

ANNUAL SCIENCE REPORT 2021

Een rapport in opdracht van het RIVM

Januari 2022

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

HOOFDSTUK 1 - INLEIDING	1
HOOFDSTUK 2 - BEVOLKINGSONDERZOEK BORSTKANKER IN DE MEDIA	2
HOOFDSTUK 3 - OPTIMALISEREN SCREENINGSBELEID	5
3.1 Screenen op maat	5
3.2 Low Risk Ductal Carcinoma in situ (LORD)	6
3.3 Three-dimensional Ultrasound in breast cancer screening participants referred with a BI-RADS 0 test result (TURBO)	7
3.4 Literatuuronderzoek 'Scherp begrensde massa's in een screeningspopulatie'	7
3.5 Toegevoegde waarde van signalering door de MBB'ers op de screeningsresultaten van de radiologen	8
3.6 IMAGINE	10
3.7 Digitale optimalisatiestudie: ROCS	11
HOOFDSTUK 4 - OPTIMALISEREN SCREENINGSTEST	13
4.1 Model observer studies / Artificial intelligence	13
4.2 Tomosynthese	13
4.3 Dosimetrie	14
4.4 Visual Grading Analysis (VGA)	14
4.5 Het SmartCurve compressiesysteem	16
4.6 aiREAD	17
4.7 PREFER studie	18
HOOFDSTUK 5 - VERWACHTE ONDERZOEKSPROJECTEN	20
5.1 Leesvolume	20
5.2 Tomosynthese	21
HOOFDSTUK 6 - PUBLICATIES	23

HOOFDSTUK 1 - INLEIDING

Het Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het RIVM heeft het LRCB de opdracht gegeven 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 2020 of 2021.

HOOFDSTUK 2 - BEVOLKINGSONDERZOEK BORSTKANKER IN DE MEDIA

Het jaar 2021 stond nog steeds in het teken van de COVID-19-pandemie, waarbij er ook verschillende onderzoeken zijn uitgevoerd naar het effect van de pandemie op het bevolkingsonderzoek borstkanker. In juni verschenen de resultaten van een grootschalig vragenlijstonderzoek naar de gevolgen van de eerste COVID-19-golf voor kankerscreening wereldwijd [1]. Dit onderzoek werd uitgevoerd door het *International Cancer Screening Network* (ICSN). Uit het onderzoek is naar voren gekomen dat in bijna alle settings kankerscreening activiteiten stopgezet zijn tijdens de eerste golf. Ook bleek dat de meeste settings grote flexibiliteit wisten te tonen, ondanks dat ze doorgaans niet voorbereid waren op een ramp van deze omvang. Het ICSN heeft daarnaast afgelopen jaar een systematisch literatuuronderzoek gepubliceerd over lessen die we kunnen trekken uit eerdere rampen die ervoor gezorgd hebben dat gezondheidszorgvoorzieningen tijdelijk opgeschort moesten worden [2]. Daarin werd geconcludeerd dat coördinatie over de verschillende sectoren van de gezondheidszorg heen erg belangrijk is om de inzet van middelen te optimaliseren en activiteiten te kunnen herstarten. Ook kwam naar voren dat de communicatie met de doelgroep over hoe COVID-19 screening heeft beïnvloed en welke maatregelen zijn getroffen om de risico's te beperken bij een herstart erg belangrijk is.

In 2021 werd er ook onderzoek gepubliceerd naar het effect van het later detecteren van tumoren als gevolg van de COVID-19-crisis op verschillende uitkomsten, zoals stadiumverdeling bij diagnose. Zo werd er een daling van 67% waargenomen in de incidentie van bij screening ontdekte tumoren als gevolg van de COVID-19-pandemie [3]. Het totaal aantal borstkankerdiagnoses daalde met ruim eenderde tijdens de eerste golf [4, 5]. Ook vond er een verschuiving plaats van welke behandelstrategie borstkankerpatiënten aangeboden kregen. Dit had te maken met de druk op de zorg. Tot en met augustus 2020 was er echter nog geen indicatie van een stadiumverschuiving bij diagnose na het herstarten van de screening [3].

Verder werden in 2021 meer resultaten gepubliceerd van de DENSE-trial. Zo verscheen er een publicatie over de uitkomsten van de tweede MRI screeningsronde bij vrouwen met zeer dicht borstweefsel [6]. Van iedere 1000 vrouwen waren er ongeveer 6 bij wie er op basis van de aanvullende MRI toch borstkanker wordt gevonden na een negatief screeningsmammogram in de tweede MRI screeningsronde (MRI detectiecijfer 5,8 per 1000). Ter vergelijking, het MRI detectiecijfer in de eerste MRI screeningsronde was 16,5 per 1000 screeningsonderzoeken. Het lagere detectiecijfer in de tweede ronde ging gepaard met een sterke afname in het aantal fout-positieve resultaten. Verder liet een andere DENSE-trial publicatie zien dat predictiemodellen gebaseerd op klinische kenmerken en MRI bevindingen mogelijk kunnen helpen met het verlagen van het aantal fout-positieve verwijzingen bij de eerste ronde van MRI screening in vrouwen met zeer dicht borstweefsel [7].

In 2020 adviseerde de Gezondheidsraad om meer onderzoek te doen naar de toevoeging van Contrast Enhanced Mammography (CEM), als goedkoper alternatief voor MRI. Momenteel worden er voorbereidingen getroffen door ZonMw voor een subsidieoproep met betrekking tot CEM als alternatief voor MRI in het bevolkingsonderzoek borstkanker [8]. Daarnaast wordt er een uitvoeringstoets door het RIVM uitgevoerd. Tegelijkertijd wordt er nu verkend of er al tijdelijk MRI aangeboden kan worden aan cliënten met zeer dicht borstweefsel. Dit in afwachting van de onderzoeksresultaten naar CEM, wat waarschijnlijk nog enkele jaren zal duren.

In december stuurde staatssecretaris Blokhuis wederom een brief naar de Tweede Kamer over de ontwikkelingen in de bevolkingsonderzoeken naar kanker [8]. Hierin werd onder andere de stand van zaken besproken omtrent het verlengde screeningsinterval. Vorig jaar werd aangegeven dat het screeningsinterval verruimd moest worden naar maximaal drie in plaats van twee jaar, als gevolg van aanhoudende personeelstekorten en de invloed van de COVID-19-crisis op de screeningscapaciteit. In de nieuwste Kamerbrief wordt vermeld dat het de screeningsorganisaties is gelukt om binnen die drie jaar te blijven, met een gemiddeld screeningsinterval van 32 maanden. Het is de verwachting dat dit interval de komende jaren weer zal gaan dalen, naarmate er meer nieuwe medewerkers worden opgeleid. Het doel is om vanaf 2024 vrouwen weer uit te kunnen nodigen met een interval van twee jaar, hoewel dit ook afhankelijk zal zijn van ontwikkelingen rondom de COVID-19-pandemie.

