

# ANNUAL SCIENCE REPORT 2018

Een rapport in opdracht van het RIVM.

*Januari 2019*

## Missie LRCB

*Het wetenschappelijk onderzoek van het LRCB richt zich op het verbeteren van de kwaliteit, veiligheid, efficiëntie en effectiviteit van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Innovatieve screeningsstrategieën moeten leiden tot optimalisatie van het bevolkingsonderzoek, om zo meer gezondheidswinst te behalen en tegelijkertijd de onbedoelde effecten van screening verder te verminderen. Informatie uit onderzoek verricht door het LRCB helpt vrouwen een geïnformeerde keuze te maken omtrent deelname aan screening.*

# INHOUD

<b>HOOFDSTUK 1 INLEIDING</b>	3
<b>HOOFDSTUK 2 BEVOLKINGSONDERZOEK BORSTKANKER IN DE MEDIA</b>	4
<b>HOOFDSTUK 3 OPTIMALISEREN SCREENINGSBELEID</b>	7
3.1 Assessment of International Mammography Screening Skills (AIMSS)	7
3.2 Screenen op maat	7
3.3 Low Risk Ductal Carcinoma in situ (LORD)	9
3.4 Three-dimensional Ultrasound in breast cancer screening participants referred with a BI-RADS 0 test result (TURBO)	9
3.5 Literatuuronderzoek 'Verbeteren de prestaties van screeningsradiologen door training?'	9
<b>HOOFDSTUK 4 OPTIMALISEREN SCREENINGSTEST</b>	11
4.1 Model observer studie	11
4.2 Clinical Image quality assessment (CLUES)	11
4.3 Tomosynthese	13
4.4 Dosimetrie	13
4.5 Visual Grading Analysis (VGA)	14
<b>HOOFDSTUK 5 VERWACHTE ONDERZOEKSPROJECTEN</b>	16
5.1 Implementatie tomosynthese	16
5.2 Verwijzing 'op maat'	16
5.3 Het SmartCurve compressiesysteem	17
5.4 Digitale optimalisatiestudie	18
<b>HOOFDSTUK 6 PUBLICATIES</b>	20

## HOOFDSTUK 1 INLEIDING

Met het Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het RIVM heeft het LRCB afgesproken een jaarlijkse update te geven van berichten in de media over het bevolkingsonderzoek op borstkanker (hoofdstuk 2) en het wetenschappelijk onderzoek wat (mede) door het LRCB wordt uitgevoerd.

Het innovatief en wetenschappelijk onderzoek van het LRCB richt zich op het verder optimaliseren van (de kwaliteit van) het bevolkingsonderzoek op borstkanker. Daarbij kunnen twee onderzoeksthema's onderscheiden worden: optimalisatie van screeningsbeleid (hoofdstuk 3) en optimalisatie van de screeningstest (hoofdstuk 4). Hoofdstuk 5 geeft een overzicht van onderzoek dat in de planning staat om uitgevoerd te worden.

Hoofdstuk 6 geeft een selectie weer van wetenschappelijke publicaties door Nederlandse onderzoekers die betrekking hebben op het bevolkingsonderzoek op borstkanker, gepubliceerd in 2017 of 2018.

## HOOFDSTUK 2 BEVOLKINGSONDERZOEK BORSTKANKER IN DE MEDIA

In januari 2018 werd door diverse media aandacht besteed aan de bloedtest CancerSEEK (1-5). Deze bloedtest is ontworpen om middels één test acht soorten kanker (borst, darm, long, maag, pancreas, eierstok, darm en lever) vroeg op te sporen. De test detecteert specifieke genetische mutaties en acht biomarkers die circuleren in het bloed. In *Science* rapporteren de onderzoekers over de studie naar de CancerSEEK-test (6). De test was toegepast op 1005 klinisch gediagnostiseerde patiënten met een van de acht vormen van kanker zonder metastasen. In deze groep hadden 209 patiënten borstkanker. Uit de gehele groep van 1005 patiënten gaf de test voor 70% van personen aan dat zij kanker hadden. Voor borstkanker was dit percentage het laagst: 33% van de patiënten hadden een positieve testuitslag. De specificiteit van de test was 99,1%: 7 van de 812 gezonde mensen in uit de controlegroep hadden een positieve testuitslag. De auteurs schrijven dat dit type test niet bedoeld is als vervanging van de niet op bloed-gebaseerde screeningstesten zoals mammografie, maar dat ze wel aanvullende informatie kunnen leveren. Beperkingen van de studie die de auteurs noemen zijn o.a. dat de sensitiviteit onderzocht is in een groep patiënten die gediagnostiseerd is (symptomatisch, in een screeningssetting zou men minder gevorderde ziekte verwachten) en dat de controlegroep alleen uit gezonde mensen bestaat (in een screeningssetting verwacht men dat niet, mogelijk zouden andere ziekten/ontstekingsprocessen de test hinderen). In een artikel van de NOS wordt door het hoofd van de afdeling Pathologie bij van het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis en door KWF een reactie gegeven over dit onderzoek: zij stellen dat er nog veel moet gebeuren voordat dit in de screening ingezet zou kunnen worden (1). Momenteel heeft dit nieuws geen implicaties voor het huidige bevolkingsonderzoek, de ontwikkelingen zullen worden gevolgd.

In januari rapporteert de Borstkankervereniging Nederland over de herziening van de landelijke richtlijn borstkanker (7). Zij schrijven dat er in de nieuwe versie van de richtlijn meer aandacht is voor individuele zorg. Met betrekking tot de screening zijn in de zomer van 2018 de stukken herzien over de route bij een BI-RADS 0 uitslag op basis van het screeningsonderzoek en de screening en diagnostiek bij vrouwen met siliconenprothesen (deel 3 van de richtlijn)(8).

In april 2018 verscheen de kop “Minder vaak gevorderde borstkanker door deelname bevolkingsonderzoek” in de media (9-11). Dit bleek uit een observationele studie, uitgevoerd onder 72.612 Nederlandse vrouwen ouder dan 49 jaar, die tussen 2006 en 2011 de diagnose borstkanker kregen (12). Van deze vrouwen maakte 61% deel uit van de gescreende groep. De kans op gevorderde borstkanker (TNM-stadium III-IV) was bijna drie keer zo groot in de niet-gescreende groep in vergelijking met de gescreende groep (94 per 100.000 versus 38 per 100.000). Tumoren groter dan 15 mm kwamen vaker voor in de groep niet-gescreende vrouwen (210 per 100.000 versus 169 per 100.000). Dit onderzoek ondersteunt dat het doel van vroegere detectie behaald wordt binnen het huidige bevolkingsonderzoek in Nederland. In september verscheen op een blog op de website van het Medisch Contact kritiek op deze studie en de websites die hierover publiceerden (13). Het onderzoek van Autier uit 2017 werd aangehaald als bewijs tegen de effectiviteit van screening (14). Destijds is op dit onderzoek door (inter)nationale onderzoekers met kritiek op het de studie en de getrokken conclusies gereageerd (15).

In de borstkankermaand oktober verscheen een bericht over thermografie in het column ‘NU.nl checkt’ 16 Zij oordelen dat de stelling ‘thermografie is een goed alternatief voor mammografie’ onwaar is. Op basis van verschillende bronnen (radioloog Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, KWF, Gezondheidsraad) wordt geconcludeerd dat thermografie te oppervlakkig meet om dieper in het

weefsel gelegen tumoren te detecteren. Vorig jaar heeft de inspectie Gezondheidszorg en Jeugd aanbieders van thermografie erop gewezen dat zij zich bewust moeten zijn dat zij dit onderzoek niet aangeboden mag worden ter vervanging van borstkankeronderzoek en dat zij cliënten hierop expliciet moeten wijzen (17).

In december verscheen er een artikel over de ICT ontwikkelingen binnen BK2020 online: 'Borstkankerscreening innoveert proces' (18). Beschreven worden de beoogde verbeteringen met betrekking tot de logistiek van de beelden en de communicatie tussen de screening en de ziekenhuizen. Verbeterpunten zijn onder andere dat er geen DVD's en koeriers meer nodig zijn gezien het gehele traject digitaal is geworden, de beelden direct beschikbaar zijn en de communicatie met ziekenhuizen is makkelijker en sneller is.

#### Referenties:

- (1) NOS. 'Resultaten bloedtest voor kanker opwindend, maar geen doorbraak'. Geraadpleegd op 3 januari 2019 van: <https://nos.nl/artikel/2212709-resultaten-bloedtest-voor-kanker-opwindend-maar-geen-doorbraak.html>
- (2) NRC. Nieuwe bloedtest kan acht soorten kanker opsporen. Geraadpleegd op 3 januari 2019 van: <https://www.nrc.nl/nieuws/2018/01/19/nieuwe-bloedtest-kan-acht-soorten-kanker-opsporen-a1589008>
- (3) RTL Nieuws. Nieuwe bloedtest moet veelvoorkomende soorten kanker opsporen. Geraadpleegd op 3 januari 2019 van: <https://www.rtlnieuws.nl/gezondheid/artikel/3820461/nieuwe-bloedtest-moet-veelvoorkomende-soorten-kanker-opsporen>
- (4) NU.nl. Nieuwe bloedtest zou veelvoorkomende vormen van kanker kunnen detecteren. Geraadpleegd op 3 januari 2019 van: <https://www.nu.nl/gezondheid/5095184/nieuwe-bloedtest-zou-veelvoorkomende-vormen-van-kanker-kunnen-detecteren.html>
- (5) Telegraaf. 'Nieuwe bloedtest kan meest voorkomende soorten kanker detecteren'. Geraadpleegd op 3 januari 2019 van: [https://www.telegraaf.nl/nieuws/1562318/nieuwe-bloedtest-kan-meest-voorkomende-soorten-kanker-detecteren?utm\\_source=google&utm\\_medium=organic](https://www.telegraaf.nl/nieuws/1562318/nieuwe-bloedtest-kan-meest-voorkomende-soorten-kanker-detecteren?utm_source=google&utm_medium=organic)
- (6) Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, Afsari B, Danilova L, Douville C, Javed AA, Wong F, Mattox A, Hruban RH, Wolfgang CL, Goggins MG, Dal Molin M, Wang TL, Roden R, Klein AP, Ptak J, Dobbyn L, Schaefer J, Silliman N, Popoli M, Vogelstein JT, Browne JD, Schoen RE, Brand RE, Tie J, Gibbs P, Wong HL, Mansfield AS, Jen J, Hanash SM, Falconi M, Allen PJ, Zhou S, Bettegowda C, Diaz LA Jr, Tomasetti C, Kinzler KW, Vogelstein B, Lennon AM, Papadopoulos N. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. Science. 2018 Feb 23;359(6378):926-930.
- (7) Borstkankervereniging Nederland. Landelijke richtlijn Borstkanker herzien. Geraadpleegd op 3 januari 2019 van: <https://borstkanker.nl/nl/nieuws/landelijke-richtlijn-borstkanker-herzien>
- (8) Oncoline. Landelijke richtlijn borstkanker. Geraadpleegd op 3 januari 2019 van: <https://www.oncoline.nl/borstkanker>
- (9) IKNL. Minder vaak gevorderde borstkanker door deelname bevolkingsonderzoek. Geraadpleegd op 3 januari 2019 van: <https://www.iknl.nl/over-iknl/nieuws/nieuws-detail/2018/04/12/minder-vaak-gevorderde-borstkanker-door-deelname-bevolkingsonderzoek>

