MRI in bevolkingsonderzoek borstkanker

Aan: de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Nr. 2020/21, Den Haag, 6 oktober 2020

Gezondheidsraad

inhoud

Samenvatting 3

01 Inleiding 6

1.1 Adviesaanvraag 7
1.2 Commissie en werkwijze 7
1.3 Over de DENSE-studie 7
1.4 Uitgangspunten voor verantwoorde screening 8
1.5 Leeswijzer en reikwijdte 9

02 Nut-risicoverhouding 10

2.1 Opzet DENSE-studie 11
2.2 Resultaten DENSE-studie 12
2.3 Nut-risicoverhouding DENSE-studie vergeleken met om de 4 jaar MRI 16

03 Kosteneffectiviteit 18

3.1 Kosteneffectiviteitsratio 19
3.2 Kosteneffectiviteit verschillende scenario's 19
3.3 Kanttekeningen 21

04 Toekomstbestendigheid 23

4.1 Alternatieven voor MRI 24
4.2 Risicostratificatie 25
4.3 Kunstmatige intelligentie 26
4.4 Ondergrens van 50 jaar 27

05 Advies en aanbevelingen 29

Literatuur 33

samenvatting

In het bevolkingsonderzoek borstkanker wordt met een röntgenfoto (mammogram) gekeken of bij vrouwen afwijkingen zijn te zien in hun borstweefsel die op borstkanker kunnen duiden. Bij vrouwen die ten opzichte van de hoeveelheid vetweefsel veel klier- en bindweefsel in hun borsten hebben (dicht borstweefsel), zijn afwijkingen minder goed te zien op een mammogram. Bij deze vrouwen wordt borstkanker daardoor vaker gemist in het bevolkingsonderzoek, en dat terwijl ze door de samenstelling van hun borstweefsel juist een hoger risico op borstkanker hebben. Het reguliere bevolkingsonderzoek werkt bij hen dus minder goed dan bij vrouwen zonder dicht borstweefsel. Sinds 2011 wordt onderzocht of een aanvullende MRI beter werkt bij deze vrouwen. De eerste resultaten van deze zogenoemde DENSE-studie zijn eind 2019 gepubliceerd. De staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft de Gezondheidsraad gevraagd of het wenselijk is het bevolkingsonderzoek borstkanker aan te vullen met MRI voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel. De Commissie Bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad heeft zich over die vraag gebogen.

Voordelen aanvullende MRI wegen nauwelijks op tegen de nadelen

Uit de DENSE-studie blijkt dat met een aanvullende MRI bij vrouwen met zeer dicht borstweefsel minder vaak borstkanker wordt gemist waaraan ze anders mogelijk waren overleden. Tegenover dat voordeel staan ook nadelen: een aanvullende MRI leidt tot meer foutpositieve uitslagen en tot meer overdiagnose en overbehandeling, wat psychisch en fysiek zeer belastend kan zijn. Die nadelen wegen voor de commissie zo zwaar dat het voordeel daar nauwelijks tegenop weegt.

Minder gevallen van kanker tussen screeningsrondes

Het uiteindelijke effect van een interventie op de sterfte door borstkanker wordt pas over jaren zichtbaar. Daarom is in de DENSE-studie gekeken naar het effect op intervalkanker: hoe vaak komen er gevallen van borstkanker aan het licht in de tijd tussen de screeningsronden. Minder intervalkanker wordt internationaal gezien als aanwijzing dat minder sterfte door borstkanker zal optreden. In het reguliere bevolkingsonderzoek naar borstkanker krijgen vrouwen tussen de 50 en 75 jaar om de twee jaar een uitnodiging voor een mammogram. Vrouwen bij wie afwijkingen worden gezien die kunnen duiden op borstkanker, worden verwezen voor vervolgonderzoek. In de DENSE-studie werden vrouwen met zeer dicht borstweefsel bij wie op het mammogram geen afwijkingen werden gezien door loting verdeeld over een interventiegroep en een controlegroep.

De interventiegroep kreeg naast het reguliere mammogram ook een MRI aangeboden.
De controlegroep kreeg alleen een mammogram.

In de interventiegroep waren er minder gevallen van intervalkanker dan in de controlegroep.
En bij de vrouwen in de interventiegroep die inderdaad een MRI ondergingen kwam interval-kanker ongeveer net zo vaak voor als bij vrouwen zonder dicht borstweefsel in het reguliere bevolkingsonderzoek (dus buiten de DENSE-studie). Ook werden er in de tweede screeningsronde minder tumoren gevonden in de interventiegroep dan in de controlegroep. Dit wijst erop dat MRI de diagnose van aanwezige borstkanker vooral versnelt.

Meer foutpositieve uitslagen, overdiagnose en overbehandeling
Uit de DENSE-studie blijkt ook dat een aanvullende MRI voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel aanzienlijke nadelen met zich meebrengt. Zo leidt het vaak tot een fout-positieve uitslag, dat wil zeggen dat er een afwijking wordt gezien die bij vervolgonderzoek geen kanker blijkt te zijn. Een foutpositieve uitslag is psychisch en fysiek belastend: het zorgt voor onnodige ongerustheid en onnodig vervolgonderzoek.

Ook leidt MRI tot meer overdiagnose. Dat wil zeggen dat er tumoren worden opgespoord die zonder screening nooit aan het licht zouden zijn gekomen. Dat is alleen achteraf vast te stellen, en niet per individueel geval te voorspellen. Alle gevonden gevallen van borstkanker zullen daarom op de aangewezen manier behandeld worden. Overdiagnose leidt op die manier tot overbehandeling. Dat wil zeggen dat ook vrouwen bij wie de aanwezige borstkanker nooit aan het licht zou zijn gekomen een behandeling ondergaan. Ook dat is zowel fysiek als psychisch belastend.

Investeren in MRI niet doelmatig
De commissie acht toevoeging van MRI aan het bevolkingsonderzoek borstkanker niet doelmatig. Vrouwen met zeer dicht borstweefsel aanvullende MRI aanbieden lijkt weliswaar kosteneffectief, maar MRI toevoegen aan het bevolkingsonderzoek borstkanker is wat de commissie betreft niet toekomstbestendig.

Als referentiewaarde voor kosteneffectiviteit van preventieve interventies zoals bevolkings-onderzoek wordt in Nederland vaak €20.000 per gewonnen levensjaar in goede gezondheid (QALY) aangehouden. Volgens een kosten-effectiviteitsanalyse zijn met een aanvullende MRI voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel nu minder kosten per QALY gemoeid.

In ieder geval een deel van de benodigde investeringen is echter niet meegenomen in de kosteneffectiviteitsanalyse. Vanwege de onomkeerbaarheid van die investeringen samen met een beperkte toekomstbestendigheid acht de commissie de toevoeging van MRI aan het bevolkingsonderzoek borstkanker niet doelmatig. De verwachting is namelijk dat CEM op korte termijn een eenvoudiger en goedkoper alternatief zal blijken. CEM staat voor *contrast*

enhanced mammography, oftewel mammografie met een contrastmiddel. Deze methode is niet alleen aanzienlijk goedkoper dan MRI, het opschalen van de bestaande mammografie-capaciteit vergt waarschijnlijk veel minder investeringen dan het realiseren van voldoende MRI-capaciteit.

Hoe de nut-risicoverhouding van CEM in een bevolkingsonderzoek uitpakt is nog niet duidelijk, daarvoor is proefbevolkingsonderzoek nodig. Er zijn wel onderzoeken naar CEM uitgevoerd bij vrouwen bij wie borstkanker wordt vermoed of is bevestigd. Daarin lijkt CEM net zo effectief als MRI, maar met minder foutpositieve uitslagen en overdiagnose. Zowel bij MRI als CEM wordt contrastmiddel gebruikt, dat kan leiden tot allergische reacties.

Advies

De commissie adviseert om het bevolkings-onderzoek borstkanker nu niet aan te vullen met MRI voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel. De commissie ziet de noodzaak om iets te doen voor deze vrouwen bij wie het reguliere bevolkingsonderzoek minder goed werkt, maar beschouwt MRI niet als een toekomstbestendige oplossing. Omdat CEM als alternatief voor MRI er veelbelovend uitziet, adviseert de commissie om daar op korte termijn proefbevolkings-onderzoek voor op te zetten.

De commissie adviseert ook om een samenhangende onderzoeksaanpak op te stellen voor de korte en langere termijn waarin naast dit proefbevolkingsonderzoek in ieder geval het volgende is opgenomen:

- Onderzoek naar de nut-risicoverhouding en de doelmatigheid van aanvullende onderzoeksmethodes in het bevolkings-onderzoek voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel met verschillende scenario's, bijvoorbeeld meer of minder tijd tussen screeningsrondes of bij een overstap naar weer alleen mammografie als de dichtheid van het borstweefsel is afgenomen.
- Onderzoek naar relevante ontwikkelingen die niet alleen van invloed zijn op vrouwen met zeer dicht borstweefsel, maar op alle vrouwen in het bevolkingsonderzoek borstkanker. Bijvoorbeeld de mogelijkheden om kunstmatige intelligentie in te zetten bij het identificeren van risicofactoren voor borstkanker of bij het beoordelen van mammogrammen.

Tot slot adviseert de commissie om mede op basis van de resultaten van de verschillende onderzoeken binnen enkele jaren het volledige bevolkingsonderzoek naar borstkanker te evalueren.

01 inleiding

Vrouwen met veel klier- en bindweefsel in hun borsten (dicht borstweefsel) hebben een hoger risico op borstkanker. Ook is de kans groter dat bij hen borstkanker wordt gemist in het bevolkingsonderzoek, omdat afwijkingen in borsten met veel klier- en bindweefsel vaak niet goed te zien zijn op een mammogram. Sinds 2011 onderzoekt het UMC Utrecht of borstkanker minder snel wordt gemist bij vrouwen met veel klier- en bindweefsel als zij een aanvullende MRI ondergaan, nadat op het reguliere mammogram geen afwijkingen zijn gezien. Eind 2019 zijn de eerste onderzoeks-resultaten gepubliceerd van deze zogeheten DENSE-studie.