In het Gezondheidsraadrapport van 2020 werd geadviseerd om meer onderzoek te doen naar risicostratificatie en het gebruik van kunstmatige intelligentie (artificial intelligence; AI) in het bevolkingsonderzoek borstkanker. In de Kamerbrief van december 2021 wordt aangegeven dat deze potentiële optimalisatie van het bevolkingsonderzoek naar achteren geschoven zal worden in de tijd, in verband met bovengenoemde punten die op dit moment al veel aandacht vragen van de screening [8].

Op het gebied van alternatieve screeningsmethoden zijn er ook in 2021 ontwikkelingen geweest. Zo verscheen er onderzoek naar Thermalytix [9]. Dit is *computer-aided* diagnostische software waarbij gebruik wordt gemaakt van AI-technieken om thermische beelden van de borst te interpreteren. De resultaten leken in die specifieke studiesetting beter te zijn dan wat eerdere studies naar standaard thermografie hebben laten zien. Het is echter niet de verwachting dat dit op korte termijn een alternatief zal vormen voor mammografie screening in westerse landen, maar de ontwikkelingen zullen nauwlettend gevolgd worden.

Referenties

1. Puricelli Perin DM, Elfström KM, Bulliard JL, Burón A, Campbell C, Flugelman AA, Giordano L, Kamineni A, Ponti A, Rabeneck L, Saraiya M, Smith RA, Broeders MJM; International Cancer Screening Network. Early assessment of the first wave of the COVID-19 pandemic on cancer screening services: The International Cancer Screening Network COVID-19 survey. *Prev Med.* 2021;151:106642.
2. Puricelli Perin DM, Christensen T, Burón A, Haas JS, Kamineni A, Pashayan N, Rabeneck L, Smith R, Elfström M, Broeders MJM; International Cancer Screening Network. Interruption of cancer screening services due to COVID-19 pandemic: lessons from previous disasters. *Prev Med Rep.* 2021;23:101399.
3. Eijkelboom AH, de Munck L, Lobbes MBI, van Gils CH, Wesseling J, Westenend PJ, Guerrero Paez C, Pijnappel RM, Verkooijen HM, Broeders MJM, Siesling S; NABON COVID-19 Consortium and the COVID and Cancer-NL Consortium. Impact of the suspension and restart of the Dutch breast cancer screening program on breast cancer incidence and stage during the COVID-19 pandemic. *Prev Med.* 2021;151:106602.
4. IKNL. Borstkankerzorg tijdens eerste coronagolf: minder diagnoses, verschuiving in behandeling. Geraadpleegd op 4 januari 2022, website: <https://iknl.nl/nieuws/2021/borstkankerzorg-tijdens-eerste-coronagolf-minder-d>
5. Eijkelboom AH, de Munck L, Vrancken Peeters MTFD, Broeders MJM, Strobbe LJA, Bos MEMM, Schmidt MK, Guerrero Paez C, Smidt ML, Bessems M, Verloop J, Linn S, Lobbes MBI, Honkoop AH,

- van den Bongard DHJG, Westenend PJ, Wesseling J, Menke-van der Houven van Oordt CW, Tjan-Heijnen VCG, Siesling S; NABON COVID-19 Consortium and the COVID and Cancer-NL Consortium. Impact of the COVID-19 pandemic on diagnosis, stage, and initial treatment of breast cancer in the Netherlands: a population-based study. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):64.
6. Veenhuizen SGA, de Lange SV, Bakker MF, Pijnappel RM, Mann RM, Monninkhof EM, Emaus MJ, de Koekkoek-Doll PK, Bisschops RHC, Lobbes MBI, de Jong MDF, Duvivier KM, Veltman J, Karssemeijer N, de Koning HJ, van Diest PJ, Mali WPTM, van den Bosch MAAJ, van Gils CH, Veldhuis WB; DENSE Trial Study Group. Supplemental Breast MRI for Women with Extremely Dense Breasts: Results of the Second Screening Round of the DENSE Trial. *Radiology*. 2021;299(2):278-286.
 7. den Dekker BM, Bakker MF, de Lange SV, Veldhuis WB, van Diest PJ, Duvivier KM, Lobbes MBI, Loo CE, Mann RM, Monninkhof EM, Veltman J, Pijnappel RM, van Gils CH; DENSE Trial Study Group. Reducing False-Positive Screening MRI Rate in Women with Extremely Dense Breasts Using Prediction Models Based on Data from the DENSE Trial. *Radiology*. 2021;301(2):283-292.
 8. Staatssecretaris Blokhuis, P. (2021, 17 december). Kamerbrief ontwikkelingen bevolkingsonderzoeken naar kanker [Kamerbrief]. Geraadpleegd via: <https://www.rijksoverheid.nl/regering/bewindspersonen/paul-blokhuis/documenten/kamerstukken/2021/12/17/kamerbrief-over-ontwikkelingen-in-de-bevolkingsonderzoeken-naar-kanker>
 9. Kakileti ST, Madhu HJ, Krishnan L, Manjunath G, Sampangi S, Ramprakash HV. Observational Study to Evaluate the Clinical Efficacy of Thermalytix for Detecting Breast Cancer in Symptomatic and Asymptomatic Women. *JCO Glob Oncol*. 2020;6:1472-1480.

HOOFDSTUK 3 - OPTIMALISEREN SCREENINGSBELEID

3.1 Screenen op maat

Projectleider: prof. dr. Mireille Broeders (Radboudumc/LRCB)

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 is aan vrouwen bij 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 is 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 zal aan de hand van de verzamelde gegevens gekeken worden 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. In totaal hebben er 20 screeningseenheden deelgenomen: 5 in de regio Zuid-West, 8 in de regio Noord, 4 in de regio Oost en 3 in de regio Zuid-West. Op 1 juni 2019 is de inclusie van deelnemers gestopt. In totaal hebben ruim 80.000 vrouwen toestemming gegeven voor het opslaan van de borstfoto's, waarbij ongeveer 10.000 vrouwen bloed hebben afgestaan, en hebben meer dan 38.000 vrouwen de vragenlijst ingevuld. In 2020 heeft een koppeling plaatsgevonden met de kankerregistratie om de vrouwen met borstkanker in het PRISMA cohort te identificeren. De borstkankerpatiënten die niet in gelegenheid zijn geweest om bloed af te staan, zijn vervolgens benaderd voor een speekseltest waardoor ook van deze patiënten informatie over genetische varianten bepaald kan worden. Iets meer dan 95% van de patiënten heeft aan dit verzoek voldaan. In het afgelopen jaar is hard gewerkt aan het opschonen en combineren van de data uit de verschillende bronnen ter voorbereiding van de analyses. Recent is een start gemaakt met de analyses van de borstdensiteit. Deze factor zal toegevoegd worden aan de risico predictiemodellen die we gaan toepassen op de PRISMA populatie (zoals Gail, IBIS, BOADICEA, en BCSC). De bijdrage van genetische varianten, samengevat in een polygenetische risicoscore, wordt onderzocht in een case-control studie. Meer informatie over de PRISMA-studie is te vinden op: 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. Na eerder

