere stralingsdosis nodig is.

Wetenschappelijke deugdelijkheid

De commissie oordeelt positief over de wetenschappelijke deugdelijkheid van het in de aanvraag beschreven projectvoorstel. De opzet van de studie is goed, het aantal benodigde deelnemers is voldoende onderbouwd en de verwachte uitkomsten zijn relevant, kwantificeerbaar en toetsbaar. De laboranten worden geïnstrueerd om te voorkomen dat zij de resultaten beïnvloeden. De radiologen weten bij de beoordeling niet welke mammogrammen met of zonder folie zijn gedaan.

Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen

De werving van en informatievoorziening aan de potentiële deelnemers aan het onderzoek voldoen aan de wettelijke criteria. De vrouwen worden geïnformeerd over de studieopzet en de voor- en nadelen van deelname. Ze krijgen voor dit onderzoek voldoende ruimte en tijd om vragen te stellen en te beslissen over deelname.

Nut en risico van het onderzoek

De commissie meent dat de verhouding tussen het nut van het onderzoek en het risico voor de deelnemers acceptabel is. Er is voor de deelnemende vrouw zelf geen direct nut van het onderzoek. Tegelijk is er geen beïnvloeding van het reguliere screeningsonderzoek. Er wordt een extra opname van een van de borsten gemaakt, die later door radiologen zal worden vergeleken met de reguliere opname. De vergelijking van de opname met of zonder folie betreft alleen de beeldkwaliteit. Het screeningsonderzoek wordt eerder al beoordeeld en de uitslag daarvan wordt doorgegeven aan de vrouw.

Belang van de volksgezondheid

De commissie vindt dit onderzoek naar een verbeterde methode voor borstkankerscreening niet strijdig met het belang van de volksgezondheid.

Conclusie en advies

De aanvraag voldoet volgens de commissie aan de wettelijke criteria van de WBO. De commissie adviseert de minister van VWS de gevraagde vergunning te verlenen.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Population Screening Act: Use of Foil for Breast Compression in the Mammograph. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2011; publication no. 2011/36.

The National Reference Centre for Population Screening in Nijmegen and the Population Screening East, Nijmegen location wish to conduct research within the population screening programme for breast cancer. Based on the Population Screening Act (WBO), a license is required from the Minister of Health, Welfare and Sport. She asked the Health Council for advise on the matter on 4 November 2011. To this end, the Committee on Population Screening of the Health Council examined the study proposal against the legal criteria in the WBO.

The planned study

There is a constant drive for improving existing techniques within the population screening programme. Changes may also be made to mammographs in order to improve screening. One manufacturer claims the use of foil on the compression plate and the so-called *bucky* makes the investigation more comfortable and increases the amount of breast tissue visible on the mammography. The applicants wish to study whether this is the case without the need for a higher dose of radiation.

Scientific integrity

The Committee rules positively on the scientific integrity of the project proposal described in the application. The study design is good, the required number of

participants is sufficiently substantiated and the expected outcomes are relevant, quantifiable and testable. Technicians are instructed in order to prevent results from being affected. Radiologists do not know which mammographs were made with and which without during assessment.

Agreement with legal rules for medical actions

Recruitment of and information provision for potential participants in the study meet legal criteria. The women are informed of the study structure and advantages and disadvantages of participation. They are given enough time to ask questions and decide on whether to participate in this study.

Usefulness and risks of the study

The Committee is of the opinion that the balance between usefulness of the study and the risk for participants is acceptable. Women who participate do not benefit directly from the study. At the same time, the standard screening programme is unaffected. An additional image is made of the breasts, which is later compared with the standard image by radiologists. Comparison of the image with or without foil only relates to image quality. The population screening is evaluated before then, and the results forwarded to the woman.

Public health interests

The Committee feels this study into improved breast cancer screening is not in conflict with public health interest.

Conclusion and recommendation

In the opinion of the Committee, the application meets the legal criteria outlined in the Population Screening Act (WBO). The Committee recommends the Minister of Health Welfare and Sport to grant the requested license.

Inleiding

Borstkanker is een ziekte met een grote ziektelast. Ongeveer een op de zeven Nederlandse vrouwen ontwikkelt gedurende haar leven borstkanker. In 2009 kregen 14.931 vrouwen borstkanker en de incidentie stijgt nog steeds. In 2009 stierven 3.180 vrouwen aan de gevolgen ervan (www.cijfersoverkanker.nl).