1.1 Adviesaanvraag

Naar aanleiding van de publicatie van de resultaten van de DENSE-studie heeft de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de Gezondheidsraad gevraagd te adviseren over de wenselijkheid om het bevolkingsonderzoek borstkanker aan te vullen met MRI voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel.[1] Tevens heeft hij gevraagd beknopt de toekomstbestendigheid van aanvullende MRI voor deze vrouwen in het bevolkingsonderzoek te beschouwen. De adviesaanvraag van de staats-secretaris staat bij het advies op www.gezondheidsraad.nl.

1.2 Commissie en werkwijze

De voorzitter van de Gezondheidsraad heeft de Commissie Bevolkings-onderzoek gevraagd het advies op te stellen. De commissie baseert zich primair op wetenschappelijke publicaties en daarnaast op enkele andere bronnen. Zo heeft het Erasmus MC samen met de onderzoekers van de DENSE-studie een kosteneffectiviteitsanalyse gedaan, waarin de effecten van de studie over langere termijn zijn gemodelleerd. De commissie heeft daarvan een rapportage bestudeerd. Daarnaast heeft zij een aantal deskundigen geraadpleegd. De samenstelling van de commissie en de geraadpleegde deskundigen staat achter in dit advies. Dit advies is op 6 oktober 2020 aangeboden aan de staatssecretaris van VWS.
De aanbiedingsbrief staat eveneens bij het advies op www.gezondheidsraad.nl.

1.3 Over de DENSE-studie

Dicht borstweefsel is een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van borstkanker, onafhankelijk van andere bekende risicofactoren voor borst-kanker. De mate van dichtheid van het borstweefsel wordt bepaald door de verhouding van klier- en bindweefsel tot vetweefsel, en die verhouding is afhankelijk van verschillende factoren. Zo daalt met het stijgen van de leeftijd de dichtheid van het borstweefsel. De hormonale status speelt daarbij een rol: voor de overgang hebben relatief veel vrouwen een gemiddeld hoge dichtheid van het borstweefsel, daarna daalt dat aantal.

Vooral bij vrouwen met een *zeer dicht* borstweefsel is de sensitiviteit van mammografie lager dan gemiddeld: er worden bij hen in verhouding minder gevallen van borstkanker ontdekt. Bij hen worden in het bevolkingsonderzoek borstkanker eventuele afwijkingen op een mammogram versluierd door klier- en bindweefsel. In het bevolkingsonderzoek is bij 8% (ongeveer 225.000) van de vrouwen tussen de 50 en 75 jaar sprake van zeer dicht borstweefsel.[2] In de DENSE-studie, die loopt sinds 2011, wordt onderzocht wat de meerwaarde is van een aanvullende MRI voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel.[3] Met een aanvullende MRI wordt in de DENSE-studie bedoeld een MRI voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel als op het mammogram geen afwijkingen worden gezien.
De Gezondheidsraad heeft in 2011 positief geadviseerd over de vergunningaanvraag voor de DENSE-studie in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek.[4] De raad vond het onderzoek belangrijk voor de volksgezondheid en vond het denkbaar dat de onderzoeksresultaten aanleiding zouden geven voor aanvulling van het bevolkingsonderzoek met MRI voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel. Nu de eerste onderzoeksresultaten zijn gepubliceerd ligt de vraag voor of die aanleiding er inderdaad is.[1]

1.4 Uitgangspunten voor verantwoorde screening

Bij een bevolkingsonderzoek wordt ongevraagd geneeskundig onderzoek aangeboden aan gezonde mensen. Zij kunnen daar profijt van hebben, maar ook nadelen van ondervinden. In 2008 heeft de Gezondheidsraad in het advies '*Screening: tussen hoop en hype*' het normatieve kader beschreven voor besluitvorming over het wel of niet invoeren van screening, zoals het door de overheid geïnitieerde en gefinancierde bevolkingsonderzoek borstkanker.[5] Dit kader is afgeleid van de uitgangspunten voor verantwoorde screening van Wilson en Jungner en is door de Gezondheidsraad als volgt samengevat:

1. screening moet gericht zijn op een belangrijk gezondheidsprobleem;
2. *nut-risicoverhouding:* het moet vaststaan dat vroege opsporing van de desbetreffende ziekte(n) of aandoening(en) bij de doelgroep in kwestie kan leiden tot een significante vermindering van ziektelast, of tot andere voor de deelnemers zinvolle uitkomsten in verband met het gezondheidsprobleem waarop de screening is gericht; die voordelen moeten duidelijk opwegen tegen de nadelen die screening altijd ook kan hebben;
3. *betrouwbaar en valide instrument:* de screeningsmethode moet wetenschappelijk zijn onderbouwd en de kwaliteit van de diverse onderdelen van het screeningsproces moet zijn gewaarborgd;
4. *respect voor autonomie:* deelname aan screening en vervolgonderzoek moet zijn gebaseerd op een geïnformeerde en vrijwillige keuze; aanbod en uitvoering moeten in overeenstemming zijn met patiëntenrechten;
5. *doelmatig gebruik van middelen:* met het programma gemoeide (en daardoor veroorzaakte) inzet van voor de gezondheidszorg beschikbare middelen vergt expliciete verantwoording in termen van kosteneffectiviteit en rechtvaardigheid.

Het normatieve kader is geen beslismodel. Het geeft de uitgangspunten voor de beoordeling of de voordelen van een screening voor het individu opwegen tegen de altijd ook aanwezige nadelen en risico's voor een veel grotere groep mensen. Op basis van de eerdere adviezen van de Gezondheidsraad over het bevolkingsonderzoek naar borstkanker [6] en over de DENSE-studie[4] beschouwt de commissie het volgende als gegeven:

- Borstkanker betreft een belangrijk gezondheidsprobleem en vrouwen met zeer dicht borstweefsel hebben een aanzienlijk verhoogd risico op borstkanker (criterium 1).
- In het bevolkingsonderzoek naar borstkanker is het reguliere mammogram valide en betrouwbaar. De DENSE-studie is door de Gezondheidsraad beoordeeld als kwalitatief hoogstaand, zodat daarmee moet kunnen worden aangetoond of voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel aanvullende MRI meer valide en betrouwbaar kan zijn dan (alleen) een mammogram (criterium 3).
- Over het algemeen worden vrouwen in het bevolkingsonderzoek borstkanker goed in staat gesteld geïnformeerd te besluiten over deelname. Dat geldt ook voor de doelgroep vrouwen met zeer dicht borstweefsel in de DENSE-studie (criterium 4).

Over het 2e criterium (de nut-risicoverhouding) en het 5e criterium (doelmatigheid) kan de commissie geen uitspraak doen op basis van eerdere adviezen. Daarom beschouwt zij nu die twee criteria om daarna tot een advies te komen op basis van het gehele kader.

1.5 Leeswijzer en reikwijdte

In hoofdstuk 2 beoordeelt de commissie de nut-risicoverhouding van een aanvullende MRI op basis van de opzet, de gepubliceerde resultaten van de DENSE-studie en een alternatief scenario met MRI. Om de doelmatigheid te beoordelen beschouwt de commissie in hoofdstuk 3 de kosteneffectiviteit en in hoofdstuk 4 de toekomstbestendigheid van MRI voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel in het bevolkingsonderzoek naar borstkanker. In hoofdstuk 5 formuleert de commissie haar advies.

02
nut-risicoverhouding

Het voordeel van aanvullende MRI in het bevolkingsonderzoek borstkanker voor vrouwen tussen de 50 en 75 jaar met zeer dicht borstweefsel is, dat bij hen minder vaak borstkanker wordt gemist waaraan ze anders mogelijk zouden overlijden. Een nadeel is dat MRI relatief vaak een foutpositieve uitslag geeft, wat onnodige onrust veroorzaakt en leidt tot fysiek en psychisch belastend vervolgonderzoek. Een ander nadeel is dat een deel van de gevallen van borstkanker die met een aanvullende MRI worden gevonden nooit aan het licht zouden zijn gekomen (overdiagnose). Daardoor ondergaat een deel van de vrouwen een behandeling die ze zonder screening bespaard zou zijn gebleven (overbehandeling). Alles overziend wegen voor de vrouwen met zeer dichtborstweefsel de voordelen volgens de commissie nauwelijks op tegen de nadelen.

2.1 Opzet DENSE-studie

2.1.1 Gerandomiseerd onderzoek

In het reguliere bevolkingsonderzoek naar borstkanker krijgen vrouwen tussen de 50 en 75 jaar om de twee jaar een uitnodiging voor een mammogram. Alle vrouwen bij wie afwijkingen worden gezien (positief mammogram) worden direct verwezen voor vervolgonderzoek. Tussen 2011 en 2015 kwamen op een aantal plekken in Nederland de vrouwen met een negatief mammogram in aanmerking voor deelname aan de studie DENSE als bij hen sprake was van zeer dicht borstweefsel (categorie D, zoals in The *American College of Radiology's Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)*, tabel 1).[7] Bij 8% van de vrouwen in het bevolkingsonderzoek was dat het geval (gemeten met de software VolparaDensity™).

De DENSE-studie is een gerandomiseerde studie: met loting door de computer is bepaald wie van de vrouwen zonder afwijkingen op het eerste mammogram alleen het reguliere mammogram krijgt aangeboden (32.312 vrouwen; de controlegroep) en wie naast het reguliere mammogram ook een MRI krijgt aangeboden (8.061 vrouwen; de interventiegroep).

Tabel 1. Vier categorieën dichtheid van het borstweefsel volgens *The American College of Radiology*.