verschenen artikelen omtrent acceptatie van screening 'op maat' door vrouwen in de doelgroep en ethische, juridische en organisatorische aspecten [1-4] werden vorig jaar de resultaten van een internationale focusgroep studie [5] en van een vragenlijstonderzoek onder 5110 PRISMA deelnemers gepubliceerd [6]. De bevindingen uit dit onderzoek komen goed overeen met elders uitgevoerde studies zoals een vergelijkbaar vragenlijstonderzoek bij 4293 vrouwen in Canada [7]. Net als in Nederland (80%) wil het grootste deel van de Canadese vrouwen hun risico op borstkanker weten (75%). In beide studies waren vrouwen die een hoger theoretisch risico hadden toegewezen vaak bereid om een korter screeningsinterval te accepteren (Nederland 82%, Canada 85%). De bereidheid om een langer screeningsinterval te accepteren bij een lager hypothetisch risico ligt lager (Nederland 32%, Canada 50%).

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.
4. Rainey L, Jervaeus A, Donnelly LS, Evans DG, Hammarström M, Hall P, Wengström Y, Broeders MJM, van der Waal D. Women's perceptions of personalized risk-based breast cancer screening and prevention: An international focus group study. *Psychooncology*. 2019;28(5):1056-1062.
5. Rainey L, van der Waal D, Jervaeus A, Donnelly LS, Evans DG, Hammarström M, Hall P, Wengström, Broeders MJM. European women's perceptions of the implementation and organisation of risk-based breast cancer screening and prevention: a qualitative study. *BMC Cancer* 2020;20:247.
6. Rainey L, van der Waal D, Broeders MJM. Dutch women's intended participation in a risk-based breast cancer screening and prevention programme: a survey study identifying preferences, facilitators and barriers. *BMC Cancer* 2020;20:965.
7. Mbuya Bienge C, Pashayan N, Brooks JD, Dorval M, Chiquette J, Eloy L, Turgeon A, Lambert-Côté L, Paquette JS, Lévesque E, Hagan J, Walker MJ, Lapointe J, Dalpé G, Granados Moreno PG, Blackmore K, Wolfson M, Joly Y, Broeders M, Knoppers BM, Chiarelli AM, Simard J, Nabi H. Women's Views on Multifactorial Breast Cancer Risk Assessment and Risk-Stratified Screening: A Population-Based Survey from Four Provinces in Canada. *J Pers Med* 2021;11:95.

3.2 Low Risk Ductal Carcinoma in situ (LORD)

Projectleider: prof. dr. Jelle Wesseling (NKI-AvL)

Laaggradig Ductaal Carcinoom In Situ (DCIS) 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 behandeling (chirurgie met eventueel radiotherapie en hormoontherapie) af te zien bij DCIS Graad I en II en in plaats daarvan 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. Binnen de LORD-studie wordt niet alleen onderzoek gedaan naar de veiligheid van alleen jaarlijkse controle t.o.v. operatie met/zonder radiotherapie voor laag-risico DCIS, maar ook naar de impact van deze behandelopties op de kwaliteit van leven van de vrouwen die meedoen aan de studie. In november 2021 stond de inclusie op 496 patiënten. In Nederland doen 49 ziekenhuizen mee met de studie.

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 [1]. 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.

Referenties

1. Byng D, Retèl VP, Schaapveld M, Wesseling J, van Harten WH; Grand Challenge PRECISION consortium. Treating (low-risk) DCIS patients: What can we learn from real-world cancer registry evidence? *Breast Cancer Res Treat.* 2021;187(1):187-196.

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

Projectleider: prof. dr. Ruud Pijnappel (UMC Utrecht/LRCB)

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 BI-RADS 0 route, zowel op zichzelf staand als in combinatie met de conventionele beeldvormende systemen. De studie wordt gecoördineerd door het UMCU (Utrecht) en is 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 en in de zomer van 2020 afgesloten na inclusie van 502 patiënten. De uitkomsten van de studie zijn aangeboden aan een wetenschappelijk tijdschrift.

3.4 Literatuuronderzoek 'Scherp begrensde massa's in een screeningspopulatie'

Projectleider: prof. dr. Ruud Pijnappel (UMC Utrecht/LRCB)

In het Nederlandse Bevolkingsonderzoek Borstkanker wordt in de beoordeling van mammogrammen gebruikgemaakt van de ACR BI-RADS classificatie [1]. Bij een BI-RADS 0 (onvolledig onderzoek), BI-RADS 4 (waarschijnlijk maligne) en BI-RADS 5 (zeer verdacht voor maligniteit) uitslag worden vrouwen verwezen voor aanvullend onderzoek. De BI-RADS toekenning wordt bepaald door het type laesie dat op het screeningsmammogram te zien is. BI-RADS 0 wordt bijvoorbeeld toegekend bij een scherp begrensde massa (>75%), een asymmetrie of een architectuurverstoring in één richting. Deze BI-RADS 0 verwijzingen staan niet volledig buiten discussie. Met name voor de scherp begrensde massa's is de vraag ontstaan of verwijzing überhaupt verantwoord is, wanneer men kijkt naar het aantal terechtpositieve verwijzingen ten opzichte van het aantal foutpositieve verwijzingen.

Ongeveer de helft van alle verwijzingen (in 2017: 11624/23659=49,1%) [2] in de Nederlandse screening betreft een BI-RADS 0 uitslag. De positief voorspellende waarde (PVW) van een verwijzing, oftewel de kans dat men gediagnosticeerd wordt met borstkanker naar aanleiding van een verwijzing, verschilt voor de verschillende BI-RADS categorieën. In 2017 was de landelijke PVW 10% voor een BI-RADS 0, 40% voor een BI-RADS 4 en 95% voor een BI-RADS 5 verwijzing.

Voor de BI-RADS 0 verwijzingen is in 2017 een nieuwe route ingevoerd. Vrouwen met een BI-RADS 4 of 5 uitslag worden nog steeds rechtstreeks naar de Mammapoli verwezen, maar bij een BI-RADS 0 uitslag vindt er eerst aanvullend beeldvormend onderzoek plaats bij de afdeling Radiologie. Alleen bij 'upstaging' van de BI-RADS classificatie zal de vrouw alsnog worden doorverwezen naar de Mammapoli. Door de verwijzingen op deze manier te verdelen over de afdelingen zou de tijd tot een definitieve uitslag voor alle verwezen vrouwen afnemen, wat naar verwachting gepaard gaat met stressvermindering. Nog steeds moet echter $\pm 90\%$ van de vrouwen met BI-RADS 0 wel naar het ziekenhuis voor aanvullende beeldvorming terwijl er geen borstkanker aanwezig is. Bij 15% van de BI-RADS 0 verwijzingen was in 2017 zelfs invasieve diagnostiek nodig voordat geconcludeerd kon worden dat de vrouw geen borstkanker had. Dit benadrukt dat het beperken van het aantal foutpositieve verwijzingen een belangrijk aandachtspunt blijft in de screening. Een herziening van de BI-RADS 0 verwijsstrategie in de screening is dus mogelijk nodig om het aantal foutpositieve uitslagen en de daarmee gepaarde stress verder te verlagen.