- (10) Medisch Contact. Minder vaak gevorderde borstkanker door deelname bevolkingsonderzoek. Geraadpleegd op 3 januari 2019 van: <https://www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/artikel/minder-vaak-gevorderde-borstkanker-door-screening.htm>
- (11) Universiteit Twente. Minder vaak gevorderde borstkanker door deelname bevolkingsonderzoek. Geraadpleegd op 3 januari 2019 van: <https://www.utwente.nl/nieuws/!/2018/4/354639/minder-vaak-gevorderde-borstkanker-door-deelname-aan-bevolkingsonderzoek>
- (12) de Munck L, Fracheboud J, de Bock GH, den Heeten GJ, Siesling S, Broeders MJM. Is the incidence of advanced-stage breast cancer affected by whether women attend a steady-state screening program? Int J Cancer. 2018 Aug 15;143(4):842-850.
- (13) Medisch Contact. Huisarts en Nepwetenschap. Geraadpleegd op 3 januari 2019 van: <https://www.medischcontact.nl/opinie/blogs-columns/column/huisarts-en-nepwetenschap.htm>
- (14) Autier P, Boniol M, Koechlin A, Pizot C, Boniol M. Effectiveness of and overdiagnosis from mammography screening in the Netherlands: population based study. BMJ. 2017 Dec 5;359:j5224.
- (15) BMJ. Effectiveness of and overdiagnosis from mammography screening in the Netherlands: population based study – Rapid Responses. Geraadpleegd op 3 januari 2019 van: <http://www.bmj.com/content/359/bmj.j5224/rapid-responses>
- (16) NU.nl. NUcheck: Thermografie kan mammografie niet vervangen. Geraadpleegd op 3 januari 2019 van: <https://www.nu.nl/nucheck/5540915/nucheck-thermografie-kan-mammografie-niet-vervangen.html>
- (17) Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd. Onderzoek naar signaal over thermografie. Geraadpleegd op 3 januari 2019 van: <https://www.igj.nl/documenten/brieven/2018/03/29/onderzoek-naar-signaal-over-thermografie>
- (18) ICT Magazine. Borstkankerscreening innoveert proces. Geraadpleegd op 3 januari 2019 van: <https://www.ictmagazine.nl/achter-het-nieuws/borstkankerscreening-innoveert-proces/>

## HOOFDSTUK 3 OPTIMALISEREN SCREENINGSBELEID

### 3.1 Assessment of International Mammography Screening Skills (AIMSS)

Een werkgroep van het “International Cancer Screening Network (ICSN)” heeft een zelftest voor mammografie ontwikkeld om de beoordelingsprestaties van screeningsradiologen te kunnen meten en zodoende ontwikkelpunten te kunnen definiëren. Daarnaast is de zelftest bedoeld om de beoordelingsprestaties van screeningsradiologen internationaal te kunnen vergelijken. Het doel van de AIMSS (Assessment of International Mammography Screening Skills) pilot was om de zelftest uit te proberen in verschillende landen en settings en de logistieke uitdagingen (in verschillende talen) te kunnen evalueren alvorens het internationaal uit te rollen. Het LRCB was het “Central Coordinating Center” voor deze pilot. Er waren 9 deelnemende landen: de Verenigde Staten, Canada, Noorwegen, Italië, Spanje, Mexico, Argentinië, Taiwan en Japan. Naast de zelftest was er ook een pre-test en post-test vragenlijst die ingevuld moest worden door de deelnemende radiologen. In oktober 2018 is de dataverzameling voltooid. Honderd radiologen hebben de zelftest uitgevoerd, waarvan er 87 de pre-test vragenlijst ingevuld hebben en 85 de post-test vragenlijst. 81 radiologen hebben alle drie de onderdelen uitgevoerd. Het doel was om 30 radiologen per land te laten deelnemen, dit aantal is niet behaald wat het maken van een internationale vergelijking bemoeilijkt. Momenteel worden de resultaten verwerkt en wordt er een manuscript voorbereid. In het manuscript zal de focus liggen op de logistieke uitdagingen rondom het (internationale) gebruik van de zelftest.

### 3.2 Screenen op maat

In de PRISMA studie (Personalised RiSk-based MAMmascreening) wordt de meerwaarde van screening ‘op maat’ onderzocht. Het doel is om na te gaan of het bevolkingsonderzoek borstkanker effectiever en doelmatiger wordt als rekening wordt gehouden met het individuele risico op borstkanker van een vrouw. Om het risico op borstkanker te kunnen bepalen wordt aan vrouwen in de deelnemende screeningseenheden gevraagd een vragenlijst in te vullen via internet en om toestemming te geven voor het opslaan van de röntgenfoto’s om de dichtheid van het borstweefsel te meten. Daarnaast wordt op een beperkt aantal screeningseenheden aan vrouwen gevraagd 3 buisjes bloed te geven voor het uitvoeren van hormoon-, eiwit- en DNA-bepalingen. Daarmee worden gegevens verzameld over zoveel mogelijk risicofactoren voor het krijgen van borstkanker. Vervolgens wordt aan de hand van de verzamelde gegevens gekeken of voorspeld kan worden wie veel en wie weinig kans heeft om borstkanker te krijgen. Met computermodellen kan dan berekend worden wat het effect is wanneer de hoog-risico groep een intensief screeningsbeleid aangeboden krijgt, terwijl de laag-risico groep juist minder intensief gescreend wordt. Tot slot wordt in kaart gebracht hoe acceptabel screening ‘op maat’ is voor vrouwen en medisch specialisten en welke rol ethische, juridische, logistieke en communicatieve aspecten daarbij spelen. De PRISMA-studie wordt gefinancierd door ZonMW, KWF en het Radboud Institute for Health Sciences.

Dataverzameling voor de PRISMA studie is gestart op de vaste screeningseenheid in Groningen in September 2014. In twee jaar tijd hebben 6047 vrouwen toestemming gegeven voor het opslaan van de borstfoto’s, 5427 vrouwen bloed afgestaan en 5040 vrouwen de vragenlijst ingevuld. Met de financiering van KWF in 2015 is de PRISMA-studie verder uitgerold in vier van in totaal vijf screeningsregio’s. Op dit moment nemen 17 screeningseenheden deel aan de studie: 3 in de regio



Zuid-West, 7 in de regio Noord, 4 in de regio Oost, en 3 in de regio Zuid-West. Tot half november 2018 hebben 8.631 vrouwen bloed afgeestaan en hebben 27.272 vrouwen de vragenlijst ingevuld. Het aantal vrouwen dat toestemming heeft gegeven voor het opslaan van borstfoto's moet nog worden vastgesteld. Meer informatie over de PRISMA-studie is te vinden op: [www.prisma-studie.nl](http://www.prisma-studie.nl).

Als screening 'op maat' meerwaarde heeft, is het van belang om een goed beeld te hebben van de uitdagingen waar rekening mee gehouden moet worden bij de mogelijke implementatie. Om zicht te krijgen op de overwegingen en vragen die vrouwen hebben over screening 'op maat' is een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd. Daaruit blijkt dat vrouwen hun eigen kans op borstkanker meewegen in hun overweging om deel te nemen aan een screeningsprogramma 'op maat'. Vrouwen betrekken daarin de voor- en nadelen van screening 'op maat' en de mogelijkheden om hun risico op borstkanker te verkleinen, maar ook bijvoorbeeld hun eigen waarden, voorkeuren en relaties met anderen (zoals familie) (1).

Om meer inzicht te krijgen in de mogelijke acceptatie van screening 'op maat' door vrouwen in de doelgroep voor screening is een studie uitgevoerd onder zorgprofessionals in Nederland, Zweden en het Verenigd Koninkrijk. Uit deze studie kwamen vijf belangrijke thema's naar voren: 1) angst / zich zorgen maken; 2) proactieve benadering; 3) geruststelling; 4) gebrek aan kennis; en 5) organisatie van het schatten en communiceren van het risico op borstkanker. Zorgprofessionals in Nederland en het Verenigd Koninkrijk maakten zich zorgen of vrouwen het acceptabel zouden vinden dat er verschillen ontstaan tussen vrouwen in bijvoorbeeld het aantal keer dat ze worden uitgenodigd voor het bevolkingsonderzoek of de screeningstest die ze krijgen aangeboden. Zij gaven verder aan dat vrouwen mogelijk vraagtekens zullen zetten bij een aangepast screeningsprogramma als zij geen vertrouwen hebben in de manier waarop hun risico op borstkanker is bepaald. De grootste uitdaging daarbij ligt bij vrouwen met een lager risico, waar de beste strategie zou kunnen zijn om minder intensief of helemaal niet te screenen. Zorgprofessionals in Zweden benadrukten vooral het belang en de mogelijk impact van informatie over het risico op borstkanker voor familieleden van de vrouw (2).

Om screening 'op maat' mogelijk te maken zal verder rekening gehouden moeten worden met logistieke, organisatorische, ethische en juridische aspecten van screeningsprogramma's aangepast op het risico van de vrouw. Een tweede systematisch literatuuronderzoek laat zien dat de haalbaarheid van de implementatie samenhangt met het gezondheidszorgsysteem en om die reden kan variëren tussen landen. Pilot studies over risicobepaling en counselling, met name door de huisarts, benadrukken het belang van training en opleiding als het gaat om het communiceren van risico's en de mogelijke impact op de werkdruk (3).