Categorie	Verhouding klier- en bindweefsel tot vet in de borst	Kwalificatie	Relatief volume klier- en bindweefsel*
A	In de hele borst vrijwel alleen vet	Vooral vet	0% tot 4,5%
B	Verspreid klier- en bindweefsel	Niet dicht	4,5% tot 7,5%
C	Heterogeen veel klier- en bindweefsel	Dicht	7,5% tot 15,5%
D	In de hele borst veel klier- en bindweefsel	Zeer dicht	15,5% of meer

*volgens afkappunten van VolparaDensity™

2.1.2 Intervalkanker als uitkomstmaat

Alleen vrouwen bij wie borstkanker vroegtijdig is gevonden en die daardoor niet overlijden aan borstkanker hebben voordeel van het bevolkingsonderzoek. In de DENSE-studie is niet gekeken naar het effect op borstkankerspecifieke sterfte, omdat het nog jaren duurt voordat het effect daarop zichtbaar wordt. Daarom is gekeken naar het effect op interval-

kanker: kanker die aan het licht komt tussen twee screeningsrondes van het bevolkingsonderzoek in, na verwijzing door de huisarts vanwege klachten of symptomen. Minder intervalkanker in een gerandomiseerde studie wordt internationaal algemeen geaccepteerd als wetenschappelijk bewijs voor een gunstig effect op borstkankerspecifieke sterfte. Studies waarin bijvoorbeeld is gekeken of er met MRI meer kanker wordt ontdekt leveren onvoldoende bewijs voor een gunstig effect. Andere studies dan de DENSE-studie met intervalkanker als uitkomstmaat zijn er niet, ook niet in het buitenland.

In de DENSE-studie wordt zowel invasieve borstkanker als DCIS (ductaal carcinoom in situ, borstkanker beperkt tot de kliergang) meegeteld.

Het internationale classificatiesysteem van kanker van de *World Health Organisation* (WHO) ICD-O-3, wordt aangehouden, evenals in de Nederlandse Kankerregistratie, de databank beheerd door het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL).[8]

2.1.3 Twee methodes voor resultaatanalyse

De resultaten van de DENSE-studie zijn op twee manieren geanalyseerd. Primair is een zogeheten *intention to screen*-analyse gedaan. In zo'n analyse blijft iedere vrouw in de groep waarin zij is gestart, dus ook vrouwen die een aangeboden MRI weigeren of uit beeld van de onderzoekers zijn geraakt (bijvoorbeeld door een verhuizing). Dat geeft een zo zuiver mogelijk beeld van de verschillen in effect tussen de interventiegroep en de controlegroep.

Daarnaast is een analyse uitgevoerd waarin alleen is gerekend met de vrouwen die daadwerkelijk een MRI hebben ondergaan (MRI-deelneemsters) vergeleken met een controlegroep. Dat zou de onderzoeksresultaten kunnen vertekenen, omdat het een selectie is van de oorspronkelijke interventiegroep die misschien een bijzonder laag of hoog risico op borstkanker heeft. Zonder substantiële vertekening heeft het als voordeel dat daarmee een indruk wordt verkregen van het maximaal mogelijke effect. De onderzoekers hebben zo veel mogelijk voor vertekening gecorrigeerd met een zogeheten *complier average causal effect* (CACE)-analyse, waarvoor uit de controlegroep een CACE-controlegroep is getrokken.[9]

2.2 Resultaten DENSE-studie

Uit de resultaten van de DENSE-studie blijkt dat een aanvullende MRI voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel resulteert in minder interval-kanker. Er kleven ook nadelen aan. Zo waren er in de interventiegroep veel foutpositieve uitslagen en uit de modellering van het Erasmus MC blijkt dat er sprake is van overdiagnose voor een aanzienlijk aantal van de gevonden gevallen van borstkanker.

2.2.1 Minder intervalkanker

In de interventiegroep van 8.061 vrouwen die een MRI aangeboden kregen, werden 20 gevallen van intervalkanker gevonden, 2,5 per 1.000 vrouwen. In de controlegroep van 32.312 vrouwen waren 161 gevallen

van intervalkanker, 5,0 per 1.000 vrouwen. Het verschil van 2,5 is statistisch significant: het 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) is 1,0-3,7. Het BI is van belang voor de zeggingskracht van een uitkomst, een groter BI wijst op grotere statistische onzekerheid.
In de CACE-analyse met alleen de vrouwen met zeer dicht borstweefsel die daadwerkelijk een MRI hebben ondergaan is het verschil met de CACE-controlegroep groter. Van de MRI-deelneemsters hadden er 4 intervalkanker, omgerekend 0,8 per 1.000. Het verschil met de CACE-controlegroep is 4,2 per 1.000 (95%-BI 2,0 - 6,4). Bij de MRI-deelneemsters was de incidentie van intervalkanker vergelijkbaar met die bij vrouwen zonder dicht borstweefsel die in het reguliere bevolkingsonderzoek mammografie ondergaan.

De gevallen van borstkanker in de volgende screeningsronde
In de volgende screeningsronde werden op het mammogram 2 tumoren gevonden per 1.000 vrouwen die in de eerste ronde een MRI hadden ondergaan, en 7,1 per 1.000 vrouwen die de MRI weigerden. In de controlegroep werden in de tweede ronde 6,0 tumoren per 1.000 vrouwen gevonden. Dit wijst erop dat MRI de diagnose van aanwezige borstkanker versnelt en ondersteunt het bewijs voor de effectiviteit van MRI voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel.

2.2.2 Foutpositieve uitslagen

Een foutpositieve uitslag betekent dat er in het bevolkingsonderzoek een afwijking wordt gezien die achteraf geen borstkanker blijkt te zijn. Alle afwijkende uitslagen zijn in eerste instantie even belastend, want dan kan het nog borstkanker zijn. Om dat uit te sluiten is vervolgonderzoek nodig in het ziekenhuis, waaronder vaak ook een biopsie. Hoewel dergelijk vervolgonderzoek klinisch weinig risico's kent, kunnen vrouwen het fysiek en psychisch als vrij belastend ervaren. In 2014 rapporteerde de Gezondheidsraad, dat gemiddeld 8 kalenderdagen nodig zijn van de uitslag in het reguliere bevolkingsonderzoek tot de bevestiging van een foutpositieve uitslag.[6] Of dat na een MRI even lang duurt is van vele factoren afhankelijk en kan pas in de praktijk blijken. Daarbij kunnen sommige vrouwen ook nadat de uitslag foutpositief blijkt te zijn, nog vrij lang ongerust zijn. Soms blijven ze daardoor nog lang onder controle. Hoewel de meeste vrouwen vooral blij en opgelucht zullen zijn als het achteraf toch geen borstkanker blijkt te zijn, weegt de commissie de impact van een foutpositieve uitslag daarom toch vrij zwaar.

Bij 79 van de 454 vrouwen met een positieve MRI bleek er daadwerkelijk sprake van kanker, de andere 375 waren foutpositief. De zogenoemde positief voorspellende waarde was ruim 17% (79/454). Dat is vergelijkbaar met het gemiddelde in de eerste screeningsronde van het reguliere bevolkingsonderzoek.[10] Hoewel de gegevens over de tweede ronde nog niet zijn gepubliceerd, hadden daarin minder vrouwen een foutpositieve

uitslag en werden in dezelfde verhouding ook minder vrouwen verwezen. De positief voorspellende waarde bleef daardoor vrijwel gelijk. Dus was in beide screeningsrondes van de DENSE-studie bij meer dan 80 op de 100 verwezen vrouwen sprake van een foutpositieve MRI. Bij bijna de helft daarvan was een biopt nodig om borstkanker uit te kunnen sluiten. In het reguliere bevolkingsonderzoek is over meerdere screeningsrondes bij 68 op de 100 verwezen vrouwen sprake van een foutpositieve mammografie.[11]

Leercurve radiologen

Door ervaring met meer MRI's stijgt de positief voorspellende waarde van de beoordeling door radiologen. Volgens nog niet gepubliceerd onderzoek van het UMC Utrecht was er in de DENSE-studie een duidelijke leercurve te zien. Binnen de ruim acht jaar looptijd van de DENSE-studie (van 2011 tot 2019) bereikten sommige radiologen na meer dan 1.500 MRI's uiteindelijk 40% als hoogst gemeten positief voorspellende waarde. Dit betekent dat bij 60 op de 100 verwezen vrouwen sprake was van een foutpositieve MRI, vergelijkbaar met het reguliere bevolkingsonderzoek borstkanker over meerdere screeningsrondes.

2.2.3 Overdiagnose en overbehandeling

Overdiagnose zijn die gevallen van borstkanker die nooit klachten of symptomen zouden hebben gegeven en daarom zonder het bevolkingsonderzoek gedurende het leven nooit aan het licht zouden zijn gekomen. Aan de tumor zelf is dat niet te zien, het is dan ook onmogelijk om in individuele gevallen te spreken van overdiagnose. Alle gevonden gevallen van borstkanker zullen daarom op de aangewezen manier behandeld worden. Overdiagnose leidt dus tot overbehandeling: ook vrouwen bij wie de aanwezige borstkanker nooit tot problemen zou hebben geleid ondergaan behandeling. De commissie weegt overdiagnose daarom zwaar.

Bij de meeste gevallen van overdiagnose zal het gaan om borstkanker in een vroeg stadium of carcinoma in situ. Dan is een operatieve ingreep noodzakelijk, meestal een borstsparende operatie. Iedere operatieve ingreep brengt een risico met zich mee, zelfs een klein risico op overlijden. Regelmatig is ook aanvullende therapie, zoals chemotherapie of radiotherapie noodzakelijk, met alle nadelen van bijwerkingen. Daarbij hebben vrouwen (soms jaren) na de operatie nog uiteenlopende klachten van fysieke of psychische aard, zoals chronische vermoeidheid.

Omdat overdiagnose niet is vast te stellen in individuele gevallen, kan de omvang alleen via modellering worden geschat.[12-15] De mate van overdiagnose is sterk afhankelijk van de sensitiviteit van de test, het stadium van de tumor en de leeftijd van de vrouw bij ontdekking. Het stadium waarin de tumor zich bevindt is ook van invloed. Gemiddeld gesproken groeit kanker in een vroeg stadium minder snel en is er dus eerder sprake van overdiagnose. Maar in een vroeg stadium is de tumor gemiddeld ook kleiner, waardoor hij gemakkelijker wordt gemist. Dat leidt juist weer tot minder overdiagnose. Hiermee kan in het model rekening worden

gehouden door het eerst te kalibreren met de geschatte groeisnelheid van borstkanker.
De commissie heeft gebruikgemaakt van de modellering door het Erasmus MC met het MISCAN-model.[16] Het Erasmus MC schat dat er op 1.000 vrouwen die uitgenodigd werden voor een aanvullende MRI zoals in de DENSE-studie 5 meer gevallen van overdiagnose zijn dan bij vrouwen met een zeer dicht borstweefsel die alleen mammografie aangeboden kregen. Oftewel 5 extra vrouwen die een diagnose en een behandeling krijgen voor kanker die zonder screening nooit aan het licht zou zijn gekomen.