Er is een literatuuronderzoek uitgevoerd, om te onderzoeken welke type borstcarcinomen zich presenteren als een scherp begrensde massa op een mammogram en welke pathologische eigenschappen deze hebben. Tevens is een verkenning uitgevoerd door de uitkomsten van een steekproef uit de Nederlandse screeningspopulatie te vergelijken met de uitkomsten van deze literatuurstudie. Dit alles is gedaan om te weten te komen wat er in de screening potentieel gemist zou kunnen worden, indien er een herziening van de BI-RADS 0 verwijsstrategie zou worden ingevoerd. De resultaten zullen verwerkt worden tot een manuscript en dit zal worden ingediend bij een wetenschappelijk tijdschrift met het verzoek tot publicatie.

Referenties

1. Sectie Mammadiagnostiek van de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR). Nederlandse bewerking ACR BI-RADS Atlas 2013. (2013).
2. IKNL, Monitor van het bevolkingsonderzoek borstkanker over de jaren 2017-2018. <https://www.rivm.nl/documenten/monitor-bevolkingsonderzoek-borstkanker-2017-2018>

3.5 Toegevoegde waarde van signalering door de MBB'ers op de screeningsresultaten van de radiologen

Projectleider: Dr. Lucien Duijm

In Nederland wordt ieder screeningsonderzoek uitgevoerd door een screeningslaborant (MBB'er) en beoordeeld door 2 screeningsradiologen. Uit onderzoek in binnen- en buitenland is gebleken dat het laten mee beoordelen van het screeningsonderzoek door MBB'ers tot een hogere kankerdetectie kan leiden [1-3]. Ruim 10 jaar geleden is ook in de regio Zuid aangetoond dat het beoordelen van de onderzoeken door MBB'ers een meerwaarde heeft [4,5]. Dit onderzoek werd verricht in het analoge

screeningstijdperk (met hardcopy foto's), ieder mammogram werd beoordeeld door 2 MBB'ers, de screeningsradiologen verrichten een niet geblindeerde lezing ("non-blinded double reading") en waren in eerste instantie geblindeerd voor het oordeel van de MBB'ers. Tenslotte werden alle discrepante lezingen tussen de radiologen routinematig verwezen.

In 2009/2010 vond de overgang plaats van analoge naar digitale screening. Tevens werd toen in Nederland een signaleringsfunctie voor de MBB'ers ingevoerd, het "voorscreenen". Het gaat er hierbij om dat eventuele afwijkingen op het mammogram worden gesignaleerd, het is geen verwijzing van de cliënt. De MBB'ers gebruiken hiervoor het SLS (ScreeningsLaboranteScore) - classificatiesysteem, waarbij voor het signaleren een codering 0-4-5 wordt gebruikt, vergelijkbaar met de BI-RADS codering zoals die door de radiologen wordt toegepast. Indien er door de MBB'er een afwijking is gesignaleerd, wordt de screeningsradioloog hiervan op de hoogte gebracht door middel van een geluidssignaal op het moment dat de radioloog het screeningsonderzoek opent.

In de boven beschreven screeningssituatie was het niet duidelijk of de signaleringsfunctie van de MBB'ers zinvol is. Enerzijds leidt deze signaleringsfunctie mogelijk tot een hogere kankerdetectie, anderzijds kan deze het aantal fout-positieve verwijzingen verhogen. Ook was niet duidelijk op welk moment tijdens de beoordeling van de radioloog dit signaal het beste aangeboden kan worden. Derhalve is er in september 2017 in de regio Zuid van het bevolkingsonderzoek borstkanker een onderzoek gestart. Dit onderzoek heeft gelopen tot en met april 2019.

Tijdens het onderzoek werd om de maand een andere procedure gehanteerd. De ene maand werd volgens de standaardprocedure gewerkt: de MBB'ers voerden de signaleringsfunctie uit, registreerden deze in IBOB, en de radiologen kregen deze te zien bij het openen van het screeningsonderzoek. In de andere maand werden de radiologen geblindeerd voor de signalering van de MBB'ers: de MBB'ers voerden de signaleringsfunctie uit, maar registreerden deze niet in IBOB maar op een voor de studie gemaakt formulier. In beide studie-armen werden alle cliënten waarbij de MBB'er een signaal had afgegeven en die geen verwijsadvies hadden gekregen (afgegeven door de screeningsradiologen), besproken en herbeoordeeld tijdens een fotobespreking. Hierbij kon besloten worden deze cliënt alsnog te verwijzen.

De resultaten van deze studie hebben laten zien dat het blinderen van de radiologen voor de signalering van de MBB'ers leidt tot een lager verwijscijfer vergeleken met het direct tonen van de signalering (2,1% vs. 2,4%; $P = 0,001$) en een hogere positief voorspellende waarde (30,6% vs. 26,2%; $P = 0,02$). Er werd geen bewijs gevonden voor een verschil in kankerdetectie (6,5 per 1000 screeningsonderzoeken vs. 6,4 per 1000 screeningsonderzoeken; $P = 0,75$). De resultaten van deze studie zijn in november 2021 gepubliceerd in Radiology [6].

In het Nederlandse bevolkingsonderzoek borstkanker is de procedure van de signaleringsfunctie van de MBB'ers ondertussen al aangepast. Sinds de overgang van IBOB naar ScreenIT gebruiken de MBB'ers niet meer het SLS-classificatiesysteem, maar alleen "pluis – niet pluis". Tevens wordt de signalering pas aan het einde van de beoordeling aan de radiologen getoond. De radioloog kan daarna de beoordeling nog aanpassen indien gewenst. Er is meer onderzoek noodzakelijk om te weten wat het effect van deze procedure is op de screeningsresultaten van de radiologen.