In Nederland is in 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 en met 74 jaar.

Dit advies gaat over een vergunningaanvraag van het Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek (LRCB) te Nijmegen, in samenwerking met het Bevolkingsonderzoek Oost te Enschede, locatie Nijmegen, voor een wetenschappelijk onderzoek binnen het landelijke bevolkingsonderzoek naar borstkanker.

1.1 Vergunningaanvraag

Op 4 november 2011 vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport – in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) – de Gezondheidsraad om advies over een vergunningaanvraag van het LRCB en Bevolkingsonderzoek Oost. De doelgroep van het wetenschappelijk onderzoek in de aanvraag betreft vrouwen van 50 tot en met 74 jaar die worden uitgenodigd voor het reguliere bevolkingsonderzoek borstkanker.

Voor het bevolkingsonderzoek worden bij de vrouwen röntgenfoto's gemaakt van de borsten (mammogrammen). Voor een goede borstfoto moet de borst stevig worden aangedrukt (borstcompressie). Het LRCB is verantwoordelijk voor de voortdurende bewaking en verbetering van de kwaliteit van het bevolkingsonderzoek op borstkanker. Dit betekent dat ook veranderingen aan de mammoograaf, het röntgenapparaat, die door de fabrikant als verbetering worden aangemerkt, getest moeten worden.

De aanvraag betreft een wetenschappelijk onderzoek waarin een aanpassing aan de mammoograaf wordt vergeleken met de gebruikelijke compressiemethode: er wordt folie gelegd op de compressieplaat en op de *bucky*. Met de folie blijft de borst volgens de fabrikant beter tussen de compressieplaten zitten en wordt er meer borstweefsel afgebeeld. Dit lijkt vooral van belang bij kleine borsten of borsten met relatief veel klier- en bindweefsel (hoge densiteit). Bovendien zou de methode comfortabeler zijn omdat de positie van de borst minder vaak hoeft te worden aangepast. De aanvrager wil onderzoeken of deze claims worden waargemaakt en of dit kan zonder relevante verhoging van de stralingsdosis boven de vastgestelde marges.

1.2 Wet op het bevolkingsonderzoek

De WBO trad op 1 juli 1996 in werking¹ 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:

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:

- ofwel het bevolkingsonderzoek naar wetenschappelijke maatstaven ondeugdelijk is;
- ofwel het bevolkingsonderzoek niet in overeenstemming is met wettelijke regels voor medisch handelen
- ofwel 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).

1.3 Toetsing vergunningplicht

Het in de aanvraag beschreven onderzoek is 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 onderzoek. Dit onderzoek is bovendien '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 om twee redenen 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 worden twee verschillende methoden van borstcompressie vergeleken.

Er is een lopende vergunning voor bevolkingsonderzoek naar borstkanker, maar het in de vergunningaanvraag beschreven wetenschappelijk onderzoek is een aanpassing van het standaard bevolkingsonderzoek naar borstkanker.

1.4 Leeswijzer

Hoofdstuk 2 bevat een korte beschrijving van het onderzoeksvoorstel, met aandacht voor de opzet, de werving van de cliënten, de steekproefomvang en de tijdsplanning. In hoofdstuk 3 toetst de commissie de aanvraag aan de wettelijke criteria van wetenschappelijke deugdelijkheid, overeenstemming met de wettelijke regels voor medisch handelen, nut en risico en het belang van de volksgezondheid. Dit mondt in hoofdstuk 4 uit in een advies aan de minister van VWS.

De aanvraag

2.1 Achtergrond

In het bevolkingsonderzoek borstkanker wordt gebruik gemaakt van mammografie, waarbij per borst 1 tot 2 afbeeldingen worden gemaakt, afhankelijk van de indicatie. Per borst wordt een foto mediolateraal oblique (MLO, schuin naar opzij) gemaakt en op basis van een aantal criteria wordt beoordeeld of een tweede richting cranio-caudaal (CC van boven naar beneden) noodzakelijk is voor de beoordeling.