2.2.4 Beperkingen MRI en bijwerkingen contrastmiddel

MRI maakt gebruik van een magnetisch veld. Omdat een magnetisch veld problemen kan geven bij metalen en sommige apparatuur in het lichaam, kunnen niet alle mensen een MRI ondergaan of brengt dat voor hen extra risico's met zich mee.[17] Zo vormen pacemakers, een cochleair implantaat, een inwendige insulinepomp, aneurysmaclips van voor 1990 en een metaalsplinter in het oog een contra-indicatie. In DENSE kwamen 103 van de vrouwen die een MRI kregen aangeboden niet in aanmerking voor MRI (13 op de 1.000).[1] Daaruit is nog niet direct af te leiden hoeveel vrouwen in het bevolkingsonderzoek geen MRI zouden kunnen ondergaan of voor wie dat extra risico's mee zou brengen, dat zou in de praktijk moeten blijken.
Bij de MRI voor borstonderzoek wordt contrastmiddel met gadolinium gebruikt. Contrastmiddel kent een klein risico op bijwerkingen, vooral allergische reacties. In een viertal studies met in totaal 75.995 doses met het in DENSE gebruikte type gadolinium werd omgerekend bij 178 op 100.000 een acute allergische reactie gerapporteerd.[18] Meestal is een medische behandeling nodig bij matige (7:100.000) en ernstige (4:100.000) reacties, waarbij vooral de ernstige reacties levensbedreigend zijn als ze niet tijdig en adequaat worden behandeld. Volgens twee andere studies (zonder onderscheid naar type gadolinium) trad 72% van de bijwerkingen op bij vrouwen.[19,20] In DENSE trad tijdens de MRI een matige of ernstige bijwerking op bij 8 van de 4.783 vrouwen. Bij 5 was daarvoor een opname in het ziekenhuis nodig, 3 kregen een allergische reactie en 2 zijn flauwgevallen.[1]
Er bestaan lineaire en macrocyclische contrastmiddelen met gadolinium. Het gadolinium dat bij de MRI voor borstonderzoek wordt gebruikt is macrocyclisch. Alleen na gebruik van lineaire contrastmiddelen met gadolinium zijn achterblijvende sporen in de hersenen gezien. Hiervan is nooit schade gerapporteerd. Het CBG (College ter beoordeling van geneesmiddelen) heeft in januari 2018 uit voorzorg besloten om gebruik van alle contrastmiddelen met gadolinium af te raden, tenzij er geen alternatief bestaat.[21] Voor de MRI voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel geldt dat er geen alternatief is voor macrocyclisch gadolinium.

2.3 Nut-risicoverhouding DENSE-studie vergeleken met om de 4 jaar MRI

Om de nut-risicoverhouding te kunnen beoordelen heeft de commissie het reguliere bevolkingsonderzoek voor vrouwen van 50-75 jaar met om de twee jaar mammografie vergeleken met het DENSE-scenario met om de twee jaar *aanvullend een* MRI en met een alternatief scenario van om de vier jaar een MRI *zonder* mammografie. Voor schattingen over het aantal opgespoorde gevallen van borstkanker, borstkankersterfte, overdiagnose en foutpositieve uitslagen heeft de commissie gebruikgemaakt van de modellering door het Erasmus MC. Het model is gekalibreerd door de groeisnelheid van borstkanker bij vrouwen met zeer dicht borstweefsel te schatten met de nu beschikbare gegevens in de DENSE-studie.

Deze schatting is niet afhankelijk van het scenario van de DENSE-studie, zodat daarmee ook andere scenario's, zoals alleen MRI om de 4 jaar, gemodelleerd konden worden.

De commissie is uitgegaan van 1.000 vrouwen tussen de 50 en 75 jaar met zeer dicht borstweefsel die worden uitgenodigd voor bevolkings-onderzoek. In het model van het Erasmus MC is op basis van de DENSE-studie aangenomen dat 766 daarvan MRI ondergaan (deelname 76,6%).

Tabel 2 Voor- en nadelen van DENSE en een alternatief scenario vergeleken met regulier bevolkingsonderzoek borstkanker (bvo), per 1.000 vrouwen van 50-75 jaar met zeer dicht borstweefsel

Resultaten	Geen bvo	Regulier bvo	DENSE-scenario	Om de 4 jaar MRI
Aantal gevallen van borstkanker in bevolkingsonderzoek	n.v.t.	69	97	96
Aantal sterftegevallen door borstkanker	54	43	35	35
Aantal gevallen van overdiagnose	n.v.t.	16	21	21
Aantal foutpositieve uitslagen	n.v.t.	141	330	217

Uit de vergelijking in tabel 2 is op te maken dat volgens het model met het reguliere bevolkingsonderzoek 11 gevallen van borstkankersterfte zouden worden voorkomen (54-43) op 1.000 vrouwen tussen de 50 en 75 met zeer dicht borstweefsel die worden uitgenodigd voor het bevolkings-onderzoek. Met het DENSE-scenario zou borstkankersterfte worden voorkomen bij nog eens 8 vrouwen (43-35). Met het alternatieve scenario van om de vier jaar een MRI zonder mammografie zou dat aantal naar schatting hetzelfde zijn (43-35).

Ook zouden er in beide MRI-scenario's 5 extra gevallen van overdiagnose zijn (21-16). In het reguliere bevolkingsonderzoek wordt bij 11 op de 1.000 vrouwen met zeer dicht borstweefsel borstkankersterfte voorkomen tegen 16 vrouwen met overdiagnose en overbehandeling. In beide MRI-scenario's is die verhouding gunstiger dan in het reguliere bevolkingsonderzoek, want daarmee zouden in totaal bij 19 vrouwen met zeer dicht borstweefsel

borstkankersterfte worden voorkomen (54-35) tegen 21 vrouwen met overdiagnose en overbehandeling.

Bij de 57 resterende gevallen van borstkanker (97-19-21) zou het bevolkingsonderzoek met een MRI-scenario voor de prognose niet uitmaken: de vrouwen zouden ook overleven als de tumor later buiten het bevolkingsonderzoek zou worden gevonden, of ze zouden ondanks de eerdere diagnose toch sterven aan borstkanker. Het verschil is wel dat zij door het bevolkingsonderzoek een groter deel van hun leven borstkanker-patiënt zijn, en mogelijk volstaat soms een minder intensieve behandeling dan wanneer het later wordt ontdekt. Zelf kunnen vrouwen bij wie in het bevolkingsonderzoek borstkanker is gevonden niet weten of zij anders zouden zijn gestorven aan borstkanker. Daarom zullen zij het eigenlijk altijd als voordeel ervaren als borstkanker wordt gevonden in het bevolkingsonderzoek.

Uit de vergelijking in de tabel valt ook op te maken dat bij het scenario van iedere 4 jaar een MRI aanzienlijk minder vrouwen een foutpositieve uitslag zouden krijgen dan bij het DENSE-scenario. Bij het DENSE-scenario zouden uiteindelijk 189 extra vrouwen gedurende het bevolkings-onderzoek minimaal een keer een foutpositieve uitslag krijgen. Bij het scenario van iedere 4 jaar een MRI zouden dat er 76 zijn, meer dan de helft minder.

Een kanttekening is dat het Erasmus MC de groeisnelheid van de tumoren nu alleen nog heeft kunnen schatten met de gegevens van het eerste deel van de DENSE-studie, omdat de data van het volgende interval en de volgende rondes nog niet beschikbaar zijn.

03 kosteneffectiviteit

Er zijn verschillende scenario's voor een bevolkingsonderzoek naar borstkanker met MRI voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel die kosteneffectief lijken volgens de gebruikelijke referentiewaarde voor preventieve interventies. Alleen voor het DENSE-scenario is empirisch bewijs voor de kosteneffectiviteit: een afname van het aantal gevallen van intervalkanker. Hoe verder de andere scenario's afwijken van het DENSE-scenario, hoe onzekerder de schattingen over de kosten-effectiviteit zijn. De kosteneffectiviteit is verder onzeker, omdat niet alle investeringskosten meegenomen konden worden.

3.1 Kosteneffectiviteitsratio

In de zorg wordt doelmatigheid vaak synoniem gesteld aan kosten-effectiviteit. De kosteneffectiviteit wordt beoordeeld aan de hand van de *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER), de incrementele kosteneffectiviteitsratio. De ICER is de verhouding tussen het verschil in kosten en het verschil in de effecten van twee alternatieven, vaak een nieuw en een bestaand, uitgedrukt in euro per *extra* QALY.
Er is geen formele grens voor wat een interventie mag kosten. Over het algemeen wordt in Nederland als referentiewaarde voor de curatieve zorg €80.000/QALY aangehouden en voor preventieve interventies, zoals bevolkingsonderzoek, vaak €20.000/QALY. Een hogere ICER wordt als ongunstig beschouwd.

3.2 Kosteneffectiviteit verschillende scenario's

Het Erasmus MC heeft een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd om de kosten en effecten te schatten van een bevolkingsonderzoek borstkanker met een aanvullende MRI zoals in de DENSE-studie voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel tussen de 50 en 75 jaar. Naast het DENSE-scenario is ook de kosteneffectiviteit gemodelleerd van een aantal andere alternatieve MRI-scenario's.