Referenties

1. Pauli R, Hammond S, Cooke J, Ansell J. Comparison of radiographer/radiologist double film reading with single reading in breast cancer screening. *J Med Screen* 1996; 3(1): 18-22
2. Tonita JM, Hillis JP, Lim CH. Medical radiologic technologist review: effects on a population-based breast cancer screening program. *Radiology* 1999; 211(2): 529-533
3. Torres-Mejia G, Smith RA, Carranza-Flores ML, et al. Radiographers supporting radiologists in the interpretation of screening mammography: a viable strategy to meet the shortage in the number of radiologists. *BMC Cancer* 2015; 15: 410
4. Duijm LE, Groenewoud JH, Fracheboud J, de Koning HJ. Additional double reading of screening mammograms by radiologic technologists: Impact on screening performance parameters. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1162-1170.
5. Duijm LE, Groenewoud JH, Fracheboud J, et al. Introduction of additional double reading of mammograms by radiographers: effects on a biennial screening programme outcome. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1123-1128
6. Geertse TD, Setz-Pels W, van der Waal D, et al. Added Value of Prereading Screening Mammograms for Breast Cancer by Radiologic Technologists on Early Screening Outcomes. *Radiology* Nov 2021; Online ahead of print.

3.6 IMAGINE

Projectleider: prof. dr. Mireille Broeders (Radboudumc/LRCB)

Sinds de start van het bevolkingsonderzoek wordt bij veel meer vrouwen 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 is als de diagnose plaatsvindt wanneer de tumor kleiner dan 2 cm is [2]. Aan de andere kant hebben tumoren gedetecteerd in de screening vaker pathologische kenmerken die geassocieerd zijn met een gunstige prognose vergeleken met intervalkanker, wat op een grotere kans op overdiagnose kan wijzen [3]. Op dit moment kan aan de hand van de afwijkingen op het screeningsmammogram nog niet goed worden vastgesteld of sprake is van een agressieve of minder agressieve vorm van borstkanker. 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 juli 2019 is het IMAGINE-project, gefinancierd door KWF, van start gegaan. Hierin zal de eerste stap gezet 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 populaties gevalideerd zijn, is de verwachting dat de computerprogramma's screeningsradiologen kunnen ondersteunen in het tijdig en gerichter verwijzen van de juiste afwijkingen. Vrouwen met afwijkingen die samenhangen met een niet-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 2600 vrouwen bij wie 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. De mammografische kenmerken worden gecorreleerd aan kenmerken van tumoren, zoals subtype van borstkanker, die zijn opgevraagd bij PALGA en de Nederlandse Kankerregistratie. Ook wordt in kaart gebracht of en wanneer patiënten met bepaalde kenmerken een uitzaaing of terugkeer van ziekte krijgen. Inmiddels zijn voor dit project de meeste benodigde mammogrammen beschikbaar. Bij ziekenhuizen worden momenteel ook mammogrammen verzameld van de tumoren die tussen een screeningsronde in zijn gediagnosticeerd. Verder beschikken de onderzoekers over klinische gegevens, informatie over pathologische subtypes van de tumoren en informatie over het al dan niet optreden van uitzaaing of een terugkerende tumor. Door al deze gegevens te combineren kunnen algoritmes ontwikkeld worden die mogelijk iets zeggen over de ernst en het beloop van borstkanker. De onderzoekers hebben reeds een algoritme ontwikkeld dat automatisch het volume en- indien een voorgaand mammogram beschikbaar is- de groeisnelheid van een tumor kan meten. De eerste resultaten laten zien dat dit algoritme het tumorvolume op een betrouwbare manier kan meten. Nu wordt onderzocht in hoeverre met de computer gemeten kenmerken als tumorvolume, maar ook textuur of weefseldichtheid, samenhangen met meer of minder agressieve pathologische subtypes van borsttumoren. Het komende jaar zullen de onderzoekers naar meerdere beeldkenmerken (bijvoorbeeld met behulp van deep learning) kijken en ook evalueren hoe goed deze algoritmes het uiteindelijke beloop van de ziekte kunnen voorspellen). 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 EA, den Heeten G, Verbeek AL, Broeders MJ, Draisma G, de Koning HJ. Digital mammography screening: weighing reduced mortality against increased overdiagnosis. *Prev Med.* 2011;53:134-140.
2. Lannin DR, Wang S. Are Small Breast Cancers Good because They Are Small or Small because They Are Good? *NEJM.* 2017;376:2286-2291.
3. Drukker CA, Schmidt MK, Rutgers EJ, Cardoso F, Kerlikowske K, Esserman LJ, van Leeuwen FE, Pijnappel RM, Slaets L, Bogaerts J, Van 't Veer LJ. Mammographic screening detects low-risk tumor biology breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144:103-111.

3.7 Digitale optimalisatiestudie: ROCS

Projectleiders: prof. dr. Mireille Broeders (Radboudumc/LRCB), prof. dr. Ioannis Sechopoulos (Radboudumc)

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, is het LRCB bezig met een nieuwe 'optimalisatiestudie'. 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. 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.

In het voorjaar van 2019 hebben we 21 screeningsradiologen gevraagd om tijdens hun standaard leessessies bij ongeveer 2000 mammogrammen een score voor de verdenking op maligniteit toe te kennen. Dit deel van de dataverzameling werd afgerond in juni 2019, met de overgang naar ScreenIT. In totaal heeft dit geresulteerd in ruim 40.000 scores. In 2020 zijn de data verder opgeschoond ter voorbereiding op de koppeling door FSB aan de screeningsuitkomsten van de desbetreffende onderzoeken. In 2021 heeft een eerste koppeling plaatsgevonden, waarbij we informatie hebben ontvangen over welke onderzoeken daadwerkelijk hebben geleid tot een verwijzing. De volgende stap is dat we informatie opvragen over de screen-detected kankers en intervalekankers in dit cohort.

De resultaten van een eerste exploratieve analyse van de scores voor de verdenking op maligniteit zijn gepresenteerd op de SPIE 2020 [2]. In 2021 is een poster gepresenteerd op de jaarlijkse bijeenkomst van de Vision Sciences Society over het optreden van sequentiële effecten in het lezen van de screeningsmammogrammen [3]. De resultaten laten zien dat de verdenking op maligniteit, het aantal verwijzingen, en de leestijd afnemen in de loop van een leessessie voor een radioloog.

Referenties

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.
2. Abbey CK, Webster MA, Geertse T, van der Waal D, Tetteroo T, Pijnappel RM, Broeders MJM, Sechopoulos I. Sequential Reading Effects in Dutch Screening Mammography. Abstract SPIE 2020.
3. Abbey CK, Webster MA, Geertse T, van der Waal D, Tetteroo T, Pijnappel RM, Broeders MJM, Sechopoulos I. Evidence for sequential reading effects in screening mammography. Poster Vision Sciences Society Annual Meeting 2021, Journal of Vision September 2021, Vol.21, 2212.

HOOFDSTUK 4 - OPTIMALISEREN SCREENINGSTEST

4.1 Model observer studies / Artificial intelligence

Projectleiders: prof. dr. Ioannis Sechopoulos (Radboudumc), Ruben van Engen (LRCB)

De conventionele fysische methodes om beeldkwaliteit te bepalen zijn geschikt om de technische performance van beeldvormende systemen vast te stellen, maar zijn vanwege de steeds geavanceerdere beeldbewerkings- (en beeldreconstructie-) technieken steeds 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 – en artificial intelligence (AI) technieken staan sterk in de belangstelling als middel om de diagnostische beeldkwaliteit te onderzoeken.