Voor een mammogram wordt de borst gecompriëerd, dat wil zeggen platgedrukt en uitgespreid. Compressie is noodzakelijk om de stralingsdosis te verminderen, eventuele afwijkingen beter zichtbaar te maken en de borst te fixeren om bewegingsartefacten op de foto te voorkomen. Dit platdrukken is onaangenaam en wordt vaak zelfs als pijnlijk ervaren.²⁻⁷

Ogenschijnlijk kleine veranderingen aan de methode van het maken van een opname van de borst kunnen een verbetering betekenen wat betreft de detectie van afwijkingen aan de borst, maar ook wat betreft comfort voor de vrouw tijdens het maken van het mammogram. Ook fabrikanten van een mammograaf werken aan voortdurende optimalisatie van hun apparaat. Of de door de fabrikant als verbetering aangemerkte verandering ook daadwerkelijk leidt tot verbetering van het onderzoek zal echter onderzocht moeten worden in de doelgroep. De aanvragers van deze vergunning voor onderzoek naar een vernieuwde methode van het maken van een mammogram hebben al eerder aanvragen ingediend die

kunnen leiden tot verbetering van het maken van de mammogrammen en daarmee tot mogelijke verbetering van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Een vergelijkend onderzoek naar twee verschillende methoden van borstcompressie – de standaard, inflexibele en een relatief nieuwe flexibele methode –, en een onderzoek naar een methode waarbij een alternatieve drukgeleide techniek wordt gebruikt in plaats van de standaard krachtgeleide techniek. Daarover heeft de Gezondheidsraad positief geadviseerd.^{8,9}

In de voorliggende aanvraag wordt een onderzoeksvoorstel beschreven waarbij door het gebruik van folie de borst beter gefixeerd kan worden, waardoor er minder vaak repositionering nodig is, hetgeen meer comfort zal betekenen, en waardoor meer borstweefsel in beeld gebracht kan worden, hetgeen kan betekenen dat er minder tumoren gemist worden.

Om mogelijke verschillen te meten wat betreft de kwaliteit van de foto's, de benodigde stralingsbelasting en pijnbeleving is vergelijkend onderzoek noodzakelijk.

In het kader van de fysisch-technische kwaliteitsbewaking onderwerpt het LRCB nieuwe beeldvormende apparatuur van screeningseenheden aan een typekeuring. Dit gebeurt om een oordeel te kunnen geven over de toepasbaarheid van nieuwe typen beeldvormende apparatuur in het bevolkingsonderzoek. Het betreft hier een nieuwe mammograaf, de PlanMed Nuance, waarop de folie gebruikt wordt (de MaxView methode). Deze mammograaf staat ter toetsing tijdelijk in Nederland. Als de mammograaf wordt goedgekeurd, zal het apparaat enkele maanden meedraaien in het reguliere bevolkingsonderzoek. Dat is de reden waarom hier een vergunning wordt aangevraagd. De reden dat het systeem hier in Nederland voor een typetest staat is dat de LRCB is aangesloten bij de Europese organisatie EUREF*, een Europese onafhankelijke overkoepelende organisatie die zich ten doel stelt het borstkankeronderzoek in Europa te optimaliseren.

2.2 De onderzoeksvragen

De onderzoeker wil weten of het afgebeelde borstweefsel, de kwaliteit van de foto, de stralingsdosis en de pijnbeleving bij de cliënt bij gebruik van de folie te

* The goal of EUREF is to promote high quality mamma-care in Europe. Current European experience is that breast services vary considerably in the quality of organisation, delivery and professional support. EUREF believes it is neither appropriate nor desirable for women in Europe to be subject to such haphazard standards of care when breast cancer is so prevalent and causes such concern. EUREF commits itself to the development and dissemination of the European Guidelines, Certification of breast services and mammography equipment, training and will provide support and advice on such issues upon request.

vergelijken zijn met het gebruik van de compressieplaat en bucky zonder folie. Het onderzoek dient antwoord te geven op de volgende vragen:

- 1 Wordt er door het gebruik van de folie meer borstweefsel afgebeeld op de foto bij een vergelijkbare (fysische) beeldkwaliteit?
- 2 Beïnvloedt de folie de stralingsdosis?
- 3 Beïnvloedt de folie de pijnbeleving bij het comprimeren van de borst?

De onderzoeksvragen richten zich puur op de kwaliteiten van het MaxView systeem niet op de gevolgen van het gebruik van dit apparaat (bijvoorbeeld meer detectie van tumoren doordat meer borstweefsel in beeld wordt gebracht).