#### Referenties:

- (1) Rainey L, van der Waal D, Wengström Y, Jervaeus A, Broeders MJM. Women's perceptions of the adoption of personalised risk-based breast cancer screening and primary prevention: a systematic review. *Acta Oncol* 2018;57:1275-83.
- (2) Rainey L, van der Waal D, Donnelly LS, Evans DG, Wengström Y, Broeders M. Women's decision-making regarding risk-stratified breast cancer screening and prevention from the perspective of international healthcare professionals. *PLoS One* 2018;13:e0197772.

- (3) Rainey L, van der Waal D, Jervaeus A, Wengström Y, Evans DG, Donnelly LS, Broeders MJM. Are we ready for the challenge of implementing risk-based breast cancer screening and prevention? *Breast* 2018;39:24-32.

### 3.3 Low Risk Ductal Carcinoma in situ (LORD)

Laaggradig DCIS (Ductaal Carcinoom In Situ) is een type DCIS waarbij de afwijkende cellen slechts zeer langzaam tot vrijwel niet delen en vrijwel nooit leiden tot een levensbedreigende borstkanker. Het doel van de LORD-trial is om te onderzoeken of het veilig is om van de behandeling van laaggradig DCIS (chirurgie met eventueel radiotherapie en hormoontherapie) af te zien en te volstaan met regelmatige controle (jaarlijkse mammografie). Daarnaast wordt er weefsel verzameld om te onderzoeken of er een genetisch profiel is, dat voorspelt of laaggradig DCIS zich zal ontwikkelen tot een invasief carcinoom. Momenteel wordt er een amendement van de studie voor inclusie van patiënten met laaggradige en intermediaire graad DCIS (graad I en II) ingediend. Dit wordt gedaan, omdat steeds meer studies laten zien, dat het onderscheid in gradering I en II van DCIS geen sterke prognostische waarde heeft ten aanzien van het ontstaan van invasief mammacarcinoom. Sinds de zomer van 2017 zijn 25 patiënten geïnccludeerd en zijn 19 Nederlandse centra open voor de studie. De komende jaren zullen meerdere Nederlandse centra gaan deelnemen en wordt ook deelname uit andere Europese landen verwacht.

De LORD-trial is net als de COMET- en LORIS-trial onderdeel van het zogenaamde PRECISION project. In dit overkoepelende project wordt onder andere ook op translationeel gebied gekeken of hoogrisicopatiënten met DCIS geïdentificeerd kunnen worden. Het doel van PRECISION is om patiënten met DCIS een persoonlijke benadering t.a.v. de behandeling te kunnen geven, wat ook betekent dat bij een groep patiënten geen behandeling in de vorm van chirurgie gegeven zal worden.

### 3.4 Three-dimensional Ultrasound in breast cancer screening participants referred with a BI-RADS 0 test result (TURBO)

Het doel van de 'Three-dimensional Ultrasound in breast cancer screening participants referred with a BI-RADS 0 test result' (TURBO)-studie is het evalueren van de diagnostische waarde van de 3D-echo binnen de nieuwe BI-RADS 0 route, zowel op zichzelf staand als in combinatie met de conventionele beeldvormende systemen. De nieuwe BI-RADS 0 route is in het leven geroepen voor vrouwen met moeilijk beoordeelbare foto's vanuit de screening. De nieuwe route betekent voor deze vrouwen dat zij binnen 24 uur na het ontvangen van de screeningsuitslag voor het vervolgonderzoek in het ziekenhuis terecht kunnen. De studie wordt gecoördineerd door het UMCU, Utrecht, en uitgevoerd in het Rijnstate ziekenhuis in Arnhem, het Catharina ziekenhuis in Eindhoven en het Tweesteden ziekenhuis in Tilburg. De TURBO-studie is in april 2018 officieel van start gegaan, er zijn reeds 240 vrouwen geïnccludeerd. In totaal zullen er 600 vrouwen deelnemen aan het onderzoek. De eerste resultaten worden eind 2019 verwacht.

### 3.5 Literatuuronderzoek 'Verbeteren de prestaties van screeningsradiologen door training?'

Radiologen die in Nederland willen gaan werken als screeningsradioloog dienen geaccrediteerd te worden en moeten hiervoor een 8-daags inwerkprogramma afronden. Ook hierna dienen

screeningsradiologen minimaal 40 bij- en nascholingspunten te behalen om geaccrediteerd te blijven. Naast Nederland stellen veel landen dit soort accreditatie-eisen aan hun screeningsradiologen.

Over het algemeen wordt verondersteld dat training screeningsradiologen helpt om hun screeningsresultaten te verbeteren. Voor zover bekend is er echter geen literatuuronderzoek uitgevoerd om deze veronderstelling te bevestigen. Daarom is er systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd, met als doel de verschillende vormen van training voor screeningsradiologen te evalueren, om inzicht te krijgen of training inderdaad de screeningsresultaten verbetert en op wat voor manier deze eventuele verbeteringen worden gemeten.

Het literatuuronderzoek werd uitgevoerd met behulp van de PubMed-database. Artikelen werden geïnccludeerd als het onderzoek een training beschreef voor radiologen die mammogrammen beoordelen om hun screeningsresultaten te verbeteren. Tevens moest er minimaal één uitkomstmaat gerapporteerd zijn (bijvoorbeeld sensitiviteit of verwijscoëfficiënt). De kwaliteit van de onderzoeken werd bepaald met behulp van MERSQI (Medical Education Research Study Quality Instrument) (minimale score: 5 punten, maximale score: 18 punten).

Er zijn 2.199 artikelen gevonden, waarvan er 18 geïnccludeerd zijn. Hiervan lieten 17 onderzoeken een verbetering zien in de screeningsresultaten van de deelnemers voor minstens één uitkomstmaat, voor minimaal één trainingsactiviteit of één subgroep van deelnemers. Er werden twee meetmethoden gebruikt binnen de studies: de eventuele verbetering van screeningsresultaten werd gemeten aan de hand van resultaten uit de screeningspraktijk of werd gemeten met behulp van testsets (een set van geselecteerde mammogrammen met of zonder tumoren). Bij het gebruik van testsets waren de sensitiviteit en de specificiteit de meest gebruikte uitkomstmaten (gebruikt in 8 van de 11 onderzoeken). Bij resultaten uit de screeningspraktijk was het verwijscoëfficiënt de meest gebruikte uitkomstmaat (gebruikt in 6 van 7 onderzoeken). De onderzoeken waren over het algemeen matig van kwaliteit (MERSQI score: gemiddelde = 11,7, SD = 1,7). Dit kwam door kleine onderzoeksgroepen en door het gebrek aan controlegroepen.

Gebaseerd op dit literatuuronderzoek wordt geconcludeerd dat training radiologen helpt om hun screeningsresultaten te verbeteren, ondanks de matige kwaliteit van de onderzoeken. Er is behoefte aan onderzoeken met een sterker onderzoeksontwerp. In de toekomst zouden onderzoeken zich moeten richten op uitkomstmaten uit de screeningspraktijk en zouden ze een methode moeten zoeken om het effect van een training te isoleren. Als er toch voor gekozen wordt om testsets te gebruiken, dan zou ook gekeken moeten worden naar de correlatie tussen de uitkomstmaten met behulp van die testsets en de uitkomstmaten uit de screeningspraktijk.

## HOOFDSTUK 4 OPTIMALISEREN SCREENINGSTEST

### 4.1 Model observer studie

De conventionele fysische methodes om beeldkwaliteit te bepalen zijn zeer geschikt om de technische performance van beeldvormende systemen te bepalen, maar vanwege de steeds geavanceerdere beeldbewerkingstechnieken minder bruikbaar om een relatie te leggen tussen de uitkomst van fysische metingen en de diagnostische prestaties. Zogenaamde model observers – mathematische modellen voor de menselijke waarnemer – staan sterk in de belangstelling als middel om de diagnostische beeldkwaliteit te onderzoeken.

Het LRCB heeft in 2018 het onderzoek naar verschillende model observers vervolgd. Zo er is bekeken in hoeverre beelden onafhankelijk moeten zijn om juiste resultaten te verkrijgen voor de model observer. Dit is van belang omdat er in toekomstige kwaliteitsprocedures slechts één of een beperkt aantal fantomen beschikbaar zal zijn, waarmee de verkregen beelden afhankelijk zullen zijn. Uit de studie bleek dat de beslissingsvariabelen intern in de model observer wel afhankelijk zijn bij gebruik van een beperkte hoeveelheid achtergronden, maar dat de uiteindelijke uitkomst van de model observer hierdoor niet beïnvloed wordt (1).

In 2018 is er een manuscript verschenen waarin de verschillende implementaties van een model observer tussen verschillende sites werden vergeleken. Dit was een initiatief van professor Francis Verdun en professor Francois Bochud van de universiteit in Lausanne, Switzerland. Aan dit vergelijk werd door 13 onderzoeksgroepen deelgenomen, die model observers ontwikkelen voor diverse modaliteiten in de medische beeldvorming. Het LRCB was één van de deelnemende groepen. Hieruit bleek dat de door de verschillende groepen berekende uitkomst van de model observers grotendeels overeen kwam, maar dat de berekening van de betrouwbaarheidsintervallen grote variaties waargenomen werden (2). Standaardisatie van de methode van berekening is daarom gewenst.

#### Referentie:

- (1) Bouwman RW, Balta C, Dance DR, Young KC, Mackenzie A, Sechopoulos I, van Engen RE. Independent images: a need for phantom based image quality assessment using model observers? Proc. SPIE 10718, 107181N (6 July 2018).
- (2) Ba A, Abbey CK, Baek J, Han M, Bouwman RW, Balta C, Brankov J, Massanes F, Gifford HC, Hernandez-Giron I, Veldkamp WJH, Petrov D, Marshall N8, Samuelson FW, Zeng R, Solomon JB, Samei E, Timberg P, Förnvik H, Reiser I, Yu L, Gong H, Bochud FO. Inter-laboratory comparison of channelized hotelling observer computation. Med Phys. 2018 Jul;45(7):3019-3030.

### 4.2 Clinical Image quality assessment (CLUES)

Het LRCB en de afdeling Radiologie van het LUMC hebben een subsidie ontvangen uit het STW Open Technologieprogramma voor het project CLUES (Clinical Image Quality Assessment). CLUES richt zich op het ontwikkelen van modellen om beeldkwaliteit in relatie tot de klinische taak van de radioloog te beoordelen. Het project beschrijft de ontwikkeling van methoden die gebruik zullen maken van computermodellen van de menselijke waarnemer (model observers) in combinatie met zelf te ontwikkelen antropomorfe fantomen (fantomen die de anatomie van de borst op beeld nabootsen). In dit project werkt het LRCB nauw samen met het LUMC, AMC en het Radboudumc.