Het LRCB is in 2020 een onderzoek gestart naar model observers waarbij artificial intelligence technieken gebruikt worden. Dit gebeurt in samenwerking met de AXTI-groep uit het Radboud ziekenhuis en de 'Image Quality Group' van de Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB) in Braunschweig, Duitsland. In juli 2020 is er een promovenda op dit onderwerp begonnen, die zich aan het bekwamen is in AI-technieken. Zij heeft in 2021 een volledige simulatie van de beeldvormende keten in de mammografie gemaakt, waarbij klinische en fantoom beelden gesimuleerd kunnen worden gemaakt op meerdere typen mammografen. Daarnaast is er een publicatie geschreven met de 'Image Quality Group' van PTB over een nieuwe model observer, gebaseerd op een regressie index.

Een masterstudent van de universiteit van Maastricht heeft van oktober 2020 tot en met juni 2021 zijn afstudeerstage op het LRCB gedaan. Hij heeft software ontwikkeld, gebaseerd op AI-technieken, die een eerste beoordeling geeft van de wekelijkse kwaliteitsbewakingsbeelden.

Referenties

1. MSc thesis Maastricht University. Dré Peters, Convolutional Neural Networks for phantom image classification in the Dutch breast cancer screening, 2021.
2. Anton M, Reginatto M, Elster C, Mäder U, Schopphoven S, Sechopoulos I, van Engen R. The regression detectability index RDI for mammography images of breast phantoms with calcification-like objects and anatomical background. Phys Med Biol. 2021 Nov 18;66(22).

4.2 Tomosynthese

Projectleiders: prof. dr. Ioannis Sechopoulos (Radboudumc), Ruben van Engen (LRCB)

In april 2019 is een werkgroep van de European Federation of Medical Physics Organisations (EFOMP) opgericht om een Europees kwaliteitsprotocol voor tomosynthese apparatuur te ontwikkelen. Dit initiatief is een vervolg op de eerdere ontwikkeling van kwaliteitsprotocollen in EUREF context. Een medewerker van het LRCB is voorzitter van deze werkgroep, die verder bestaat uit 9 leden, 10 consultants en 17 waarnemers uit elf Europese landen.

In 2021 is dit protocol verder ontwikkeld; op het ECR 2021 is een presentatie over dit protocol gegeven. Momenteel wordt de laatste hand gelegd aan een eerste draft versie voor commentaar, die begin 2022

gedistribueerd zal worden naar fysici werkzaam in de mammografie en fabrikanten van mammografie apparatuur.

Verder is een medewerker van het LRCB lid van een aantal ‘task groups’ en ‘subcommittees’ van de American Association of Physicists in Medicine (AAPM). Hierin worden ontwikkelingen op het gebied van tomosynthese besproken en de ontwikkelingen in de kwaliteitsbewaking van tomosynthese apparatuur bediscussieerd.

Referenties

1. van Engen R. Developing a QC protocol in digital breast tomosynthesis. ECR presentatie, 2021.

4.3 Dosimetrie

Projectleider: prof. dr. Ioannis Sechopoulos (Radboudumc)

In 2015 is uit een tweetal publicaties, waarin gebruik is gemaakt van driedimensionale CT-mammografie beelden, gebleken dat het gangbare dosimetriemodel in de mammografie de stralingsdosis systematisch te hoog schat. Beide publicaties geven een gemiddelde overschatting van de dosis in het klierweefsel met het huidige dosimetriemodel aan van circa 30%. Als reactie hierop zijn twee werkgroepen van de Europese en Amerikaanse klinisch fysici verenigingen, respectievelijk EFOMP en AAPM, opgericht. De eerste werkgroep heeft de taak om het dosimetriemodel in de mammografie te herzien. De tweede werkgroep heeft de taak om de bijbehorende fantomen te ontwikkelen, die de belichtingsautomaten van alle fabrikanten op eenzelfde manier stimuleren als een gemiddelde mamma. Vanuit het LRCB nemen twee fysici deel aan de kerngroep van de beide werkgroepen.

Alle Monte Carlo simulaties om nieuwe conversiefactoren te bepalen in het nieuwe dosimetrie model, zijn uitgevoerd en de benodigde gebruikerssoftware voor het gebruik van de nieuwe dosimetrie is in ontwikkeling. Het concept rapport van de dosimetrie werkgroep wordt momenteel intern beoordeeld. Daarna zal deze voor formele goedkeuring naar het bestuur van AAPM en EFOMP gestuurd worden. Na de formele goedkeuring zou de nieuwe dosimetrie dan ingevoerd kunnen worden.

Bij het herziene dosimetrie model worden ook bijbehorende fantomen ontwikkeld, die alle belichtingsautomaten op eenzelfde wijze als een borst stimuleren. Sinds september 2021 werkt een masterstudent uit Triëste, Italië aan de verdere ontwikkeling van het fantoom. Naar aanleiding van de resultaten van de evaluatiemetingen uit 2020 en begin 2021 is een aangepast prototype fantoom ontwikkeld, welke momenteel geëvalueerd wordt op verschillende typen mammografiesystemen.

4.4 Visual Grading Analysis (VGA)

Projectleiders: prof. dr. Ioannis Sechopoulos (Radboudumc), prof. dr. Mireille Broeders (Radboudumc/LRCB)

Voor een optimale diagnostische nauwkeurigheid is een goede beeldkwaliteit van de mammoograaf 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 heeft de afgelopen jaren aan dit onderwerp gewerkt. Als start van dit traject is een serie mammogrammen gemaakt met verschillende versies van hetzelfde klinische beeld, waarvan de beeldkwaliteit is veranderd door beeldmanipulaties. Met de manipulaties zijn problemen, zoals het maken van opnamen met (te) lage dosis en beeldbewerkingsproblemen gesimuleerd. Met hulp van de groep uit Guildford is verder een algoritme ontwikkeld waarmee beeldacquisitie en beeldbewerkingsproblemen gesimuleerd kunnen worden [1-3].

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. In 2019 zijn interviews gehouden met 15 internationale radiologen uit 5 landen die aan de hand van een set gemanipuleerde mammogrammen feedback gaven over relevante beeldkenmerken. Van elk mammogram werd een reeks gemaakt waarin de kwaliteit van het beeld steeds slechter werd. Aan de radiologen werd gevraagd om het beeld uit de reeks te selecteren dat nog geschikt was om het mammogram te kunnen beoordelen. Radiologen bleken gevoeliger voor veranderingen in contrast dan voor ruis in de beelden. In sommige gevallen kwamen deze verschillen duidelijker naar voren in beelden met calcificaties dan met een massa [4,5].