2.3 De onderzoeksopzet

Om de onderzoeksvragen te beantwoorden, stelt de aanvrager een onderzoeksopzet voor waarbij per vrouw van één borst in één richting nogmaals een opname gemaakt wordt, nu met folie op de compressieplaat en op de bucky. De volgorde (eerst standaardopname of eerst opname met folie) en van welke borst, links of rechts, een extra opname gemaakt wordt, wordt door het lot bepaald.

Hieronder wordt achtereenvolgens besproken: de stralingsbelasting, uitkomstparameters met betrekking tot de kwaliteit van de foto, het meten van de pijnbeleving, de inbreng van de laboranten, en de beoordeling door de radiologen.

2.3.1 Stralingsbelasting

De stralingsbelasting zal iets hoger zijn omdat er een extra opname gemaakt moet worden. Deze extra belasting zal er echter niet toe leiden dat de totaal aanvaardbare maximale stralingsbelasting, zoals gesteld voor vier standaardopnames, overschreden wordt. Omdat de opnames alleen voor het onderzoek nodig zijn en niet voor de beoordeling van de borst hoeven microcalcificaties niet zichtbaar te zijn. Er kan derhalve met 50% van de normale stralingsdosis worden volstaan bij deze extra opname.

2.3.2 Uitkomstparameters met betrekking tot de kwaliteit van de foto

De opnames worden beoordeeld door de radiologen.

Met behulp van een rekenmodel wordt de klierdosis bepaald. Omdat de compressieplaat van dit apparaat onder een lichte hoek staat en flexibeler is dan de standaard gebruikte paddle wordt de dosisberekening daaraan aangepast. Ook zal

de extra stralenbelasting die mogelijk optreedt ten gevolge van verzwakking van de röntgenstraling door de folie bepaald worden.

De fysische beeldkwaliteit (homogeniteit in pixelwaarden, signaal-ruisverhouding, eventuele additionele ruis) bij gebruik van de folie zal gemeten worden door fantoommetingen met een homogene plaat perspex.

De bepaling van het borstoppervlak gebeurt nauwkeurig door software die uit de digitale mammogrammen de oppervlakte kan berekenen.

Omdat de fabrikant aangeeft dat het gebruik van folie bovendien zeer geschikt is voor het positioneren van kleine of dense borsten, zal de densiteit gescoord worden door de radiologen volgens de BIRADS-classificatie, een onderscheid in vier categorieën van dichtheid. De radiologen die aan de studie zullen deelnemen zijn allen bekend met de deze classificatie uit hun klinische praktijk. Daarnaast zal de densiteit bepaald worden met behulp van computer-software. De resultaten van het onderzoek kunnen dan gestratificeerd worden naar densiteit.

2.3.3 *Pijnbeleving*

De pijnbeleving van de vrouw wordt gescoord op een NRS (Numerical Rating Scale) met 11 punten, waarbij 0 'geen pijn' betekent en 10 'ondraaglijke pijn'. De laborante noteert deze scores direct na elke opname in dezelfde opnamerichting van dezelfde borst met en zonder de folie.

Het is goed mogelijk dat de techniek die als eerste wordt uitgevoerd systematisch anders wordt ervaren dan de tweede. Daarom wordt de volgorde van de opname met of zonder folie, en linker- of rechterborst met folie random bepaald.

2.3.4 *De laboranten*

De laboranten kunnen onmogelijk worden geblindeerd voor techniek met of zonder folie, dat wil zeggen dat de laborant in het onderzoek onvermijdelijk weet welke methode is toegepast. Bij de uitleg van de NRS om de pijnbeleving te scoren zouden de laboranten hun eigen voorkeur kenbaar kunnen maken en zodoende de vrouw kunnen beïnvloeden. Om dit zoveel mogelijk tegen te gaan, krijgen de laboranten hierover speciale instructies.

2.3.5 *De beoordeling door de radiologen*

De radiologen beoordelen de gepaarde mammogrammen ten behoeve van het onderzoek. Zij vergelijken de mammogrammen geblindeerd voor de opnames

met en zonder folie. Blinderen wil in dit geval zeggen dat de informatie over de gebruikte techniek wordt afgeschermd en dat de radioloog de mammogrammen met de verschillende technieken random (per vrouw) krijgt aangeboden. De beoordeling gebeurt verder zoals gebruikelijk. Deze beoordeling staat los van de beoordeling van het mammogram ten behoeve van de screening, die eerder al gebeurd zal zijn.