3.2.1 DENSE-scenario

Volgens de modellering worden met het DENSE-scenario (door 1.000 vrouwen tussen de 50 en 75 jaar met zeer dicht borstweefsel iedere twee jaar naast het reguliere mammogram een MRI aan te bieden) 28 meer gevallen van borstkanker gevonden dan in het reguliere bevolkings-onderzoek met alleen mammografie. Van die 28 zullen er naar schatting 8 als gevolg van de vroege opsporing niet aan borstkanker overlijden. Per saldo kunnen volgens de modellering van het DENSE-scenario 86 QALY's worden gewonnen door 1.000 vrouwen tussen de 50 en 75 jaar met zeer dicht borstweefsel ieder twee jaar naast het reguliere mammo-gram een MRI aan te bieden. De 8 vrouwen die dan niet aan borstkanker overlijden winnen gemiddeld ieder ruim 11 QALY's (omdat aan het saldo van 86 QALY's het verlies bij andere vrouwen – door foutpositieve uitslagen en overdiagnose – eerst moeten worden opgeteld). De 86 QALY's kosten iets meer dan € 1,2 miljoen extra: circa €14.000 per QALY (zie tabel 2) en €150.000 per voorkomen geval van borstkankersterfte.

Zoals wel gebruikelijk is in kosteneffectiviteitsanalyses konden de investeringskosten in infrastructuur, apparatuur en opleiding niet geheel in de analyse worden betrokken, omdat daarover nog veel onbekend is.

3.2.2 Alternatieve MRI-scenario's

Enkele alternatieve scenario's gaan uit van een screeningsinterval van 3, 4 of 5 jaar in plaats van 2 jaar. Een ander voorbeeld is om MRI ieder twee jaar af te wisselen met een mammogram na de daaropvolgende twee jaar. Het model van het Erasmus MC is gekalibreerd door de groeisnelheid van de tumoren aan te laten sluiten bij de gevonden tumoren in de studies en het interval. Zo kon ook het effect van een langer screeningsinterval worden gemodelleerd. Verschillende van de doorgerekende scenario's hadden een aanzienlijk lagere, dus gunstiger, ICER dan het scenario van de DENSE-studie (circa €14.000 per QALY).

De commissie merkt op dat de modellering van het Erasmus MC geen rekening houdt met statistische onzekerheid, behalve in sensitiviteits-analyses. Uit het model komen puntschattingen zonder statistische onzekerheid (zie kader). Die onzekerheid is groter naarmate een scenario verder afwijkt van de opzet van de DENSE-studie, omdat het dan steeds minder is gebaseerd op empirische resultaten. Met die verschillen in onzekerheid tussen de verschillende scenario's heeft het Erasmus MC geen rekening gehouden.

Deterministische versus probabilistische kosteneffectiviteitsstudie

De kosteneffectiviteitsstudie van het Erasmus MC is deterministisch, dat wil zeggen dat er alleen puntschattingen worden berekend zonder daar statistische onzekerheid bij te geven. In zogeheten probabilistische kosteneffectiviteitsstudies kan dat wel en die zijn daarom volgens de commissie wetenschappelijk zorgvuldiger te beoordelen dan de deterministische analyse van het Erasmus MC

De scenario's met om de 3, 4 of zelfs 5 jaar alleen een MRI lijken het meest kosteneffectief, maar het is dus nog wel onzeker of het interval met MRI veilig kan worden verlengd en hoe ver dan wel.

Tabel 3 Extra kosten en QALY's en de ICER van verschillende scenario's met MRI vergeleken met het regulier bevolkingsonderzoek (bvo) borstkanker met alleen mammografie per 1.000 vrouwen tussen de 50 en 75 jaar met zeer dicht borstweefsel

Scenario	Verschil met bvo in kosten	Verschil met bvo in QALY's	Verschil met bvo in ICER
DENSE-scenario	€1.208.312	86	€14.050
Aanvullende MRI in 1e ronde	€286.660	44	€6.515
Aanvullende MRI in 2e ronde	€531.526	52	€10.222
Om en om MRI en mammografie	€631.786	70	€9.026
Alleen MRI, om de 2 jr.	€1.081.160	93	€11.625
Alleen MRI, om de 3 jr.	€709.107	80	€8.864
Alleen MRI, om de 4 jr.	€552.153	74	€7.462
Alleen MRI, om de 5 jr.	€421.173	61	€6.904

3.3 Kanttekeningen

3.3.1 Dicht maar niet zeer dicht borstweefsel

MRI heeft bewezen toegevoegde waarde voor de detectie van borstkanker bij vrouwen met zeer dicht borstweefsel. De dichtheid van het borstweefsel neemt bij de meeste vrouwen af met de leeftijd. Als vrouwen bij wie de dichtheid van het borstweefsel na verloop van tijd niet meer zeer dicht is geen MRI meer aangeboden krijgen, drukt dat de kosten. Van de vrouwen van 50 jaar met zeer dicht borstweefsel (categorie D) heeft naar schatting 22% op 65-jarige leeftijd nog categorie D, 60% categorie C en 18% categorie B.[16,22]

In de DENSE-studie kregen vrouwen die in de eerste ronde in categorie D zaten, in de volgende rondes – ongeacht eventuele wijzigingen in de dichtheid – opnieuw MRI aangeboden. Er zijn daarom geen gegevens over hoe bij vrouwen onder categorie D de nut-risicoverhouding van een aanvullende MRI zich verhoudt tot de nut-risicoverhouding van alleen een regulier mammogram. Ook is niet bekend of het voor vrouwen aanvaardbaar is om van een extra MRI weer over te stappen naar alleen een mammogram als de dichtheid van hun borstweefsel daalt.
Wel is bekend dat borstkanker ook vaak wordt gemist bij vrouwen met dicht borstweefsel (categorie C). De programmasensitiviteit van bevolkingsonderzoek met alleen mammografie is bij vrouwen met dicht borstweefsel (categorie C) 70 %, dat wil zeggen: bij 70 van de 100 vrouwen met borstkanker wordt de tumor met mammografie opgespoord. Bij vrouwen met categorie D-borstweefsel is dat 61% en in categorie A 86% (zie tabel 3).[2]

Tabel 4. De programmasensitiviteit van het regulier bevolkingsonderzoek in de vier categorieën dichtheid van het borstweefsel volgens *The American College of Radiology* en het percentage en aantal vrouwen in Nederland tussen 50 en 75 jaar in 2019 volgens het CBS.

Categorie	Dichtheid borstweefsel	Aantal vrouwen in bevolkingsonderzoek	Programmasensitiviteit
A	Vooral vet	470.845 (17%)	86%
B	Niet dicht	1.163.264 (42%)	78%
C	Dicht	913.993 (33%)	70%
D	Zeer dicht	221.574 (8%)	61%

Voorafgaand aan de DENSE-studie was het niet zeker wat de toegevoegde waarde zou zijn van MRI bij vrouwen met dicht of zeer dicht borstweefsel. Mede daarom lag het voor de hand om de studie te beperken tot vrouwen in categorie D met het hoogste risico. Bij een aanvullende MRI in het bevolkingsonderzoek volgens het DENSE-scenario worden vrouwen alleen geïnformeerd als zij zeer dicht borstweefsel hebben, niet als zij dicht borstweefsel hebben. Wanneer deelnemende vrouwen zelf informeren naar de dichtheid van hun borstweefsel, mag die informatie ze niet onthouden worden. Voor vrouwen in categorie C kan die informatie erg belastend zijn: zij zouden te horen krijgen dat ze een verhoogd risico hebben op borstkanker, dat de kans groter is dat borstkanker bij hen wordt gemist met mammografie en dat, anders dan voor de vrouwen in

categorie D, er voor hen geen bewezen effectief aanvullende onderzoeksmethode is. Het gaat om een groep vrouwen die vier keer zo groot is als de groep vrouwen met zeer dicht borstweefsel. Met de meetmethode in de DENSE-studie heeft 8% (ongeveer 225.000) van alle vrouwen in het bevolkingsonderzoek zeer dicht borstweefsel en 33% (bijna 1 miljoen) dicht borstweefsel.[2,23]

3.3.2 Verkorte MRI

Een andere manier om de kosten te drukken is een zogeheten verkorte MRI. Er zijn sterke aanwijzingen dat een MRI sneller uitgevoerd kan worden dan in DENSE, zonder noemenswaardig kwaliteitsverlies.[24] Wanneer een MRI minder lang duurt, kunnen er in theorie meer MRI's per uur worden uitgevoerd en zo de kosten worden gedrukt. Zulke theoretische protocollen kunnen in de praktijk moeilijk te organiseren blijken te zijn, dat moet de toekomst uitwijzen. Verkorte protocollen zijn dan ook volop in ontwikkeling en mede daarom valt de beoordeling daarvan buiten dit advies.

04 toekomstbestendigheid

De toekomstbestendigheid van MRI in het bevolkingsonderzoek voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel is beperkt. De commissie verwacht dat mammografie met contrastmiddel (CEM) op korte termijn een eenvoudiger en goedkoper alternatief kan blijken. Ook zijn er ontwikkelingen in risicostratificatie en kunstmatige intelligentie die op langere termijn van belang kunnen zijn voor alle vrouwen in het bevolkingsonderzoek borstkanker, niet alleen de vrouwen met zeer dicht borstweefsel.

4.1 Alternatieven voor MRI

4.1.1 Tomosynthese: geen alternatief

Een ontwikkeling in diagnostiek van borstkanker is digitale tomosynthese, waarbij eenvoudig gezegd snel uit meerdere richtingen opnamen van het borstweefsel worden gemaakt. Er zijn studies gedaan naar de mogelijkheid om tomosynthese in te zetten voor vrouwen met dicht borstweefsel (zelden met onderscheid naar vrouwen met dicht en zeer dicht borstweefsel).[25] Het gaat grotendeels om studies die beperkt zijn tot een eerste screeningsronde en geen enkele heeft intervalkanker als uitkomstmaat. Mogelijk heeft tomosynthese voor vrouwen met dicht borstweefsel – minder of niet voor de vrouwen met zeer dicht borstweefsel – geringe toegevoegde waarde vergeleken met reguliere mammografie.[26] Het blijft hoe dan ook gering, omdat het maskerende effect van klier- en bindweefsel met tomosynthese niet wordt verholpen.