Op basis van de interviews met de radiologen is verder een lijst van 29 kandidaat kenmerken opgesteld voor de VGA test. De relevantie van deze kenmerken is beoordeeld aan de hand van de content validity index en de kappa. Dit heeft geresulteerd in een kandidaat VGA test waarin 18 kenmerken zijn opgenomen. Tegelijkertijd zijn observer studies gestart in 5 landen waarbij 14 radiologen sets met verschillende beeldkwaliteit hebben gelezen. Vervolgens hebben 8 radiologen en 7 fysici een subset van deze beelden beoordeeld met de VGA test. De scores op de VGA test en de uitkomsten van de observer studie zijn daarna vergeleken. Hoewel de verschillen tussen de sets met verschillende beeldkwaliteit niet groot waren, gaven zowel de VGA test als de observer studie dezelfde rangorde aan. De scores van de radiologen en de fysici bleken vergelijkbaar, al scoorden de fysici systematisch later (gemiddelde op de VAS score is 10% lager). De resultaten van deze studie laten zien dat de kandidaat kenmerken uit de VGA test daadwerkelijk gerelateerd zijn aan de klinische prestatie van de radiologen [6].

Referenties

1. Boita J, Mackenzie A, Sechopoulos I. Validation of a method to simulate the acquisition of mammographic images with different techniques. Presentatie SPIE congress 2019.

2. 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.
3. Boita J, Mackenzie A, van Engen RE, Broeders M, Sechopoulos I. Validation of a mammographic image quality modification algorithm using 3D-printed breast phantoms. *J Med Imaging* 2021;8:033502.
4. Boita J, van Engen RE, Mackenzie A, Tingberg A, Bosmans H, Bolejko A, Zackrisson S, Wallis MG, Ikeda DM, Van Ongeval C, Pijnappel R, Broeders M, Sechopoulos I, for the VISUAL group. How does image quality affect radiologists' perceived ability for image interpretation and lesion detection in digital mammography? *Eur Radiol* 2021;31:5335-43.
5. Boita J, Bolejko A, Zackrisson S, Wallis MG, Ikeda DM, van Ongeval C, van Engen RE, Mackenzie A, Tingberg A, Bosmans H, Pijnappel R, Sechopoulos I, Broeders M. Development and content validity evaluation of a candidate instrument to assess image quality in digital mammography: a mixed-method study. *Eur J Radiol* 2021;134:109464.
6. Boita J, van Engen RE, Mackenzie A, Tingberg A, Bosmans H, Bolejko A, Zackrisson S, Wallis MG, Ikeda DM, van Ongeval C, Pijnappel R, Broeders M, Sechopoulos I. Validation of a candidate instrument to assess image quality in digital mammography using ROC analysis. *Eur J Radiol.* 2021 Jun;139:109686.

4.5 Het SmartCurve compressiesysteem

Projectleiders: prof. dr. Mireille Broeders (Radboudumc/LRCB), dr. Daniëlle van der Waal (LRCB)

Naast het standaard compressiesysteem waarmee de borst wordt aangedrukt tijdens het maken van een mammogram bestaat tegenwoordig ook het 'SmartCurve' compressiesysteem. 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 geïncludeerd. Verder is in dit onderzoek slechts één van de twee versies van het SmartCurve compressiesysteem gebruikt, namelijk 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. Deze vergunning is in 2019 toegekend. In dit onderzoeksproject is het de bedoeling dat er in een groep van 1250 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 rechterborst). 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 borstkanker. Daarbij zal dus aanvullend op de typekeuring ook de pijnbeleving van beide systemen worden meegewogen.

Na het toekennen van de vergunning zijn het LRCB, Bevolkingsonderzoek Noord en Bevolkingsonderzoek Zuid-West verdere voorbereidingen gaan treffen voor dit onderzoeksproject. Begin 2020 is deze studie van start gegaan, maar door het stilleggen van de screening per 16 maart in verband met de coronapandemie is ook de studie gestopt. In mei 2021 is overleg geweest met de screeningsregio's Noord en Zuid-West om te kijken wanneer de SmartCurve studie herstart zou kunnen worden. In de regio Zuid-West bleek het op korte termijn niet mogelijk om deze studie te faciliteren, in de regio Noord kon in principe een herstart plaatsvinden op één screeningseenheid. In overleg met de screeningorganisatie is besloten dat de regio's Noord en Oost zullen bijdragen aan het vervolg van de SmartCurve studie. De inclusie zal opgehoogd worden omdat de onderbreking van 1,5 jaar tot gevolg heeft dat er veel factoren veranderd zijn. VWS heeft daartoe een verlenging van de vergunning verleend. De training van de laborantenteams in beide regio's heeft inmiddels plaatsgevonden en de studie is herstart in regio Noord (begin oktober) en Oost (half november). In beide regio's loopt de inclusie voor de SmartCurve studie voorspoedig.

Referenties

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

4.6 aiREAD

Projectleiders: prof. dr. Ioannis Sechopoulos (Radboudumc), prof. dr. Mireille Broeders (Radboudumc/LRCB)

Met de introductie van artificiële intelligentie (AI) kan een computer, net als een radioloog, mammogrammen beoordelen. Deze AI methoden kunnen ingezet worden om de balans tussen de voor- en nadelen van borstkankerscreening te verbeteren. In het bevolkingsonderzoek krijgt 1 op de 4 gescreende vrouwen een borstkankerdiagnose buiten de screening om. Een deel van deze borstkankers ontstaat na het voorgaande screeningsonderzoek, maar 50% van de intervalkankers was achteraf al zichtbaar op het eerdere mammogram. De introductie van AI, samen met nieuwe leesstrategieën, kan dit probleem aanpakken en de prestatie van de radiologen verbeteren.

In november 2019 is door TTW en KWF het project getiteld 'aiREAD – Accurate and Intelligent Reading for EARlier breast cancer Detection' toegekend aan het consortium waar LRCB deel van uitmaakt. In dit project zullen we evalueren hoe we de huidige AI methoden het beste kunnen integreren met de nieuwe leesstrategieën zodat radioloog en computer optimaal samenwerken in de beoordeling van de mammogrammen. Het project is in 2020 gestart met de aanstelling van twee promovendi. Eén promovendus is gestart met een onderzoek naar de individuele sensitiviteit en specificiteit van screeningsradiologen en hoe deze radiologen het beste samen kunnen lezen. Op basis van de resultaten in een Zweedse dataset lijkt het optimaal om radiologen die tegengesteld scoren op sensitiviteit en specificiteit samen te laten lezen [1,2]. Deze studie zal herhaal worden in een Noorse en Engelse dataset om te kijken of dit patroon generaliseerbaar is. De tweede promovendus zal zich richten op het identificeren van karakteristieken in het mammogram met behulp van kunstmatige intelligentie die de visuele adaptatie van screeningsradiologen kan beïnvloeden. Echter om het algoritme te kunnen

ontwikkelen, is eerst aan een methode gewerkt die het mogelijk maakt om het borstweefsel te onderscheiden van de borstspier. Deze methode werkt inmiddels goed voor verschillende fabrikanten en verschillend opnames, maar zal nog verder geoptimaliseerd worden voor de cranio-caudale opname [3-4].