In 2018 zijn verschillende studies gedaan en gepubliceerd naar het gebruik van zowel de NPWE als de CHO model observer op beelden van een 3D geprint antropomorf fantoom en met goudstippen gesimuleerde microcalcificaties. De beschrijving van de constructie van een essentieel onderdeel van de methode met de NPWE model observer (het template) is gepubliceerd in het Journal of Medical Imaging (1). In de model observer studies zijn opnamen van het anthropomorfe fantoom gemaakt op twee typen mammografiesystemen, op twee typen beelden (bewerkt en onbewerkt) en twee groottes van het object (0.1 of 0.25 mm diameter) bij verschillende dosisniveaus. Deze beelden zijn zowel door beide model observers als menselijke waarnemers gescoord. Deze studies lieten zien dat de relatie tussen de menselijke score en model observer score robuust lijkt te zijn. Hierover zijn twee artikelen gepubliceerd (2, 3).

Er is een studie gedaan naar het optimaliseren van de kanalen, die gebruikt worden in de CHO model observer. Een juiste kanalenkeuze blijkt een betere correlatie tussen de resultaten van de model observer en de mens op te leveren. Hierover zal op het SPIE 2019 congres een presentatie worden gegeven (4).

De PhD student in het CLUES project heeft van april tot augustus stage gelopen bij Dr. Reiser van de universiteit van Chicago. Hier heeft de PhD student de eerste stappen gezet naar het gebruik van model observers in tomosynthese beelden. Hierbij is verkennend onderzocht in hoeverre de 3D informatie in gesimuleerde tomosynthese beelden door menselijke observers daadwerkelijk gebruikt wordt in detectie-experimenten. Resultaten van deze verkennende studie zijn geaccepteerd voor presentatie op het ECR 2019 congres (6) en het SPIE 2019 congres (5).

#### Referenties:

- (1) Balta C, Bouwman RW, Veldkamp WJH, Broeders MJM, Sechopoulos I, van Engen RE. Signal template generation from acquired images for model observer-based image quality analysis in mammography. J. of Medical Imaging, 5(3), 035503 (2018).
- (2) Balta C, Bouwman RW, Sechopoulos I, Broeders MJM, Karssemeijer N, van Engen RE, Veldkamp WJH. A model observer study using acquired mammographic images of an anthropomorphic breast phantom. Medical Physics 45(2), February 2018, 655-665.
- (3) Balta C, Bouwman RW, Sechopoulos I, Broeders MJM, Karssemeijer N, van Engen RE, Veldkamp WJH. Can a Channelized Hotelling Observer assess image quality in acquired mammographic images of an anthropomorphic breast phantom including image processing? Accepted by Medical Physics.
- (4) Balta C, Sechopoulos I, Bouwman RW, Broeders MJM, Karssemeijer N, van Engen RE, Veldkamp WJH. New difference of Gaussian channel-sets for the channelized Hotelling observer? Geaccepteerd voor presentatie op het SPIE congress 2019.
- (5) Balta C, Sechopoulos I, Veldkamp WJH, van Engen RE, Reiser IS. 2D single-slice versus 3D viewing of simulated tomosynthesis images of a small-scale breast tissue model. Geaccepteerd voor presentatie op het SPIE congress 2019.
- (6) Balta C, Sechopoulos I, van Engen RE, Broeders MJM, Veldkamp WHJ, Reiser IS. A new Fourier-based model observer for image quality evaluation in 2D slices of breast Tomosynthesis images, Geaccepteerd voor presentatie op het ECR congress 2019.

### 4.3 Tomosynthese

Het LRCB geeft leiding aan de ontwikkeling van een Europees protocol voor kwaliteitscontrole bij tomosynthese door 'EUREF'. In maart 2018 is een update van dit protocol op de EUREF website gepubliceerd (1) waarbij onder andere de referentiewaarden voor de patiëntdosis veranderd zijn in limietwaarden. Daarnaast zijn voor een aantal kwaliteitstesten referentiewaarden per systeem opgesteld, voor andere testen wordt de benodigde data verzameld om ook referentiewaarden te kunnen stellen. In 2018 is er intensief overleg geweest met de Europese Federatie van Medisch-Fysici organisaties (EFOMP) om samen te werken bij de verdere ontwikkeling van het tomosynthese kwaliteitsprotocol. Als resultaat hiervan is eind 2018 een procedure opgestart om een EFOMP werkgroep op te richten.

In de verdere ontwikkeling van het protocol zal de nieuwe dosimetrie voor de mammografie (§4.4) en het meten van beeldkwaliteit en met behulp van model observers (§4.1) als basis dienen.

Medewerkers van het LRCB zijn lid van een aantal 'task groups' en 'subcommittees' van de Amerikaanse medisch-fysici vereniging (AAPM). Hierin worden ontwikkelingen op het gebied van tomosynthese besproken en de ontwikkelingen in de kwaliteitsbewaking van tomosynthese apparatuur bediscussieerd.

#### Referenties:

- (1) van Engen RE, Bosmans H, Bouwman RW, Dance DR, Heid P, Lazzari B, Marshall N, Schopphoven S, Strudley C, Thijssen MAO, Young KC. Protocol for the Quality Control of the Physical and Technical Aspects of Digital Breast Tomosynthesis Systems, version 1.03. Beschikbaar op: [www.euref.org](http://www.euref.org).

### 4.4 Dosimetrie

In 2015 is uit twee publicaties, waarin gebruik is gemaakt van driedimensionale CT mammografie beelden, gebleken dat met het gangbare dosimetriemodel in de mammografie de dosis gemiddeld te hoog wordt ingeschat. Beide publicaties geven een gemiddelde overschatting van de dosis door het huidige model aan van circa 30%. Als reactie hierop is een gezamenlijke werkgroep van de Europese en Amerikaanse klinisch fysici vereniging (respectievelijk EFOMP en AAPM) opgericht om het dosimetriemodel aan te passen en om bijbehorende fantomen te ontwikkelen, die de belichtingsautomaat op eenzelfde manier stimuleren als een borst. De werkgroep bestaat uit een kleine kerngroep en een grotere 'scientific advisory board', waarin fabrikanten van mammografie apparatuur, fabrikanten van fantomen en geïnteresseerde fysici zitten. Vanuit het LRCB nemen twee fysici deel aan de kerngroep van de commissie.

Om tot een nieuw dosimetriemodel te komen is in 2018 veel voorbereidend werk gedaan. Het is belangrijk dat de locatie van het glandulaire weefsel in de borst in 3-dimensies bekend is. Daarom wordt een groot aantal 'breast CT' opnamen verzameld om de weefselverdeling in een groot aantal mamma te bestuderen en te modelleren. Daarnaast wordt de klierweefselverdeling van een zeer groot aantal 2D mammogrammen bepaald met software, die ook de densiteit van mamma's kan bepalen. Hiertoe is het densiteitsprogramma gevalideerd met speciaal ontwikkelde fantomen, hierover is een presentatie op het ECR 2019 congres geaccepteerd (4).

Ook is er een algoritme geëvalueerd die de 'breast CT' opnamen, die in een hangende positie worden gemaakt, elektronisch te comprimeren, zodat dezelfde configuratie verkregen wordt als bij een mammografie-opname. Monte Carlo simulaties op een groot aantal van deze beelden moet uiteindelijk de factoren opleveren, die in het nieuwe dosimetrie model gebruikt kunnen worden. Deze Monte Carlo simulaties zijn gevalideerd in een synchrotron met röntgenstraling van een enkele golflengte. Hierover is een artikel gepubliceerd (2). Daarnaast moeten de simulaties gevalideerd worden met röntgenspectra, zoals gebruikt in de mammografie (3). Om tot de uiteindelijke factoren voor de dosimetrie te kunnen komen zijn verschillende deelstudies gedaan, o.a. naar de benodigde voxelgrootte in de Monte Carlo simulaties (1).

Om een nieuw dosimetrie fantoom te ontwikkelen is informatie over de werking van de belichtingsautomaat van alle belangrijke fabrikanten verkregen. Met behulp hiervan en van informatie over de dichtheid van een groot aantal mammogrammen, is een eerste versie van een nieuw dosimetriefantoom ontwikkeld. Met dit fantoom zijn metingen gedaan op alle typen belichtingsautomaat, waarna de resultaten vergeleken zijn met patiëntdosimetrie. De resultaten zijn veelbelovend: na een kleine aanpassing lijkt het mogelijk te zijn om met een relatief simpel fantoom en een praktische meetmethode de patiëntdosis te voorspellen.

#### Referenties:

- (1) Fedon C, Rabin C, Caballo M, Diaz O, García E, Rodríguez-Ruiz A, González-Sprinberg GA, Sechopoulos I. Monte Carlo study on optimal breast voxel resolution for dosimetry estimates in digital breast tomosynthesis *Phys Med Biol*. 2018 Dec 19;64(1):015003. doi: 10.1088/1361-6560/aaf453.
- (2) Fedon C, Caballo M, Longo R, Trianni A, Sechopoulos I. Internal breast dosimetry in mammography: Experimental methods and Monte Carlo validation with a monoenergetic x-ray beam. *Med Phys*. 2018 Apr;45(4):1724-1737. doi: 10.1002/mp.12792.
- (3) Fedon C, Caballo M, Sechopoulos I. Internal breast dosimetry in mammography: Monte Carlo validation in homogeneous and anthropomorphic breast phantoms with a clinical mammography system. *Med Phys*. 2018 Jun 29. doi: 10.1002/mp.13069.
- (4) Fedon C, Hill M, Bosmans H, Dance DR, van Engen RE, Mäder U, Schopphoven S, Sechopoulos I. Validation of Volumetric breast density software using a 3D printed single-material breast phantom. Geaccepteerd voor presentatie op ECR 2019.