4.1.2 CEM: beloftevol alternatief

Een beloftevol alternatief voor MRI bij vrouwen met zeer dicht borstweefsel is *contrast enhanced mammography* (CEM), oftewel mammografie met een contrastmiddel. Net als bij MRI wordt er bij CEM gebruik van gemaakt dat tumoren veel (vaak relatief slechte) bloedvaatjes bevatten. Als contrast in de bloedbaan wordt ingespoten zal dat vooral bij de tumor (tijdelijk) concentreren en op het mammogram te zien zijn.
CEM heeft vergeleken met MRI belangrijke pluspunten. In tegenstelling tot MRI kan vrijwel iedereen CEM ondergaan. Voor zowel MRI als CEM geldt dat mensen soms allergisch zijn voor het gebruikte contrastmiddel. Daarnaast is CEM aanzienlijk goedkoper dan MRI en vergt het opschalen van de bestaande mammografiecapaciteit waarschijnlijk veel minder investeringen dan het realiseren van voldoende MRI-capaciteit. Bovendien kan voor CEM de opleiding van radiologen meevallen, omdat het technisch niet heel anders is dan een regulier mammogram.
CEM was in 2014 nog niet in beeld bij de Gezondheidsraad als mogelijk alternatief voor MRI voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel.[6] Sindsdien is er veel over CEM gepubliceerd en zijn de resultaten veelbelovend.[27] Hoewel er naar schatting 50-80% meer ioniserende straling nodig is voor CEM dan voor het reguliere mammogram in het bevolkingsonderzoek borstkanker, blijft de stralingsdosis ruim binnen de aanvaardbare grenzen.[28] Het jodiumhoudende contrastmiddel dat voor CEM wordt gebruikt zorgt bij 20 op de 10.000 mensen voor een allergische reactie. Bij 1 op de 10.000 is een korte ic-opname nodig.[27] De sensitiviteit en

specificiteit van CEM lijken niet of nauwelijks onder te doen voor MRI. CEM geeft ten opzichte van MRI mogelijk minder foutpositieve uitslagen en overdiagnose.
Het maken van een CEM duurt korter dan het maken van een MRI, maar langer dan het maken van een regulier mammogram. Een CEM is even oncomfortabel als een regulier mammogram. In een kleine Australische studie met 49 deelneemsters die beide onderzoeken ondergingen, zou 65% een volgende keer voorkeur geven aan CEM boven MRI.[29]
De vrouwen vonden MRI over het algemeen comfortabeler, maar rapporteerden rond de MRI duidelijk meer last van angst en onrust, ondanks dat kennelijk vrij veel vrouwen rustgevende medicatie hadden gebruikt voor het maken van de MRI.
De beschikbare studies geven vooral in de klinische setting een beeld van de voordelen en nadelen van CEM vergeleken met MRI. Studies naar de nut-risicoverhouding van CEM in bevolkingsonderzoek naar borstkanker ontbreken vooralsnog.

4.2 Risicostratificatie

Vrouwen onderverdelen op basis van hun dichtheid van het borstweefsel is een vorm van risicostratificatie. De Gezondheidsraad adviseerde in 2014 om meer onderzoek te doen naar risicostratificatie.[6] Door naast dichtheid van het borstweefsel ook naar andere risicofactoren te kijken is het waarschijnlijk op termijn beter te schatten wie een hoger en wie een lager risico heeft op borstkanker binnen een bepaalde tijd. Overigens is in zo'n model dichtheid van het borstweefsel alleen een gewone risicofactor, terwijl ook van belang blijft dat kanker wordt gemaskeerd door de dichtheid van het borstweefsel.

Er lopen internationaal een aantal omvangrijke studies gericht op het identificeren van risicofactoren voor borstkanker: de KARMA-studie in Stockholm, PROCAS in Manchester, PRISMA-studie in Nederland, ANDROMEDA in Italië en PERSPECTIVE I&I in Canada. Een aantal van deze studies heeft zich in 2019 verenigd onder de naam ENVISION. Sommigen hebben al wat voorlopige resultaten gepubliceerd, van andere studies (waaronder de Nederlandse PRISMA-studie) worden de resultaten binnen een paar jaar verwacht.

Er zijn diverse overzichtsartikelen waarin verschillende predictiemodellen met risicostratificatie op borstkanker worden besproken.[30,31] Mager onderscheidende predictiemodellen (AUC 0,6 - 0,7) kunnen in bevolkingsonderzoek naar kanker beperkt bruikbaar zijn, afhankelijk van de wijze waarop zij worden toegepast. Voor efficiënter onderscheid zijn betere modellen met meer onderscheidend vermogen nodig en daar wordt onderzoek naar gedaan. Roman rapporteert drie interventiestudies met predictiemodellen: de Amerikaanse TBST, de WISDOM-studie en de Europese studie MyPebs.[31] Alle drie de studies lopen nog. De TBST richt zich alleen op vrouwen van 44-50 en ook de WISDOM-studie is van beperkte waarde voor Nederland, omdat de vrouwen alleen jaarlijks

worden gescreend, zoals in de Verenigde Staten standaard is.
De uitkomsten van de studie zouden in Nederland op zijn minst eerst extern gevalideerd moeten worden voor tweejaarlijks screenen.
Voor Nederland is MyPebs waarschijnlijk de meest interessante en beloftevolle studie.[32] MyPebs is een studie met 85.000 vrouwen van 40 tot 70 jaar in 5 landen: België, Frankrijk, Israël, Italië en het Verenigd Koninkrijk. In MyPebs wordt gerandomiseerd een interventiegroep met een gepersonaliseerde, op risico gebaseerde screeningsstrategie (op basis van twee verschillende modellen) vergeleken met een controlegroep met standaard screening. In de modellen van de interventiegroep worden naast dichtheid van het borstweefsel onder meer de volgende risicofactoren meegenomen: leeftijd bij de eerste menstruatie, leeftijd bij de geboorte van het eerste kind, eerder biopt, eerstegraads familielid met borstkanker, leeftijd, lengte en *body-mass index* (BMI). De studie is in juli 2019 begonnen en de eerste publicatie zou in de loop van 2026 kunnen worden verwacht.[33]

Overigens doet betere risicostratificatie ook een groter beroep op professionele ondersteuning. Hoe meer risicofactoren een rol spelen, hoe complexer de modellen worden en hoe meer maatwerk er mogelijk is. Daardoor zal de behoefte aan uitgebreidere beslishulp van zowel vrouwen als zorgprofessionals toenemen en ook meer maatwerk verlangen.

4.3 Kunstmatige intelligentie

Van de ontwikkelingen in kunstmatige intelligentie (*artificial intelligence* of AI) wordt veel verwacht, zowel op het terrein van risicostratificatie als in bevolkingsonderzoek en diagnostiek. Nu worden in bevolkingsonderzoek alle mammogrammen altijd beoordeeld door twee radiologen. Maar mogelijk kan het bevolkingsonderzoek borstkanker goedkoper als de eerste beoordeling met behulp van AI wordt gedaan of als al een groot deel van de mammogrammen veilig als ‘volkomen leeg’ kunnen worden bestempeld en helemaal niet meer beoordeeld hoeven te worden.
Daar wordt al onderzoek naar gedaan met eerste veelbelovende resultaten.[34] MRI is het duurst en daar zijn eventuele besparingen dan mogelijk ook het grootst, maar ook mammografie en CEM zouden kunnen profiteren van dergelijke ontwikkelingen.
Ook kan AI worden gebruikt bij identificatie en validatie van nieuwe risicofactoren uit verschillende databronnen voor predictiedoeleinden.
De technische ontwikkelingen gaan sneller dan de ontwikkeling van de wetenschappelijke methodologie om de waarde van AI te evalueren.[35]
Het is nog onvoldoende duidelijk of AI toegevoegde waarde heeft vergeleken met bestaande methodologie. De ontwikkeling van methodologie om AI te beoordelen vraagt om sturing en investering. Nu wordt zelden en hooguit beperkt subsidie gegeven voor toegepast methodologisch onderzoek.
Daarnaast zijn er ook belangrijke vragen over wie verantwoordelijk is voor conclusies die worden getrokken op basis van AI. Een arts kan moeilijk

verantwoordelijk worden gehouden voor AI-uitkomsten op basis van onnavolgbare algoritmes. Dat zou er vervolgens toe leiden dat op zich zinvolle AI niet kan worden toegepast, omdat niemand anders die verantwoordelijkheid kan nemen.

4.4 Ondergrens van 50 jaar

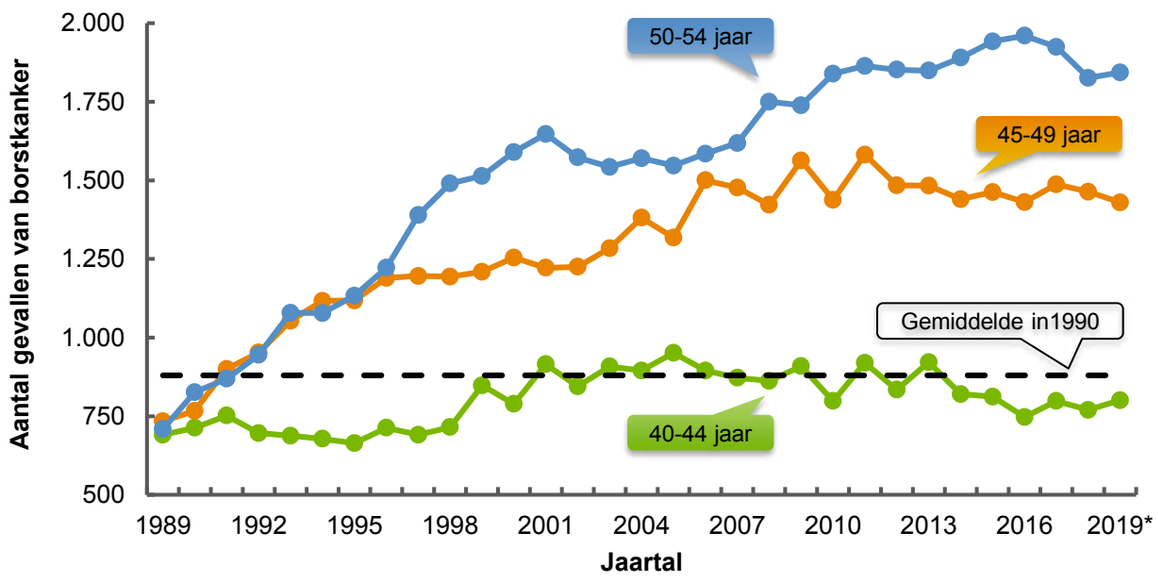
Doordat bij vrouwen voor de menopauze vaak sprake is van dicht borstweefsel, is reguliere mammografie voor de menopauze niet geschikt. Dat is destijds een belangrijke reden geweest om de ondergrens van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker op 50 jaar te stellen.[36] Als dicht borstweefsel met MRI of CEM geen belemmering meer vormt, ligt een heroverweging van de ondergrens van de leeftijd wellicht voor de hand.