2.4 De werving van de cliënten

De vrouwen worden uitgenodigd wanneer zij volgens de planning in aanmerking komen voor (een volgende ronde in) het bevolkingsonderzoek. Bij die uitnodiging, één week voor de onderzoeksdatum, krijgt de vrouw ook een uitnodiging om deel te nemen aan het voorgestelde wetenschappelijk onderzoek. Hiertoe is een speciale informatiefolder opgesteld. De folder bevat uitleg over het wetenschappelijk onderzoek en geeft aan wat er van de vrouw wordt verwacht. Ook zit er een toestemmingsverklaring voor het onderzoek bij. Op de dag van het onderzoek wordt de vrouw, wanneer zij zich meldt bij de balie, erop gewezen dat het onderzoek volledig vrijwillig is, gevraagd of zij nog vragen heeft over het onderzoek en of zij wil deelnemen aan het onderzoek. Als alle eventuele vragen zijn beantwoord en de vrouw wil deelnemen, ondertekenen de vrouw en de verantwoordelijke laborante het toestemmingsformulier. Het reguliere bevolkingsonderzoek staat volledig los van het wetenschappelijk onderzoek. Dat wil zeggen dat als een vrouw niet wil deelnemen aan het wetenschappelijk onderzoek zij gewoon kan deelnemen aan het reguliere bevolkingsonderzoek.

2.5 Uitvoering

Het wetenschappelijk onderzoek zal plaatsvinden in de regio van het Bevolkingsonderzoek Oost op de vaste screeningseenheid in Nijmegen: één unit wordt gedurende twee werkdagen per week gereserveerd voor de duur van het onderzoek. Alleen vrouwen die volgens de planning op deze dagen worden uitgenodigd voor het reguliere bevolkingsonderzoek krijgen tevens informatie over het wetenschappelijk onderzoek thuisgestuurd.

2.6 De steekproefomvang

Met de berekening van de steekproefomvang wordt de uitkomstmaat ‘wel of geen musculus pectoralis op de CC-opname zichtbaar’ gebruikt, aangezien die het meest zal worden beïnvloed door de folie en onderdeel uitmaakt van de kwa-

liteitscriteria voor een CC-opname. Bij een standaardopname wordt in 50% van de gevallen de M.pectoralis afgebeeld, om een verschil van 10% met een betrouwbaarheid van 95% aan te kunnen tonen bij een power van 80%, en een te verwachten discordantie van 15%, zijn er 81 paren foto's, dus vrouwen, nodig. Voor de MLO-opname zijn dan ook 81 vrouwen nodig. Om de vrouwen gelijk te kunnen verdelen is voor inclusie van 164 vrouwen gekozen. Er wordt dan bij de eerste 41 vrouwen een rechter CC-opname extra gemaakt, dan bij 41 een linker CC extra, dan 41 keer een rechter MLO extra en dan 41 linker MLO-opnames extra.

2.7 De tijdsplanning

De aanvrager verwacht dat het voor dit onderzoek benodigde aantal deelnemers binnen ongeveer zes weken kan worden bereikt, ervan uitgaande dat ongeveer veertig procent van de uitgenodigde vrouwen bereid is deel te nemen. Dat percentage is gebaseerd op eerder onderzoek van de aanvragers met verschillende compressiemethoden.^{8,9} Is de bereidheid lager dan zal de inclusieperiode overeenkomstig worden verlengd. Naar verwachting zal daarna de analyse en rapportage nog ongeveer vier maanden in beslag nemen. De totale duur wordt geschat op minimaal zes maanden.

Na analyse van de resultaten rapporteert de aanvrager de bevindingen van dit onderzoek in ieder geval aan het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), dat sinds 1 januari 2006 een coördinerende functie vervult in de uitvoering van het landelijk bevolkingsonderzoek (www.rivm.nl) en aan de screeningsorganisaties.

Toetsing vergunningaanvraag

3.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid

Het onderzoeksvoorstel in de aanvraag is vergelijkbaar met eerdere voorstellen van het LRCB. Het betreft hier een relatief eenvoudige studieopzet, waarin de kwaliteiten van een nieuwe compressiemethode getest worden.