## 4.5 Visual Grading Analysis (VGA)

Voor een optimale diagnostische nauwkeurigheid is een goede beeldkwaliteit van de mammograaf een vereiste. Om dit te bewerkstelligen moet een nieuw type systeem goedgekeurd zijn voordat deze gebruikt mag worden in de Nederlandse screening. Deze zogenaamde typetest wordt uitgevoerd om te controleren of een type apparaat aan de LRCB eisen kan voldoen of dat (meerdere) aanpassingen noodzakelijk zijn. Een typetest bestaat uit twee onderdelen: een objectieve fysische evaluatie van het mammografie systeem en een subjectieve beoordeling van de beeldkwaliteit van een set mammogrammen door een panel experts. De experts geven hierbij van een reeks mammogrammen aan hoe goed de beeldkwaliteit is aan de hand van de weergave van structuren op de opnamen. Omdat de relatie tussen waargenomen subjectieve beeldkwaliteit (wat nu gemeten wordt) en de impact hiervan op de klinische prestatie (wat je zou willen meten) niet bekend is, kan dit onderdeel van de

typetest de klinische prestatie niet voorspellen. In 2016 is een studie gestart om een 'visual grading analysis' (VGA) test te ontwikkelen en te valideren die daadwerkelijk de klinische prestatie van digitale mammografie kan voorspellen. Bij de VGA geven radiologen een score voor een lijst van specifieke kenmerken van onderdelen van het beeld, bijvoorbeeld van microcalcificaties. De huidige VGA testen kunnen de klinische prestatie niet voorspellen, omdat bij de ontwikkeling de relatie tussen de geëvalueerde beeldkenmerken en de klinische prestatie niet is meegenomen. Bij het ontwikkelen van een nieuwe VGA test willen we dan ook de beeldkenmerken identificeren, die radiologen meenemen in hun klinische beslissing en daarmee gerelateerd zijn aan detectie.

Een PhD student werkt momenteel aan dit onderwerp. In dit traject wordt een serie mammogrammen gemaakt met verschillende versies van hetzelfde klinische beeld, waarvan de beeldkwaliteit is veranderd door beeldmanipulaties. Met de manipulaties worden problemen, zoals het maken van opnamen met (te) lage dosis en beeldbewerkingsproblemen gesimuleerd. Met hulp van de groep uit Guildford is aan een algoritme gewerkt waarmee beeldacquisitie en beeldbewerkingsproblemen gesimuleerd kunnen worden. Hierover zijn op het ECR 2018 en IWBI 2018 congres presentaties gegeven (1, 2) en zullen op het SPIE 2019 congres een tweetal presentaties gegeven worden (3, 4). Aan de hand van een serie gemanipuleerde mammogrammen zal met behulp van een aantal internationale radiologen een eerste uitgebreide set van relevante beeldkenmerken gemaakt worden, welke potentieel gerelateerd zijn aan de detectie van tumoren. In een later stadium zal in een observer studie bekeken worden welke kenmerken daadwerkelijk gerelateerd zijn aan detectie. Vanaf eind 2017 heeft de onderzoeker zich met hulp van de VGA experts van de groep in Malmö verdiept in interview- en VGA-analyse technieken. Op het LRCB zijn verkennende interviews gehouden met radiologen die aan de hand van de set gemanipuleerde mammogrammen feedback gaven over de gevolgde methodiek en de toegepaste beeldmanipulaties.

#### Referenties:

- (1) Boita J, Mackenzie A, van Engen RE, Broeders MJM, Sechopoulos I. Development of algorithms to degrade the image quality of mammograms for lesion detectability studies. Presentatie ECR 2018.
- (2) Boita J, Mackenzie A; Sechopoulos I. Breast phantom validation of a mammographic image modification method. Presentatie IWBI 2018.
- (3) Boita J, Mackenzie A, Sechopoulos I. Validation of a method to simulate the acquisition of mammographic images with different techniques. Presentatie SPIE congress 2019.
- (4) Mackenzie A, Dunn HL, Boita J, Dance DR, Young KC. A method to modify mammography images to appear as if acquired using different radiographic factors. Presentatie SPIE congress 2019.



## HOOFDSTUK 5 VERWACHTE ONDERZOEKSPROJECTEN

### 5.1 Implementatie tomosynthese

Digitale tomosynthese is een röntgentechniek waarmee een driedimensionaal beeld van de borst beschikbaar komt. Bij tomosynthese worden meerdere opnamen van de borst gemaakt. Van een gemiddelde borst, 5 tot 6 cm dik, worden 50 tot 60 opnamen met een lage stralingsdosis gemaakt, elk van ongeveer 1 mm dik. Deze opnamen komen samen in een driedimensionaal beeld waardoor structuren niet overlappen en de screeningsradioloog meer informatie over een mogelijke afwijking heeft. De afgelopen jaren hebben studies laten zien dat tomosynthese vergeleken met mammografie een hogere detectie van borstkanker geeft (1).

LRCB zet zich in voor een onderzoeksproject dat zal vaststellen 1) wat het effect van tomosynthese is op het verwijscijfer in het Nederlandse bevolkingsonderzoek en 2) wat de optimale leesstrategie zou zijn om de tomosynthese beelden in de screening te beoordelen. Hiervoor is het plan om bij 13.200 vrouwen in twee screeningsronden, naast het digitale mammogram, een tomosynthese uit te voeren. Barrières voor de acceptatie van deze nieuwe screeningstechniek door vrouwen, screeningslaboranten en screeningsradiologen zouden hierbij in kaart gebracht worden met vragenlijsten. Verder is het plan om voor tomosynthese de beste van vier leesstrategieën te selecteren om de hogere werkdruk zo veel mogelijk te verminderen/voorkomen. Ook de kosteneffectiviteit van screening met tomosynthese met de meest optimale leesstrategie zou geëvalueerd worden. Daarnaast zouden ook onvoorziene uitdagingen tijdens de implementatie gedocumenteerd worden (bijvoorbeeld van organisatorische aard). De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport kan, gebruikmakend van resultaten uit dit project en eventueel na advies van de Gezondheidsraad, besluiten om tomosynthese te implementeren.

#### Referenties:

- (1) Marinovich ML, Hunter KE, Macaskill P, Houssami N. Breast Cancer Screening Using Tomosynthesis or Mammography: A Meta-analysis of Cancer Detection and Recall. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(9):942-949.

### 5.2 Verwijzing 'op maat'

Sinds de start van het bevolkingsonderzoek worden veel meer vrouwen met borstkanker in een vroeg stadium, met daarmee een betere prognose, gevonden. Bij de toegenomen detectie rijst de vraag in hoeverre dit bijdraagt aan een afname van vroegtijdig overlijden en/of een toename van overdiagnose (gedetecteerde borstkanker waarvan een vrouw in haar leven nooit klachten zou hebben gehad) (1). Uit eerder onderzoek blijkt dat de prognose voor tumoren met ongunstige kenmerken beter was wanneer de diagnose plaatsvindt wanneer de tumor kleiner dan 2 cm is (2). Aan de andere kant zijn tumoren gedetecteerd in de screening vaker laag-risico vergeleken met intervalekanker, wat op een grotere kans op overdiagnose kan wijzen (3). Op dit moment kan nog niet worden vastgesteld tot welk van deze groepen een borstkanker behoort en welke afwijkingen op het screeningsmammogram daarbij horen. Dit betekent dat alle vrouwen waarbij op het screeningsmammogram een afwijking wordt gezien, verwezen worden naar het ziekenhuis. Als er borstkanker wordt gevonden, wordt de vrouw in principe behandeld.

In 2019 start een onderzoeksproject, gefinancierd door KWF, waarin de eerste stap gezet zal worden om in borstkankerpatiënten te bepalen of computeralgoritmes in staat zijn om mammografische kenmerken te identificeren die gerelateerd zijn aan ‘inactieve’ of juist agressievere vormen van borstkanker. Als deze kenmerken ook in andere datasets gevalideerd zijn, is de verwachting dat de computerprogramma’s screeningsradiologen kunnen ondersteunen in het tijdig en gericht verwijzen van de juiste afwijkingen. Vrouwen met afwijkingen die samenhangen met een minder agressieve tumor hoeven nog niet te worden verwezen, terwijl fatale tumoren door tijdige verwijzing eerder kunnen worden ontdekt. Dit zal leiden enerzijds tot het terugdringen van overdiagnose en overbehandeling, anderzijds tot een vroegere diagnose en adequate behandeling van levensbedreigende tumoren. Voor dit onderzoek zijn series digitale mammogrammen beschikbaar van 2.100 vrouwen waar borstkanker is vastgesteld (bij screening of tussen screeningsrondes in). Op basis van deze mammogrammen worden computeralgoritmes ontwikkeld voor het identificeren van vroege mammografische kenmerken van een invasieve tumor. Wanneer een vrouw een voorgaand mammogram heeft, kan de groeisnelheid worden berekend. De mammografische kenmerken worden gecorreleerd aan kenmerken van tumoren die opgevraagd worden bij PALGA en de Nederlandse Kankerregistratie en subtype van borstkanker. Ook wordt in kaart gebracht of en wanneer patiënten met bepaalde kenmerken een uitzaaiing of terugkeer van ziekte krijgen. De resultaten van dit project zijn de basis om uiteindelijk te komen tot veel meer gerichte screening en verwijzing.

#### Referenties:

- (1) de Gelder, R., Fracheboud, J., Heijnsdijk, E. A., den Heeten, G., Verbeek, A. L., Broeders, M. J., Draisma, G., and de Koning, H. J. (2011) Digital mammography screening: weighing reduced mortality against increased overdiagnosis. *Prev Med*53, 134-140
- (2) Lannin, D. R., and Wang, S. (2017) Are Small Breast Cancers Good because They Are Small or Small because They Are Good? *The New England journal of medicine*376, 2286-2291
- (3) Drukker, C. A., Schmidt, M. K., Rutgers, E. J., Cardoso, F., Kerlikowske, K., Esserman, L. J., van Leeuwen, F. E., Pijnappel, R. M., Slaets, L., Bogaerts, J., and Van't Veer, L. J. (2014) Mammographic screening detects low-risk tumor biology breast cancers. *Breast cancer research and treatment*144, 103-111

### 5.3 Het SmartCurve compressiesysteem

Naast het standaard compressiesysteem waarmee de borst wordt aangedrukt tijdens het maken van een mammogram wordt sinds kort ook het ‘SmartCurve’ compressiesysteem meegeleverd met de Hologic mammograaf. Deze mammografen worden vanaf mei 2018 geplaatst in de screeningseenheden voor het bevolkingsonderzoek borstkanker. Volgens de firma Hologic is het SmartCurve compressiesysteem compatibel met de screeningspraktijk en ervaren vrouwen de mammografie als minder oncomfortabel met dit systeem. Dit is onderbouwd door eigen onderzoek van de firma Hologic (1) waar een beperkt aantal vrouwen aan heeft deelgenomen (n=68). Het onderzoek is uitgevoerd zowel in de screening als in de ziekenhuissetting, waardoor ook diagnostische opnamen zijn geïnccludeerd. Verder is in dit onderzoek één van de twee versies van het SmartCurve compressiesysteem gebruikt (met de ‘kleine’ compressieplaat van 18 cm x 24 cm).