Incidentie

In 1990 werd gestart met het bevolkingsonderzoek naar borstkanker onder vrouwen tussen de 50 en 70 jaar, enige jaren later verhoogd naar 75 jaar. In 1990 was de gemiddelde incidentie van de vijfjaarsleeftijdsgroepen tussen de 50 en 70 jaar 880 gevallen (de gestreepte lijn in de figuur).[8]

In de figuur staat de incidentie in de leeftijdsgroepen 40-44, 45-49 en 50-54 over de jaren van 1989 tot 2019. Beneden de 40 jaar is niet opgenomen in de figuur, omdat in de algemene bevolking onder die leeftijd borstkanker zeer zeldzaam is en blijft. In 1990 was de incidentie in de leeftijdsgroepen van 40-44 en 45-49 vergelijkbaar met de groep van 50-54. In de leeftijdsgroep van 40-44 is over de jaren de incidentie licht gestegen. In de leeftijdsgroep van 45-49 is de incidentie over de jaren bijna verdubbeld en inmiddels vergelijkbaar met de leeftijdsgroep van 50-54, een leeftijdsgroep die wel gescreend wordt in het huidige bevolkingsonderzoek.

Aantal gevallen van borstkanker in leeftijdsgroep 45-49 bijna verdubbeld tussen 1989-2019



Prognose

Hoewel in alle leeftijdsgroepen de sterfte aan borstkanker over de jaren sterk is gedaald, waarschijnlijk voor een belangrijk deel door verbeteringen in behandeling, blijft het belang van bevolkingsonderzoek om kanker te vinden in stadia met een gunstiger prognose onverminderd.

Een belangrijke verbetering lijkt neo-adjuvante therapie te zijn, waarbij voorafgaand aan de operatie de tumor eerst wordt verkleind met bijvoorbeeld chemotherapie. Deze therapie komt sinds 2000 op en vooralsnog komen daar vooral relatief jongere vrouwen voor in aanmerking. Toch zal bevolkingsonderzoek voor hen van belang blijven, omdat jongere vrouwen gemiddeld meer levensjaren hebben te winnen. Hun levensverwachting is langer en zij hebben minder vaak last van chronische morbiditeit, zoals diabetes of hart- en vaatziekten. Er zijn daarom in ieder geval geen aanwijzingen dat vrouwen onder de 50 wat prognose betreft minder te winnen hebben van het bevolkingsonderzoek dan vrouwen boven de 50 jaar.

05
advies en aanbevelingen

De commissie adviseert om het bevolkingsonderzoek borstkanker nu niet aan te vullen met MRI voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel. Het is volgens de commissie wel van belang dat er zo mogeijk iets gedaan wordt voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel, omdat het bevolkingsonderzoek voor hen minder goed werkt. Zij ziet in MRI echter geen toekomstbestendige oplossing. CEM zou binnen enkele jaren een eenvoudiger en goedkoper alternatief kunnen blijken. De commissie adviseert dan ook om snel proefbevolkingsonderzoek naar CEM op te zetten, als onderdeel van een samenhangende onderzoeksaanpak voor de korte en langere termijn.

Nut-risicoverhouding

Bij vrouwen met zeer dicht borstweefsel die een aanvullende MRI krijgen aangeboden treedt minder vaak intervalkanker op. Dat wijst erop dat er bij hen zo minder vaak borstkanker wordt gemist waaraan ze anders mogelijk zouden overlijden. Dat voordeel weegt zwaar voor de commissie, maar de aanzienlijke nadelen die een aanvullende MRI met zich meebrengt wegen ook zwaar. Zo lopen deelnemende vrouwen met zeer dicht borstweefsel een groter risico op foutpositieve uitslagen en overdiagnose dan zonder aanvullende MRI. De consequenties daarvan kunnen fysiek en psychisch zeer belastend zijn. Toch beoordeelt de commissie de nut-risicoverhouding van een aanvullende MRI voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel als positief. Doorslaggevend is daarbij dat het reguliere bevolkingsonderzoek voor deze groep vrouwen minder goed werkt dan voor vrouwen zonder dicht borstweefsel.

Doelmatigheid

Vooral vanwege de naar verwachting beperkte toekomstbestendigheid acht de commissie MRI voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel in het bevolkingsonderzoek niet doelmatig. Aanvullende MRI komt nu volgens de gebruikelijke referentiewaarde van €20.000/QALY als kosteneffectief naar voren. Maar in die analyse konden verschillende aspecten niet of beperkt worden meegenomen. Voor aanvullende MRI in het bevolkingsonderzoek zijn aanzienlijke en langjarige investeringen nodig in infrastructuur en personeel. Die worden al op relatief korte termijn achterhaald als CEM, zoals de commissie verwacht, een eenvoudiger en goedkoper alternatief blijkt voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel. Ook zijn er belangrijke ontwikkelingen in diagnostiek, risicostratificatie en kunstmatige intelligentie voor alle vrouwen in het bevolkingsonderzoek borstkanker, niet alleen vrouwen met zeer dicht borstweefsel, die de benodigde investeringen op termijn verder onder druk zouden kunnen zetten.

Onderzoeksaanpak

De commissie adviseert daarom een samenhangende aanpak van onderzoeken voor de korte en langere termijn met niet alleen onderzoek naar de alternatieve screeningsmogelijkheden voor voor vrouwen met dicht borstweefsel, maar ook naar de ontwikkelingen die van invloed

kunnen zijn op alle vrouwen in het bevolkingsonderzoek borstkanker. Hieronder doet de commissie enkele concrete suggesties. De raad adviseert om de onderzoeksaanpak waar nodig aan te vullen en regelmatig te actualiseren en om op basis van de resultaten van de verschillende onderzoeken binnen enkele jaren het bevolkingsonderzoek naar borstkanker volledig te laten evalueren, zoals de Gezondheidsraad voor het laatst in 2014 heeft gedaan.

Proefbevolkingsonderzoek CEM
Om te bepalen of CEM een volwaardige aanvullende onderzoeksmethode is voor het bevolkingsonderzoek borstkanker voor de vrouwen met zeer dicht borstweefsel, moet aannemelijk zijn dat CEM wat betreft nut niet onderdoet voor MRI met bij voorkeur minder nadelen en minder investeringen. Dat moet nog worden aangetoond. Zo is CEM alleen onderzocht bij vrouwen bij wie borstkanker wordt vermoed of is bevestigd, niet in proefbevolkingsonderzoek. Gebruikmakend van de resultaten van de DENSE-studie, kan voor CEM mogelijk een eenvoudiger studie volstaan. Waarschijnlijk kan het eerst benodigde bewijs over het nut van CEM voor het bevolkingsonderzoek het snelst worden verkregen met een parallelle studieopzet waarin vrouwen zowel MRI als CEM aangeboden krijgen. Omdat voor beide contrastmiddel nodig is, kan ertussenin enkele dagen worden aangehouden. Daarnaast kunnen vrouwen worden uitgesloten, die bekend zijn met nierproblemen en eerdere (ernstige) bijwerkingen door contrastmiddel. Mocht tijdens de studie blijken dat CEM de belofte niet weet waar te maken, dan kan het onderzoek op basis van vooraf vastgestelde stopcriteria gestopt worden.

Verschillende scenario's MRI en CEM
Daarnaast beveelt de commissie toegepast onderzoek, doelmatigheidsonderzoek en implementatieonderzoek aan voor verschillende scenario's met CEM en MRI (voor het geval CEM de belofte niet waarmaakt).
Het gaat dan om overwegingen over verkorte MRI's, over het gebruik van kunstmatige intelligentie bij de beoordeling van scans of foto's en over de mogelijkheid om weer alleen een regulier mammogram aan te bieden als na verloop van tijd de dichtheid van het borstweefsel is gedaald. In de DENSE-studie kregen de vrouwen iedere ronde een MRI ook als de dichtheid van het borstweefsel was gedaald. In de kosteneffectiviteitsstudie van het Erasmus is al wel toegepast dat bij dalende dichtheid geen MRI meer werd aangeboden, maar het is bijvoorbeeld niet bekend hoe vrouwen daarop zullen reageren. De commissie vindt dat onderzocht moet worden of het uitvoerbaar en aanvaardbaar is om alleen nog een regulier mammogram te krijgen als de dichtheid van het borstweefsel niet meer zeer dicht blijkt te zijn.

Indien de staatssecretaris besluit tot een aanvullende onderzoeksmethode in het bevolkingsonderzoek voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel dan adviseert de commissie hem om nader onderzoek te laten doen naar:

- de ondergrens van 50 jaar in het bevolkingsonderzoek naar borstkanker.
- het afkappunt tussen dicht en zeer dicht borstweefsel (gegeven de effectiviteit van aanvullende onderzoeksmethoden voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel).

Ontwikkelingen voor alle vrouwen in bevolkingsonderzoek borstkanker

Het doel van de samenhangende aanpak van onderzoeken voor de korte en langere termijn is om blijvend relevante ontwikkelingen te stimuleren voor *alle* vrouwen in het bevolkingsonderzoek borstkanker, inclusief de vrouwen met zeer dicht borstweefsel. Risicostratificatie en de inzet van kunstmatige intelligentie zijn voorbeelden van dergelijke ontwikkelingen die een impuls kunnen krijgen door onderzoek. Het gaat om evaluatie-studies, zoals genoemd naar CEM, maar ook om toegepast pragmatisch onderzoek, zoals onderzoek naar leesstrategieën voor tomosynthese en naar de validiteit en betrouwbaarheid van software om de dichtheid van het borstweefsel te meten.

literatuur

1 Bakker MF, de Lange SV, Pijnappel RM, Mann RM, Peeters PHM, Monninkhof EM, et al. *Supplemental MRI Screening for Women with Extremely Dense Breast Tissue*. N Engl J Med 2019; 381(22): 2091-2102.