De studieopzet voldoet voor de analyse van de resultaten. De keuzes die de aanvrager daarin maakt zijn verantwoord. De vragen met betrekking tot beeldkwaliteit en stralingsdosis kunnen met objectieve maten worden gemeten. Het aantal benodigde deelnemers aan het onderzoek is beperkt (164 personen) om de hoofdvraag te kunnen beantwoorden of met folie op de compressieplaat en de bucky de musculus pectoralis vaker zichtbaar is (als proxy voor gemiddeld meer borstweefsel per opname). De NRS-scores zijn een gevalideerde methode om pijnbeleving te meten, die zowel door aanvragers als andere onderzoekers eerder is gebruikt met dit doel. Het meten van de densiteit van de borsten geeft extra informatie en beïnvloedt de uitkomsten van de hoofdvraag niet.

3.2 Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen

Het vereiste dat in deze paragraaf aan de orde komt 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.⁹ 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 redelijkerwijs zeker is dat de betrokkene deze heeft begrepen. Het kunnen geven van weloverwogen toestemming vraagt verder om bedenktijd. Zonder schriftelijke toestemming is deelname aan wetenschappelijk onderzoek verboden.

3.2.1 *Informatiebrochure*

Het voorgestelde wetenschappelijk onderzoek is gekoppeld aan het reguliere bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Aan de gebruikelijke schriftelijke uitnodiging wordt een informatiefolder toegevoegd met in het kort wat het onderzoek inhoudt en wat er anders is. De commissie vindt dat voldoende wordt uitgelegd wat het doel is van het onderzoek en wat deelname voor de vrouw zal betekenen. Ook wordt op correcte wijze beschreven hoe met de privacy van de vrouwen zal worden omgegaan: de onderzoeksgegevens worden gecodeerd opgeslagen, gescheiden van de persoonsgegevens en zo dat ze niet direct herleidbaar zijn tot de betreffende vrouw. Alleen de onderzoekers en de bevoegde instanties, zoals de Inspectie voor de Gezondheidszorg, kunnen zo nodig inzage verkrijgen in de gegevens.

3.2.2 *Toestemmingsverklaring*

De toestemmingsverklaring sluit goed aan op de informatieverstrekking en er wordt op correcte manier om toestemming gevraagd. De vrouw krijgt een korte tijd voor het bevolkingsonderzoek al een uitnodiging, inclusief de aankondiging van het onderzoek en informatie daarover. Bij binnenkomst wordt de vrouw gevraagd of zij nog vragen heeft en of zij wil deelnemen of niet. Nadat de eventuele vragen afdoende zijn beantwoord, ondertekenen de vrouw en de laborante de toestemmingsverklaring, met dagtekening, naam en handtekening. De bedenktijd vanaf het moment dat er ruimte is voor vragen tot het moment van het onderzoek is beperkt. De commissie oordeelt echter dat dit onderzoek een dusdanig beperkte extra belasting vergt en zo duidelijk is voor de vrouw dat deze procedure acceptabel is.

3.3 **Nut en risico**

Het projectvoorstel heeft primair tot doel kennisvergaring. Er is geen direct nut van dit onderzoek voor de deelnemende vrouwen zelf, maar ook geen noemenswaardig risico. Van een borst wordt een extra opname gemaakt. Het gebruik van

folie kan er toe leiden dat de borsthuid wordt meegetrokken, dat zou extra pijn betekenen, daartegenover staat dat het beter fixeren van de borst zal leiden tot minder noodzakelijkheid om de borst te opnieuw te positioneren, wat meer comfort en minder pijn betekent. De stralingsbelasting zal iets hoger zijn doordat er een extra opname gemaakt moet worden, maar die kan gemaakt worden met een lagere stralingsdosis en in geen geval zullen de vijf foto's de toegestane stralingslimiet behorend bij vier foto's overschrijden.

Hoewel er eigenlijk geen nut is voor de vrouw zelf maar mogelijk wel een zeer gering extra risico door iets meer straling, vindt de commissie dat risico zo laag dat de vergunning om die reden niet geweigerd mag worden.