Het LRCB heeft in samenwerking met de screeningsorganisaties een voorstel geschreven voor onderzoek naar het SmartCurve systeem en ingediend bij het ministerie van VWS voor een vergunning.

In dit onderzoeksproject is het de bedoeling dat er in een groep van 1.250 vrouwen naast de vier standaardopnamen van het screeningsonderzoek een extra opname gemaakt zal worden met het SmartCurve compressiesysteem (MLO of CC van de linker of rechter borst). De doelstelling van het onderzoeksproject is om de pijnbeleving bij de cliënt, de kwaliteit van de opname en de stralingsdosis bij gebruik van het SmartCurve compressiesysteem te vergelijken met het gebruik van het standaard compressiesysteem. De kwaliteit van de opnamen en de stralingsdosis vallen binnen de typekeuring, welke bepaalt of het SmartCurve compressiesysteem in de Nederlandse screening gebruikt mag worden. Indien op basis van de typekeuring het compressiesysteem gebruikt mag worden in de Nederlandse screening, zal op basis van de uitkomsten ten aanzien van pijnbeleving een advies worden opgesteld voor het RIVM – Centrum voor Bevolkingsonderzoek en de screeningsorganisaties. Hierin zal beargumenteerd worden welk compressiesysteem het beste gebruikt kan worden in het landelijk bevolkingsonderzoek op borstkanker. Daarbij zal aanvullend op de typekeuring ook de pijnbeleving van beide systemen meegewogen.

Referentie:

(1) Smith A. Improving Patient Comfort in Mammography. Hologic WP-00119 Rev 003, 2017

## 5.4 Digitale optimalisatiestudie

Het verwijscijfer in het Nederlandse bevolkingsonderzoek borstkanker is met 2,5% nog steeds één van de laagste verwijscijfers wereldwijd. In de eerste periode na de start van het programma was het aantal verwijzingen nog lager, namelijk 1,0%-1,6%. Het bleek dat met die verwijscijfers sommige screeningsuitkomsten, specifiek het detectiecijfer, niet voldeden aan de verwachtingen. Om het effect te schatten van veranderingen in het verwijscijfer op andere screeningsuitkomsten werd daarom in 2005 een studie uitgevoerd waarbij analoge mammogrammen van intervalkankers en screeningscarcinomen opnieuw werden beoordeeld door 15 radiologen, waarbij zij geen voorkennis hadden van de uitkomst (1). Hieruit bleek dat vroege detectie verbeterd kon worden wanneer de drempel om te verwijzen werd verlaagd en het verwijscijfer dus zou toenemen. Tegelijkertijd werd ook duidelijk dat er wel een bovengrens was: een verwijscijfer van boven de 4% zou resulteren in een buitensporige toename in het aantal foutpositieve uitslagen. In de periode na deze studie steeg het aantal verwijzingen in het Nederlandse bevolkingsonderzoek borstkanker, wat gepaard ging met een hoger detectiecijfer. Sindsdien is er echter veel veranderd in het screeningsprogramma, zoals de overgang van analoge naar digitale mammografie.

Vanwege deze veranderingen, maar ook omdat het optimale verwijscijfer regelmatig onderwerp van gesprek is, wil het LRCB een nieuwe 'optimalisatiestudie' uitvoeren. Het doel van dit onderzoeksproject is om het optimale verwijscijfer voor het Nederlandse digitale borstkankerscreeningsprogramma te bepalen op basis van de balans tussen kankerdetectie en verwijscijfer. Een belangrijk verschil met de eerdere studie is dat dit een prospectieve studie betreft, waarbij 20 screeningsradiologen gevraagd zullen worden om tijdens hun standaard leessessies bij 2000 mammogrammen een score toe te kennen in het kader van deze studie. De vraag zou gesteld kunnen worden waarom deze studie nog uitgevoerd wordt, terwijl er ook naar digitale tomosynthese wordt gekeken. Door het optimale verwijscijfer met digitale mammografie echter nu vast te stellen, beschikken we over een goed vergelijkingspunt bij de mogelijke introductie van tomosynthese.

Referentie:

- (1) Otten JD, Karssemeijer N, Hendriks JH, Groenewoud JH, Fracheboud J, Verbeek AL, de Koning HJ, Holland R. Effect of Recall Rate on Earlier Screen Detection of Breast Cancers Based on the Dutch Performance Indicators. *J Natl Cancer Inst.* 2005. 97(10): 748-754.

## HOOFDSTUK 6 PUBLICATIES

Hieronder staat een selectie van wetenschappelijke publicaties door Nederlandse onderzoekers die betrekking hebben op het bevolkingsonderzoek op borstkanker, gepubliceerd in 2018 of 2017. De vetgedrukte namen zijn medewerkers van het LRCB.

### 2018

Aarts A, Duffy SW, Geurts S, Vulkan DP, Otten J, Hsu CY, Chen T, Verbeek A, **Broeders M**. Test sensitivity of mammography and mean sojourn time over 40 years of breast cancer screening in Nijmegen (The Netherlands). *J Med Screen*. 2018 Dec [Epub ahead of print]

**Balta C, Bouwman RW, Sechopoulos I, Broeders MJM**, Karssemeijer N, **van Engen RE**, Veldkamp WJH. A model observer study using acquired mammographic images of an anthropomorphic breast phantom. *Med Phys*. 2018 Feb;45(2):655-665.

Breast Imaging. *Insights Imaging*. 2018 Aug;9(4):449-461.

**Broeders MJM**, Allgood P, Duffy SW, Hofvind S, Nagtegaal ID, Paci E, Moss SM, Bucchi L. The impact of mammography screening programmes on incidence of advanced breast cancer in Europe: a literature review. *BMC Cancer*. 2018 Sep 3;18(1):860.

Caballo M, Boone JM, Mann R, **Sechopoulos I**. An unsupervised automatic segmentation algorithm for breast tissue classification of dedicated breast computed tomography images. *Med Phys*. 2018 Jun;45(6):2542-2559.

Caballo M, Fedon C, Brombal L, Mann R, Longo R, **Sechopoulos I**. Development of 3D patient-based super-resolution digital breast phantoms using machine learning. *Phys Med Biol*. 2018 Nov 12;63(22):225017.

Caballo M, Mann R, **Sechopoulos I**. Patient-based 4D digital breast phantom for perfusion contrast-enhanced breast CT imaging. *Med Phys*. 2018 Oct;45(10):4448-4460. Epub 2018 Sep 19.

Coolen AMP, Lameijer JRC, Voogd AC, Louwman MWJ, Strobbe LJ, Tjan-Heijnen VCG, **Duijm LEM**. Characteristics of screen-detected cancers following concordant or discordant recalls at blinded double reading in biennial digital screening mammography. *Eur Radiol*. 2019 Jan;29(1):337-344.

Coolen AMP, Lameijer JRC, Voogd AC, Strobbe LJ, Louwman MWJ, Tjan-Heijnen VCG, **Duijm LEM**. Incorporation of the technologist's opinion for arbitration of discrepant assessments among radiologists at screening mammography. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Aug;171(1):143-149.

Coolen AMP, Voogd AC, Strobbe LJ, Louwman MWJ, Tjan-Heijnen VCG, **Duijm LEM**. Impact of the second reader on screening outcome at blinded double reading of digital screening mammograms. *Br J Cancer*. 2018 Aug;119(4):503-507.

de Lange SV, Bakker MF, Monninkhof EM, Peeters PHM, de Koekkoek-Doll PK, Mann RM, Rutten MJCM, Bisschops RHC, Veltman J, Duvivier KM, Lobbes MBI, de Koning HJ, Karssemeijer N, **Pijnappel RM**, Veldhuis WB, van Gils CH. Reasons for (non)participation in supplemental population-based MRI breast screening for women with extremely dense breasts. *Clin Radiol*. 2018 Aug;73(8):759.e1-759.e9.

de Munck L, Fracheboud J, de Bock GH, den Heeten GJ, Siesling S, **Broeders MJM**. Is the incidence of advanced-stage breast cancer affected by whether women attend a steady-state screening program? *Int J Cancer*. 2018 Aug 15;143(4):842-850.

Evans A, Trimboli RM, Athanasiou A, Balleyguier C, Baltzer PA, Bick U, Camps Herrero J, Clauser P, Colin C, Cornford E, Fallenberg EM, Fuchsjaeger MH, Gilbert FJ, Helbich TH, Kinkel K, Heywang-Köbrunner SH, Kuhl CK, Mann RM, Martincich L, Panizza P, Pediconi F, **Pijnappel RM**, Pinker K, Zackrisson S, Forrai G, Sardanelli F; European Society of Breast Imaging (EUSOBI) , with language review by Europa Donna–The European Breast Cancer Coalition. Breast ultrasound: Recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of

Fedon C, Caballo M, **Sechopoulos I**. Internal breast dosimetry in mammography: Monte Carlo validation in homogeneous and anthropomorphic breast phantoms with a clinical mammography system. *Med Phys*. 2018 Jun 29. [Epub ahead of print]

Fedon C, Rabin C, Caballo M, Diaz O, García E, Rodriguez-Ruiz A, Gonzalez-Sprinberg GA, **Sechopoulos I**. Monte Carlo study on optimal breast voxel resolution for dosimetry estimates in digital breast tomosynthesis. *Phys Med Biol*. 2018 Nov 27. [Epub ahead of print]

Kim YJ, **Sechopoulos I**, Newell MS, Ho CP, Holbrook AI, Fleming M, Hamlin MB, Handa P, Braykov N, D'Orsi CJ. Comparison of two-view digital breast tomosynthesis to three-view digital mammography in a simulated screening setting. *Acta Radiol*. 2018 Dec 10:284185118815315. [Epub ahead of print]

Koleva-Kolarova RG, Daszczuk AM, de Jonge C, Abu Hantash MK, Zhan ZZ, Postema EJ, Feenstra TL, **Pijnappel RM**, Greuter MJW, de Bock GH. A modelling study to evaluate the costs and effects of lowering the starting age of population breast cancer screening. *Maturitas*. 2018 Mar;109:81-88.

Lameijer JR, Coolen AM, Nederend J, Voogd AC, Tjan-Heijnen VC, **Duijm LE**. Frequency and characteristics of additionally detected ipsilateral breast lesions following recall at screening mammography. *Breast*. 2018 Aug 28;42:94-101.

Lameijer JRC, Coolen AM, Voogd AC, Strobbe LJ, Louwman MWJ, Venderink D, Tjan-Heijnen VC, **Duijm LEM**. Frequency and characteristics of contralateral breast abnormalities following recall at screening mammography. *Eur Radiol*. 2018 Oct;28(10):4205-4214.