2 Wanders JO, Holland K, Veldhuis WB, Mann RM, Pijnappel RM, Peeters PH, et al. *Volumetric breast density affects performance of digital screening mammography*. Breast Cancer Res Treat 2017; 162(1): 95-103.

3 Emaus MJ, Bakker MF, Peeters PH, Loo CE, Mann RM, de Jong MD, et al. *MR Imaging as an Additional Screening Modality for the Detection of Breast Cancer in Women Aged 50-75 Years with Extremely Dense Breasts: The DENSE Trial Study Design*. Radiology 2015; 277(2): 527-537.

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

5 Gezondheidsraad. *Screening: tussen hoop en hype*. Den Haag, 2008; publicatienr. 2008/05.

6 Gezondheidsraad. *Bevolkingsonderzoek naar borstkanker: verwachtingen en ontwikkelingen*. Den Haag, 2014; publicationnr. 2014/01.

7 Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP, Miglioretti DL, Weyrich MS, Thompson JH, et al. *Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med 2016; 164(4): 268-278.

8 Integraal Kankercentrum Nederland. https://www.iknl.nl/.

9 Cuzick J, Edwards R, Segnan N. *Adjusting for non-compliance and contamination in randomized clinical trials*. Stat Med 1997; 16(9): 1017-1029.

10 Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker. *Landelijke evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland 1990-2007, LETB XII*. 2009.

11 Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker. *Landelijke evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland 2004 – 2014, LETB XIV*. 2019:

12 Baker SG, Prorok PC, Kramer BS. *Editorial: Challenges in Quantifying Overdiagnosis*. J Natl Cancer Inst 2017; 109(10): djx064.

13 Gulati R, Feuer EJ, Etzioni R. *Conditions for Valid Empirical Estimates of Cancer Overdiagnosis in Randomized Trials and Population Studies*. Am J Epidemiol 2016; 184(2): 140-147.

14 Ripping TM, Ten Haaf K, Verbeek ALM, van Ravesteyn NT, Broeders MJM. *Quantifying Overdiagnosis in Cancer Screening: A Systematic Review to Evaluate the Methodology*. J Natl Cancer Inst 2017; 109(10): djx060.

15 Ripping TM, Verbeek AL, Fracheboud J, de Koning HJ, van Ravesteyn NT, Broeders MJ. *Overdiagnosis by mammographic screening for breast cancer studied in birth cohorts in The Netherlands*. Int J Cancer 2015; 137(4): 921-929.

[16] Geuzinge HA, Heijnsdijk EAM, van Ravesteyn NT, Bakker MF, van Gils CH, de Koning HJ. *MRI screening voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel -verwachte effecten en kosten o.b.v. screeningsresultaten in de Nederlandse DENSE trial en het verwachte natuurlijk beloop van de ziekte.* Erasmus MC, 2020.

[17] Ghadimi M, Sapra A. *Magnetic Resonance Imaging (MRI), Contraindications*. StatPearls: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

[18] Behzadi AH, Zhao Y, Farooq Z, Prince MR. *Immediate Allergic Reactions to Gadolinium-based Contrast Agents: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Radiology 2018; 286(2): 471-482.

[19] Bleicher AG, Kanal E. *Assessment of adverse reaction rates to a newly approved MRI contrast agent: review of 23,553 administrations of gadobenate dimeglumine*. AJR Am J Roentgenol 2008; 191(6): W307-311.

[20] Prince MR, Zhang H, Zou Z, Staron RB, Brill PW. *Incidence of immediate gadolinium contrast media reactions*. AJR Am J Roentgenol 2011; 196(2): W138-143.

[21] College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. *DHPC gadolinium-contrastmiddelen voor MRI-scans*. https://www.cbg-meb.nl/documenten/brieven/2018/01/08/dhpc-gadolinium-contrastmiddelen-voor-mri-scans.

[22] Wanders JO. *Automatically assessed volumetric breast density and breast cancer risk. The era of digital screening mammography*. Utrecht: University Medical Center Utrecht; 2017.

[23] Centraal Bureau voor Statistiek. *Bevolking; kerncijfers*. https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/.

[24] Comstock CE, Gatsonis C, Newstead GM, Snyder BS, Gareen IF, Bergin JT, et al. *Comparison of Abbreviated Breast MRI vs Digital Breast Tomosynthesis for Breast Cancer Detection Among Women With Dense Breasts Undergoing Screening*. JAMA 2020; 323(8): 746-756.

[25] Phi XA, Tagliafico A, Houssami N, Greuter MJW, de Bock GH. *Digital breast tomosynthesis for breast cancer screening and diagnosis in women with dense breasts - a systematic review and meta-analysis*. BMC Cancer 2018; 18(1): 380.

[26] Lowry KP, Coley RY, Miglioretti DL, Kerlikowske K, Henderson LM, Onega T, et al. *Screening Performance of Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography in Community Practice by Patient Age, Screening Round, and Breast Density*. JAMA Network Open 2020; 3(7): e2011792.

[27] Zanardo M, Cozzi A, Trimboli RM, Labaj O, Monti CB, Schiaffino S, et al. *Technique, protocols and adverse reactions for contrast-enhanced spectral mammography (CESM): a systematic review*. Insights Imaging 2019; 10(76): 1-15.

[28] Netherlands Commission on Radiation Dosimetry: Subcommittee Radiation Doses & Risk Estimation for Medical Diagnostics and Research. *Human Exposure to Ionising Radiation for Clinical and Research Purposes: Radiation Dose & Risk Estimates*. 2016.

[29] Hobbs MM, Taylor DB, Buzynski S, Peake RE. *Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) and contrast enhanced MRI (CEMRI): Patient preferences and tolerance*. J Med Imaging Radiat Oncol 2015; 59(3): 300-305.

[30] Louro J, Posso M, Hilton Boon M, Roman M, Domingo L, Castells X, et al. *A systematic review and quality assessment of individualised breast cancer risk prediction models*. Br J Cancer 2019; 121(1): 76-85.

[31] Roman M, Sala M, Domingo L, Posso M, Louro J, Castells X. *Personalized breast cancer screening strategies: A systematic review and quality assessment*. PLoS One 2019; 14(12): e0226352.

[32] MyPebs. *MyPeBS Personalising Breast Screening*. https://mypebs.eu/nl/.

[33] ClinicalTrials.gov. *NCT03672331*. https://clinicaltrials.gov/.

[34] Verburg E, van Gils CH, van der Velden BHM, Bakker MF, Pijnappel RM, Veldhuis WB, et al. *Automated triaging of breast MRI by detecting scans without lesions in the screening of women with extremely dense breasts*. in preparation 2020:

[35] Angus DC. *Randomized Clinical Trials of Artificial Intelligence*. JAMA 2020: E1-E2.

[36] Medical Advisory Secretariat. *Screening mammography for women aged 40 to 49 Years at average risk for breast cancer: an evidence-based analysis.* Ontario Health Technology Assessment Series 2007; 7(1): 32.

Commissie en geraadpleegde deskundigen

Samenstelling Commissie Bevolkingsonderzoek voor *MRI in bevolkingsonderzoek borstkanker*

- prof. dr. O.M. Dekkers, hoogleraar klinische epidemiologie en internist, LUMC, Leiden, *voorzitter*
- prof. dr. M.C. Cornel, hoogleraar community genetics and public health genomics, Amsterdam UMC, *vicevoorzitter*
- dr. E.M.M. Adang, hoofddocent gezondheidseconomie, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. H.H.J. Das, hoogleraar communicatie & beïnvloeding, Radboud Universiteit, Nijmegen
- dr. mr. Y. Drewes, arts, gezondheidsjurist, LUMC, Leiden
- dr. P.J.M. Elders, hoofddocent afdeling huisartsgeneeskunde en ouderenzorg, Amsterdam UMC
- dr. A. Krom, ethicus, senior docent/onderzoeker, sectie Ethiek en recht van de gezondheidszorg, LUMC, Leiden
- prof. dr. I.M. van Langen, hoogleraar klinische genetica, UMCG, Groningen
- prof. dr. B.J.C. Middelkoop, hoogleraar public health, LUMC, Leiden
- mr. dr. M.C. Ploem, gezondheidsjurist, Amsterdam UMC
- dr. J.J. van Tol-Geerdink, onderzoeker gezamenlijke besluitvorming in oncologische zorg, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. J.W.R. Twisk, hoogleraar toegepaste biostatistiek, Amsterdam UMC

Waarnemers

- mr. M.G. Kleefkens, VWS, Den Haag
- drs. A.J.J. Lock, RIVM, Bilthoven
- drs. R. van Tol, MSc, VWS, Den Haag
- dr. Ir. J.F. van Sonderen, RIVM, Bilthoven, projectleider van de uitvoeringstoets van het Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het RIVM

Secretarissen

- dr. L.G.M. van Rossum, Gezondheidsraad, Den Haag

Geraadpleegd deskundigen

- prof. dr. C.H. van Gils van het UMC Utrecht is lid van de vaste Commissie Bevolkingsonderzoek en tevens hoofdonderzoeker van DENSE. Zij is geraadpleegd als epidemioloog.
- prof. dr. W.B. Veldhuis van het UMC Utrecht is als radioloog om zijn expertise met MRI in DENSE geraadpleegd.
- prof. dr. M.J.M. Broeders van het Radboud UMC is als expert van bevolkingsonderzoek naar borstkanker geraadpleegd. Zij heeft geen banden met DENSE.
- dr. M.B. Lobbes van Maastricht UMC+ en het Zuyderland Medisch Centrum is radioloog en schreef als expert van contrastmammografie een informerende notitie voor de commissie.

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).
De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.
De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van www.gezondheidsraad.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. MRI in bevolkingsonderzoek borstkanker.
Den Haag: Gezondheidsraad, 2020; publicatienr. 2020/21.

Auteursrecht voorbehouden