3.4 Het belang van de volksgezondheid

Er is geen reden om aan te nemen dat de volksgezondheid dit onderzoek niet vordert. Het draait om een serieus volksgezondheidsprobleem en een omvangrijk bevolkingsonderzoek. Als de door de fabrikant geclaimde verbetering van de compressietechniek door het gebruik van folie waar blijkt te zijn, dan zal folie meer borstweefsel in beeld brengen bij gelijkblijvende kwaliteit van de foto en zonder extra stralingsbelasting. Dit betekent wellicht dat er minder tumoren gemist zullen worden wanneer zij zich precies op de randen van de borst, bij de aanhechting op de borstkas, bevinden. Daarnaast biedt het gebruik van folie mogelijk meer comfort. Per saldo kan dit een verbetering van de gebruikte techniek betekenen.

Conclusie

De commissie stelt vast dat het in de aanvraag beschreven onderzoeksvoorstel een combinatie betreft van vergunningplichtig bevolkingsonderzoek en wetenschappelijk onderzoek. Het voorstel voldoet aan de wettelijke eisen van ‘wetenschappelijke deugdelijkheid’. Ook is het niet zo dat het onderzoek de volksgezondheid niet vordert. Het onderzoek heeft geen direct nut voor de deelnemers, maar de belasting en de risico’s van het onderzoek zijn volgens de commissie beperkt. De commissie vindt dat ook voldaan wordt aan de eis van ‘overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen’: de informatievoorziening en toestemmingsprocedure voldoen aan de criteria daarvoor.

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 Besluit van 5 juni 1996 tot vaststelling van het tijdstip van inwerkingtreding van de Wet op het bevolkingsonderzoek alsmede van het Besluit bevolkingsonderzoek. Staatsblad 1996;(nr 335).
 - 2 Rutter DR, Calnan M, Vaile MS, Field S, Wade KA. Discomfort and pain during mammography: description, prediction, and prevention. *BMJ* 1992; 305(6851): 443-445.
 - 3 Sullivan DC, Beam CA, Goodman SM, Watt DL. Measurement of force applied during mammography. *Radiology* 1991; 181(2): 355-357.
 - 4 Kornguth PJ, Keefe FJ, Conaway MR. Pain during mammography: characteristics and relationship to demographic and medical variables. *Pain* 1996; 66(2-3): 187-194.
 - 5 Markle L, Roux S, Sayre JW. Reduction of discomfort during mammography utilizing a radiolucent cushioning pad. *Breast J* 2004; 10(4): 345-349.
 - 6 Poulos A, McLean D, Rickard M, Heard R. Breast compression in mammography: how much is enough? *Australas Radiol* 2003; 47(2): 121-126.
 - 7 Freitas R, Fiori WF, Ramos FJ, Godinho E, Rahal RM, de Oliveira JG. Discomfort and pain during mammography. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52(5): 333-336.
 - 8 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: methoden van borstcompressie bij de screening op borstkanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2010; publicatienr. 2010/05WBO.
 - 9 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: drukgeleide borstcompressie in borstkankerscreening. Den Haag: Gezondheidsraad, 2011; publicatienr. 2011/25.
 - 10 Besluit van 5 juni 1996 tot vaststelling van het tijdstip van inwerkingtreding van de Wet op het bevolkingsonderzoek alsmede van het Besluit bevolkingsonderzoek. Staatsblad 1996; nr 335.
-

-
- A De adviesaanvraag
 - B De commissie
 - C Criteria insteltechniek mammografie
 - D Stralingsdosis

Bijlagen

De adviesaanvraag

Op 8 november 2011 ontving de voorzitter van de Gezondheidsraad van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de onderstaande adviesaanvraag in verband met de WBO voor het gebruik van folie bij compressie van de borst in de mammograaf.

Op 16 september 2011 ontving ik een aanvraag namens het Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek (LRCB) in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek voor een vergunning voor het onderzoek waarmee het LRCB en Bevolkingsonderzoek Oost de meerwaarde van folies op de compressieplaat en bucky van de Planmed Nuance mammograaf, het zogenaamde MaxView systeem willen bepalen. Het betreft een onderzoek 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. De complete set is digitaal aangeboden aan de secretaris van de commissie WBO.

Gehoord uw beoordeling besluit ik over vergunningverlening.