Menezes GL, Winter-Warnars GA, Koekenbier EL, Groen EJ, Verkooijen HM, **Pijnappel RM**. Simplifying Breast Imaging Reporting and Data System classification of mammograms with pure suspicious calcifications. *J Med Screen*. 2018 Jun;25(2):82-87.

Menezes GLG, **Pijnappel RM**, Meeuwis C, Bisschops R, Veltman J, Lavin PT, van de Vijver MJ, Mann RM. Downgrading of Breast Masses Suspicious for Cancer by Using Optoacoustic Breast Imaging. *Radiology*. 2018 Aug;288(2):355-365.

Plevritis SK, Munoz D, Kurian AW, Stout NK, Alagoz O, Near AM, Lee SJ, van den Broek JJ, Huang X, Schechter CB, Sprague BL, Song J, de Koning HJ, Trentham-Dietz A, van Ravesteyn NT, Gangnon R, Chandler Y, Li Y, Xu C, Ergun MA, Huang H, Berry DA, Mandelblatt JS. Association of Screening and Treatment With Breast Cancer Mortality by Molecular Subtype in US Women, 2000-2012. *JAMA*. 2018 Jan 9;319(2):154-164.

Priaulx J, Csanádi M, de Koning HJ, McKee M. A choice experiment to identify the most important elements of a successful cancer screening program according to those who research and manage such programs. *Int J Health Plann Manage*. 2018 Oct 31.

Priaulx J, de Koning HJ, de Kok IMCM, Széles G, McKee M. Identifying the barriers to effective breast, cervical and colorectal cancer screening in thirty one European countries using the Barriers to Effective Screening Tool (BEST). *Health Policy*. 2018 Nov;122(11):1190-1197.

Rainey L, **van der Waal D**, Donnelly LS, Evans DG, Wengström Y, **Broeders M**. Women's decision-making regarding risk-stratified breast cancer screening and prevention from the perspective of international healthcare professionals. *PLoS One*. 2018 Jun 1;13(6):e0197772.

Rainey L, **van der Waal D**, Jervaeus A, Wengström Y, Evans DG, Donnelly LS, **Broeders MJM**. Are we ready for the challenge of implementing risk-based breast cancer screening and primary prevention? *Breast*. 2018 Jun;39:24-32.

Rainey L, **van der Waal D**, Wengström Y, Jervaeus A, **Broeders MJM**. Women's perceptions of the adoption of personalised risk-based breast cancer screening and primary prevention: a systematic review. *Acta Oncol*. 2018 Oct;57(10):1275-1283.

Rodriguez-Ruiz A, Gubern-Merida A, Imhof-Tas M, Lardenoije S, Wanders AJT, Andersson I, Zackrisson S, Lång K, Dustler M, Karssemeijer N, Mann RM, **Sechopoulos I**. One-view digital breast tomosynthesis as a stand-alone modality for breast cancer detection: do we need more? *Eur Radiol*. 2018 May;28(5):1938-1948.

Rodríguez-Ruiz A, Krupinski E, Mordang JJ, Schilling K, Heywang-Köbrunner SH, **Sechopoulos I**, Mann RM. Detection of Breast Cancer with Mammography: Effect of an Artificial Intelligence Support System. *Radiology*. 2018 Nov 20:181371. [Epub ahead of print]

Rodriguez-Ruiz A, Lardenoije S, Wanders AJT, **Sechopoulos I**, Mann RM. Comparison of breast cancer detection and depiction between planar and rotating synthetic mammography generated from breast tomosynthesis. *Eur J Radiol*. 2018 Nov;108:78-83.

Rodriguez-Ruiz A, Teuwen J, Vreemann S, **Bouwman RW**, **van Engen RE**, Karssemeijer N, Mann RM, Gubern-Merida A, **Sechopoulos I**. New reconstruction algorithm for digital breast tomosynthesis: better image quality for humans and computers. *Acta Radiol*. 2018 Sep;59(9):1051-1059.

Sankatsing VDV, Fracheboud J, de Munck L, **Broeders MJM**, van Ravesteyn NT, Heijnsdijk EAM, Verbeek ALM, Otten JDM, **Pijnappel RM**, Siesling S, de Koning HJ; National Evaluation Team for Breast cancer screening, NETB. Detection and interval cancer rates during the transition from screen-film to digital mammography in population-based screening. *BMC Cancer*. 2018 Mar 5;18(1):256.

Sarno A, Mettivier G, Di Lillo F, Bliznakova K, **Sechopoulos I**, Russo P. Homogeneous vs. patient specific breast models for Monte Carlo evaluation of mean glandular dose in mammography. *Phys Med*. 2018 Jul;51:56-63.

Sarno A, Mettivier G, Tucciariello RM, Bliznakova K, Boone JM, **Sechopoulos I**, Di Lillo F, Russo P. Monte Carlo evaluation of glandular dose in cone-beam X-ray computed tomography dedicated to the breast: Homogeneous and heterogeneous breast models. *Phys Med*. 2018 Jul;51:99-107.

**Sechopoulos I**, Rogers DWO, Bazalova-Carter M, Bolch WE, Heath EC, McNitt-Gray MF, Sempau J, Williamson JF. RECORDS: improved Reporting of montE Carlo RaDIation transport Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Jul 15;101(4):792-793

Sivaram S, Majumdar G, Perin D, Nessa A, **Broeders M**, Lyng E, Saraiya M, Segnan N, Sankaranarayanan R, Rajaraman P, Trimble E, Taplin S, Rath GK, Mehrotra R. Population-based cancer screening programmes in low-income and middle-income countries: regional consultation of the International Cancer Screening Network in India. *Lancet Oncol*. 2018 Feb;19(2):e113-e122.

Turnbull E, Priaux J, van Ravesteyn NT, Heinävaara S, Siljander I, Senore C, Segnan N, Vokó Z, Hagymásy J, Jarm K, Veerus P, de Koning HJ, McKee M. A health systems approach to identifying barriers to breast cancer screening programmes. Methodology and application in six European countries. *Health Policy*. 2018 Nov;122(11):1198-1205.

van Bommel R, Lameijer JRC, Voogd AC, Nederend J, Louwman MWJ, Setz-Pels W, Strobbe LJ, Tjan-Heijnen VCG, **Duijm LE**. Tumour characteristics of bilateral screen-detected cancers and bilateral interval cancers in women participating at biennial screening mammography. *Eur J Radiol*. 2018 Nov;108:215-221.

van Bommel RMG, Voogd AC, Nederend J, Setz-Pels W, Louwman MWJ, Strobbe LJ, Venderink D, Tjan-Heijnen VCG, **Duijm LEM**. Incidence and tumour characteristics of bilateral and unilateral interval breast cancers at screening mammography. *Breast*. 2018 Apr;38:101-106.

van den Broek JJ, van Ravesteyn NT, Heijnsdijk EA, de Koning HJ. Simulating the Impact of Risk-Based Screening and Treatment on Breast Cancer Outcomes with MISCAN-Fadia. *Med Decis Making*. 2018 Apr;38(1\_suppl):54S-65S.

van den Broek JJ, van Ravesteyn NT, Mandelblatt JS, Huang H, Ergun MA, Burnside ES, Xu C, Li Y, Alagoz O, Lee SJ, Stout NK, Song J, Trentham-Dietz A, Plevritis SK, Moss SM, de Koning HJ. Comparing CISNET Breast Cancer Incidence and Mortality Predictions to Observed Clinical Trial Results of Mammography Screening from Ages 40 to 49. *Med Decis Making*. 2018 Apr;38(1\_suppl):140S-150S.

**van der Waal D**, Verbeek ALM, **Broeders MJM**. Breast density and breast cancer-specific survival by detection mode. *BMC Cancer*. 2018 Apr 5;18(1):386.

van Maaren MC, Lagendijk M, Tilanus-Linthorst MMA, de Munck L, **Pijnappel RM**, Schmidt MK, Wesseling J, Koppert LB, Siesling S. Breast cancer-related deaths according to grade in ductal carcinoma in situ: A Dutch population-based study on patients diagnosed between 1999 and 2012. *Eur J Cancer*. 2018 Sep;101:134-142.

van Zelst JCM, Tan T, Clauser P, Domingo A, Dorrius MD, Drieling D, Golatta M, Gras F, de Jong M, **Pijnappel R**, Rutten MJCM, Karssemeijer N, Mann RM. Dedicated computer-aided detection software for automated 3D breast ultrasound; an efficient tool for the radiologist in supplemental screening of women with dense breasts. *Eur Radiol*. 2018 Jul;28(7):2996-3006.

van Zelst JCM, Vreemann S, Witt HJ, Gubern-Merida A, Dorrius MD, Duvivier K, Lardenoije-Broker S, Lobbes MBI, Loo C, Veldhuis W, Veltman J, Drieling D, Karssemeijer N, Mann RM. Multireader Study on the Diagnostic Accuracy of Ultrafast Breast Magnetic Resonance Imaging for Breast Cancer Screening. *Invest Radiol*. 2018 Oct;53(10):579-586.  
29944483.



## 2017

Agasthya GA, D'Orsi E, Kim YJ, Handa P, Ho CP, D'Orsi CJ, **Sechopoulos I**. Can Breast Compression Be Reduced in Digital Mammography and Breast Tomosynthesis? *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Nov;209(5):W322-W332. Epub 2017 Sep 20.

**Balta C, Bouwman RW, Sechopoulos I, Broeders MJM**, Karssemeijer N, van Engen RE, Veldkamp WJH, Kupinski MA, Nishikawa RM (ed). Signal template generation from acquired images for the non-prewhitening model observer with eye-filter. *Medical Imaging 2017: Image Perception, Observer Performance, and Technology Assessment*, 10136-21.

Bastos J, Rodrigues V, **Paap E, Broeders M**, Pina M, Cruz D, Carrito B, António Silva M. Breast cancer screening effectiveness in Portugal central Region. *Eur J Cancer Prev*. 2017 Sep;26 Joining forces for better cancer registration in Europe:S204-S207.

**Bouwman RW**, Binst J, Dance DR, Young KC, **Broeders MJM**, den Heeten GJ, Veldkamp WJ, Bosmans H, **van Engen RE**. Simulating local dense areas using PMMA to assess automatic exposure control in digital mammography. *Radiat Prot Dosimetry*. 2016;169(1-4):143-50.