Met vriendelijke groet,
de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
namens deze,
de Directeur Publieke Gezondheid,
Prof. dr. M.C.H. Donker

De commissie

-
- prof. dr. J.J.M. van Delden, *voorzitter*
hoogleraar medische ethiek, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - dr. M. Boere-Boonekamp
arts maatschappij & gezondheid, Universiteit Twente, Enschede
 - dr. W.J. Dondorp
ethicus, Maastricht Universitair Medisch Centrum
 - prof. mr. J.C.J. Dute
hoogleraar gezondheidsrecht, Radboud Universiteit Nijmegen
 - dr. C.H. van Gils
epidemioloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - prof. dr. J. Gussekloo
hoogleraar huisartsgeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
 - prof. dr. A.C.J.W. Janssens
hoogleraar epidemiologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
 - prof. dr. L.P. ten Kate
emeritus hoogleraar klinische genetica, VU medisch centrum, Amsterdam
 - prof. dr. B.J.C. Middelkoop
hoogleraar public health, Leids Universitair Medisch Centrum
 - mr. E.T.M. Olsthoorn-Heim
gezondheidsjurist, Met Recht, Amsterdam
 - prof. dr. J.L. Severens
hoogleraar evaluatie in de gezondheidszorg, Erasmus Universiteit Rotterdam
-

- dr. E.M.A. Smets
psycholoog, Academische Medisch Centrum, Amsterdam
- W.A. van Veen
arts, Delft
- prof. dr. A.L.M. Verbeek
hoogleraar klinische epidemiologie, Radboud Universiteit Nijmegen
- prof. dr. F.A. Wijburg
hoogleraar kindergeneeskunde en metabole ziekten, Academische Medisch Centrum, Amsterdam
- prof. dr. G.J. van der Wilt
hoogleraar Health Technology Assessment, Radboud Universiteit Nijmegen
- drs. R.J. Boumans, *waarnemer*
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Amsterdam
- mr. A. Rendering, *waarnemer*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
- dr. M.F.M. Langelaar, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. L.G.M. van Rossum, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een advieserschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

Criteria insteltechniek mammografie

De lijst van criteria voor de insteltechniek van de mammografie (LRCB, 2009):

CRANIO-CAUDAAL- opname:

- symmetrische opnamen
- mediale zijde volledig afgebeeld
- laterale zijde zoveel mogelijk afgebeeld
- fibro glandulaire driehoek geheel afgebeeld en zoveel mogelijk uitgestreken
- musc. pectoralis afgebeeld indien mogelijk
- tepel tussen 12 en 1 uur indien mogelijk
- tepel vrij projecteren indien mogelijk.

MEDIOLATERAAL-OBLIQUE- opname:

- symmetrische opnamen
- musc. pectoralis voldoende breed afgebeeld
- musc. pectoralis voldoende diep afgebeeld (\pm tepelhoogte)
- fibro glandulaire driehoek in max. breedte afgebeeld en zoveel mogelijk uitgestreken
- borst-buikovergang afgebeeld
- tepel vrij projecteren indien mogelijk.

Algemene kwaliteitscriteria:

- uniform, reproduceerbaar mammogram
- goede compressie
- geen plooien
- correcte beeldvorming (acquisitie, bewerking, weergave)
- geen bewegingsonscherpte
- correcte markering en identificatie
- geen overprojecterende delen (schouder, kin, haren...)

Stralingsdosis

Een mammografieonderzoek bestaat standaard uit 2 tot 4 opnamen, afhankelijk van de indicatie (per borst een mediolateraal- en/of craniocaudaalopname). De maximaal toegestane stralingsdosis is dan 4 maal de limietwaarde voor één opname (zie tabel). Dit is ruim hoger dan de normale doses van vier opnamen ook als daarbij voor één opname (craniocaudaal) een (naar schatting) 5-10 procent hogere dosis moet worden toegepast.

PMMA dikte (cm)	Gemiddelde gecomprimeerde borstdikte (cm)	Gemiddelde glandulaire dosis screeningseenheden BO (mGy)	Limietwaarde voor één opname (mGy)	maximaal toegestane waarde voor 4 opnamen (mGy)
2	2.1	0.66	1.0	4.0
3	3.2	0.95	1.5	6.0
4	4.5	1.37	2.0	8.0
5	6.0	1.58	3.0	12.0
6	7.5	2.06	4.5	18.0
7	9.0	2.16	6.5	26.0