**Bouwman RW**, Goffi M, van Engen RE, **Broeders MJM**, Dance DR, Young KC, Veldkamp WJH. Can the channelized Hotelling observer including aspects of the human visual system predict human observer performance in mammography? *Physica Medica* 33 (2017) 95-105.

**Bouwman RW**, Goffi M, **van Engen RE, Broeders MJM**, Dance DR, Young KC, Veldkamp WJH. Can the channelized Hotelling observer including aspects of the human visual system predict human observer performance in mammography? *Phys Med*. 2016 Dec.

**Bouwman RW**, Mackenzie A, **van Engen RE, Broeders MJM**, Young KC, Dance DR, den Heeten GJ, Veldkamp WJH. Towards image quality assessment in mammography using model observers: detection of a calcification like object. *Medical Physics* 44 (11), November 2017, 5726-5739

**Bouwman RW**, Mackenzie A, **van Engen RE, Broeders MJM**, Young KC, Dance DR, den Heeten GJ, Veldkamp WJH. Toward image quality assessment in mammography using model observers: Detection of a calcification-like object. *Med Phys*. 2017 Nov;44(11):5726-5739.

**Bouwman RW, van Engen RE, Broeders MJM**, den Heeten GJ, Dance DR, Young KC, Veldkamp WJH. Can the non-pre-whitening model observer, including aspects of the human visual system, predict human observer performance in mammography? *Phys Med*. 2016;32:1559-69.

de Munck L, de Bock GH, Otter R, Reiding D, **Broeders MJ**, Willemsse PH, Siesling S. Digital vs screen-film mammography in population-based breast cancer screening: performance indicators and tumour characteristics of screen-detected and interval cancers. *Br J Cancer*. 2016 Aug 23;115(5):517-24.

Elshof LE, Schaapveld M, Rutgers EJ, Schmidt MK, de Munck L, van Leeuwen FE, **Wesseling J**. The method of detection of ductal carcinoma in situ has no therapeutic implications: results of a population-based cohort study. *Breast Cancer Res*. 2017 Mar 9;19(1):26.

Gray E, Donten A, Karssemeijer N, van Gils C, Evans DG, Astley S, Payne K. Evaluation of a Stratified National Breast Screening Program in the United Kingdom: An Early Model-Based Cost-Effectiveness Analysis. *Value Health*. 2017 Sep;20(8):1100-1109.

Heid P, Noel A, **van Engen RE**. Contrôle qualité en tomosynthèse : état des lieux. Breast tomosynthesis: Current state of quality control. *Imagerie de la Femme* (2016) 26, 181-183.

Holland K, Gubern-Mérida A, Mann RM, Karssemeijer N. Optimization of volumetric breast density estimation in digital mammograms. *Phys Med Biol*. 2017 May 7;62(9):3779-3797.

Holland K, **Sechopoulos I**, Mann RM, den Heeten GJ, van Gils CH, Karssemeijer N. Influence of breast compression pressure on the performance of population-based mammography screening. *Breast Cancer Res*. 2017 Nov 28;19(1):126.

Holland K, van Gils CH, Mann RM, Karssemeijer N. Quantification of masking risk in screening mammography with volumetric breast density maps. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Apr;162(3):541-548.

Holland K, van Zelst J, den Heeten GJ, Imhof-Tas M, Mann RM, van Gils CH, Karssemeijer N. Consistency of breast density categories in serial screening mammograms: A comparison between automated and human assessment. *Breast*. 2016;29:49-54.

Hooiveld M, **Paap E**. Verwijzingen bij klachten van de borst. *Huisarts & Wetenschap*. 2016;59(10):454.

Hubbard RA, Ripping TM, Chubak J, **Broeders MJ**, Miglioretti DL. Statistical Methods for Estimating the Cumulative Risk of Screening Mammography Outcomes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016 Mar;25(3):513-20.

Kooi T, Litjens G, van Ginneken B, Gubern-Mérida A, Sánchez CI, Mann R, den Heeten A, Karssemeijer N. Large scale deep learning for computer aided detection of mammographic lesions. *Med Image Anal*. 2017 Jan;35:303-312.

Lalji UC, Houben IP, Prevos R, Gommers S, van Goethem M, Vanwetswinkel S, **Pijnappel R**, Steeman R, Frotscher C, Mok W, Nelemans P, Smidt ML, Beets-Tan RG, Wildberger JE, Lobbes MB. Contrast-enhanced spectral mammography in recalls from the Dutch breast cancer screening program: validation of results in a large multireader, multicase study. *Eur Radiol*. 2016;26(12):4371-4379.

Luiten JD, Voogd AC, Luiten EJT, **Duijm LEM**. Trends in incidence and tumour grade in screen-detected ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Nov;166(1):307-314.

Mordang JJ, Gubern-Mérida A, Bria A, Tortorella F, den Heeten G, Karssemeijer N. Improving computer-aided detection assistance in breast cancer screening by removal of obviously false-positive findings. *Med Phys*. 2017 Apr;44(4):1390-1401.

Otten JD, van Schoor G, Peer PG, den Heeten GJ, Holland R, **Broeders MJ**, Verbeek AL. Growth rate of invasive ductal carcinomas from a screened 50-74-year-old population. *J Med Screen*. 2017 Jan 1:969141316687791.

**Paap E**, Witjes M, **van Landsveld-Verhoeven C**, **Pijnappel RM**, Maas AH, **Broeders MJ**. Mammography in females with an implanted medical device: impact on image quality, pain and anxiety. *Br J Radiol*. 2016 Oct;89(1066):20160142.

Phi XA, Houssami N, Hooning MJ, Riedl CC, Leach MO, Sardanelli F, Warner E, Trop I, Saadatmand S, Tilanus-Linthorst MMA, Helbich TH, van den Heuvel ER, de Koning HJ, Obdeijn IM, de Bock GH.

Accuracy of screening women at familial risk of breast cancer without a known gene mutation: Individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2017 Nov;85:31-38. Review.

Ripping TM, Hubbard RA, Otten JD, den Heeten GJ, Verbeek AL, **Broeders MJ**. Towards personalized screening: Cumulative risk of breast cancer screening outcomes in women with and without a first-degree relative with a history of breast cancer. *Int J Cancer*. 2016;138(7):1619-25.

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 Oct 1;109(10). Review.

Ripping TM, van der Waal D, Verbeek AL, **Broeders MJ**. The relative effect of mammographic screening on breast cancer mortality by socioeconomic status. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(31):e4335.

Ripping TM, Verbeek AL, Ten Haaf K, van Ravesteyn NT, **Broeders MJ**. Extrapolation of pre-screening trends: Impact of assumptions on overdiagnosis estimates by mammographic screening. *Cancer Epidemiol*. 2016;42:147-53.

Rodríguez-Ruiz A, Agasthya GA, **Sechopoulos I**. The compressed breast during mammography and breast tomosynthesis: in vivo shape characterization and modeling. *Phys Med Biol*. 2017 Aug 7;62(17):6920-6937.

Rodríguez-Ruiz A, Feng SSJ, van Zelst J, Vreemann S, Mann JR, D'Orsi CJ, **Sechopoulos I**. Improvements of an objective model of compressed breasts undergoing mammography: Generation and characterization of breast shapes. *Med Phys*. 2017 Jun;44(6):2161-2172.

Sankatsing VDV, van Ravesteyn NT, Heijnsdijk EAM, Looman CWN, van Luijt PA, Fracheboud J, den Heeten GJ, **Broeders MJM**, de Koning HJ. The effect of population-based mammography screening in Dutch municipalities on breast cancer mortality: 20 years of follow-up. *Int J Cancer*. 2017 Aug 15;141(4):671-677.

Sardanelli F, Aase HS, Álvarez M, Azavedo E, Baarslag HJ, Balleyguier C, Baltzer PA, Beslagic V, Bick U, Bogdanovic-Stojanovic D, Briediene R, Brkljacic B, Camps Herrero J, Colin C, Cornford E, Danes J, de Geer G, Esen G, Evans A, Fuchsjaeger MH, Gilbert FJ, Graf O, Hargaden G, Helbich TH, Heywang-Köbrunner SH, Ivanov V, Jónsson Á, Kuhl CK, Lisencu EC, Luczynska E, Mann RM, Marques JC, Martincich L, Mortier M, Müller-Schimpfle M, Ormandi K, Panizza P, Pediconi F, **Pijnappel RM**, Pinker K, Rissanen T, Rotaru N, Saguatti G, Sella T, Slobodníková J, Talk M, Taourel P, Trimboli RM, Vejborg I, Vourtsis A, Forrai G. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *Eur Radiol*. 2017 Jul;27(7):2737-2743.

Sarno A, Dance DR, **van Engen RE**, Young KC, Russo P, Di Lillo F, Mettivier G, Bliznakova K, Fei BW, **Sechopoulos I**. A Monte Carlo model for mean glandular dose evaluation in spot compression mammography. *Medical Physics* 44 (7), July 2017, 3848-3860.

Schaapveld M, **Wesseling J**. Response: DCIS and Breast Cancer: Challenging the Paradigm (Authors Victoria Sopik and Steven A. Narod)". *Ann Surg*. 2017 Jul 10. [Epub ahead of print].

van Bommel R, Voogd AC, Louwman MW, Strobbe LJ, Venderink D, **Duijm LE**. Screening outcome in women repeatedly recalled for the same mammographic abnormality before, during and after the transition from screen-film to full-field digital screening mammography. *Eur Radiol*. 2017 Feb;27(2):553-561.

van Bommel RMG, Weber R, Voogd AC, Nederend J, Louwman MWJ, Venderink D, Strobbe LJA, Rutten MJC, Plaisier ML, Lohle PN, Hooijen MJH, Tjan-Heijnen VCG, **Duijm LEM**. Interval breast cancer characteristics before, during and after the transition from screen-film to full-field digital screening mammography. *BMC Cancer*. 2017 May 5;17(1):315.

van der Waal D, Rippling TM, Verbeek AL, **Broeders MJ**. Breast cancer screening effect across breast density strata: A case-control study. *Int J Cancer*. 2017 Jan 1;140(1):41-49.

van Erkelens A, Sie AS, Manders P, Visser A, **Duijm LE**, Mann RM, Ten Voorde M, Kroeze H, Prins JB, Hoogerbrugge N. Online self-test identifies women at high familial breast cancer risk in population-based breast cancer screening without inducing anxiety or distress. *Eur J Cancer*. 2017 Jun;78:45-52.

van Luijt PA, Heijnsdijk EA, de Koning HJ. Cost-effectiveness of the Norwegian breast cancer screening program. *Int J Cancer*. 2017 Feb 15;140(4):833-840.