Referenties

1. Gommers J, Abbey C, Strand F, Broeders M, Sechopoulos I. Optimizing the pairs of radiologists that double read screening mammograms. EUSOBI abstract, 2021.
2. Gommers J, Abbey C, Strand F, Broeders M, Sechopoulos I. Optimizing the pairs of radiologists that double read screening mammograms. RSNA abstract, 2021.
3. Verboom S, Caballo M, Broeders MJM, Teuwen J, Sechopoulos I. Deep learning-based breast tissue segmentation in digital mammography: generalization across views and vendors. SPIE abstract, 2022.
4. Verboom S, Caballo M, Broeders MJM, Teuwen J, Sechopoulos I. Breast tissue segmentation in digital mammography using deep learning: one method for multiple views and vendors. ECR abstract, 2022.

4.7 PREFER studie

Projectleiders: prof. dr. Mireille Broeders (Radboudumc/LRCB), dr. Daniëlle van der Waal (LRCB)

In 2017 is hoog-risico HPV (hrHPV) screening met cytologietriage ingevoerd in het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker in Nederland. Onderzoek heeft laten zien dat een hrHPV-bepaling als primaire screeningstest, in plaats van cytologie, de sensitiviteit van de screening verhoogt. De eerste screeningsrondes van het nieuwe programma laten echter duidelijk zien dat er ook nadelen aan verbonden zijn. Zowel het aantal vrouwen dat na 6 maanden terug moet keren als het aantal verwijzingen naar de gynaecoloog is namelijk sterk toegenomen: van resp. 3,7% en 0,9% (2012-2016) tot 5,9% en 2,8% (2018) [1]. Meer dan 40.000 vrouwen, vaak de jongste deelnemers van 30 tot 34 jaar, ontvingen in 2018 een positief hrHPV testresultaat en moesten daardoor opnieuw een uitstrijkje laten maken na 6 maanden of werden meteen verwezen voor colposcopie. De meeste van deze vrouwen zullen geen klinische relevante laesie hebben. Zij zijn door hun deelname aan de screening dus onnodig ongerust gemaakt en ondergaan nader (invasief) onderzoek zonder dat baarmoederhalskanker of een hooggradig voorstadium wordt gevonden. Het uitbreiden van de cytologietriage met informatie over andere risicofactoren kan onnodige verwijzingen en follow-up mogelijk reduceren. De uitgebreide risicoprofilering kan wellicht ook voorkomen dat vrouwen na een positieve zelfafnametest moeten terugkeren voor een cytologiebepaling.

In 2020 heeft ZonMw een subsidie toegekend aan het project '*Risk Profiling in cervical cancer screening to Reduce unnecessary reFErrals and follow-up in the triage of hrHPV-positive women*' (PREFER). In de PREFER-studie zal eerst worden onderzocht welke bevorderende en belemmerende factoren invloed hebben op het draagvlak voor deze vorm van risicoprofilering binnen het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. Vervolgens wordt gekeken welke risicofactoren bijdragen aan het schatten van het individuele risico van hrHPV-positieve vrouwen op (een voorstadium van) baarmoederhalskanker. Daarna zal met behulp van een microsimulatiemodel gekeken worden welke triagescenario's voor hrHPV-positieve vrouwen de meest optimale balans geven tussen voor- en nadelen van screening.

De PREFER-studie wordt geleid door twee LRCB-onderzoekers. De promovendus op dit project is gestart per 1 januari 2021. Als eerste onderdeel is een literatuuronderzoek uitgevoerd om een overzicht te maken van alle risicofactoren voor baarmoederhalskanker die mogelijk van belang zijn. In aanvulling daarop zijn online focusgroepen uitgevoerd om bij vrouwen in de doelgroep na te vragen of zij bereid zouden zijn om informatie over deze risicofactoren te delen om de verwijzing meer 'op maat' in te kunnen richten. Daarnaast is in de focusgroepen besproken hoe vragen over de risicofactoren het beste geformuleerd kunnen worden en welke vragen meer of minder acceptabel zijn. Op basis van het literatuuronderzoek en de focusgroepen is een vragenlijst ontwikkeld. Het doel is om deze vragenlijst in 2022 aan te bieden aan alle vrouwen met een hrHPV-positieve uitslag. De medisch-ethische toetsingscommissie Oost Nederland heeft dit onderzoek als niet WMO-plichtig beoordeeld. Parallel hieraan is een gegevensaanvraag gedaan bij het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (gecombineerd dataverzoek en attendering op een vragenlijst). Deze aanvraag is in behandeling. Als onderdeel van deze procedure heeft VWS al vastgesteld dat de Wet Bevolkingsonderzoek niet van toepassing is.

Referenties

1. Monitor Bevolkingsonderzoek Baarmoederhalskanker 2018. Gepubliceerd in 2019. Beschikbaar via: <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2019/12/20/monitor-bevolkingsonderzoek-baarmoederhalskanker-2018>
2. van der Waal D, Bekkers RLM, Dick S, Lenselink CH, Massuger LFAG, Melchers WJG, Schmeink CE, Siebers AG, Broeders MJM. Risk prediction of cervical abnormalities: The value of sociodemographic and lifestyle factors in addition to HPV status. *Prev Med.* 2020 Jan;130:105927.

HOOFDSTUK 5 - VERWACHTE ONDERZOEKSPROJECTEN

5.1 Leesvolume

Radiologen die in het bevolkingsonderzoek borstkanker willen werken, moeten aan een aantal eisen voldoen. De radioloog is in het bezit van een certificaat mammascreeening van het LRCB en hij/zij staat ingeschreven in het Kwaliteitsregister van het LRCB. Om geregistreerd te kunnen blijven moeten de radiologen o.a. aan de eis voldoen tenminste 3000 screeningsonderzoeken op jaarbasis te beoordelen.

Voor de screeningsradiologen in Nederland is het geen enkel probleem om meer dan deze minimaal vereiste hoeveelheid onderzoeken te beoordelen. Uit door het LRCB uitgevoerde visitaties blijkt bijvoorbeeld dat in 2015 de helft van alle screeningsradiologen (mediaan) 12.295 of meer onderzoeken hebben gelezen.

Bij het lezen van deze grote hoeveelheden kan men zich afvragen of vermoeidheid een rol zou kunnen gaan spelen en of er naast een minimaal vereiste hoeveelheid ook een maximale hoeveelheid te lezen onderzoeken gesteld zou moeten worden. In 2015 heeft het LRCB een literatuurstudie [1] uitgevoerd, met als doel het bepalen van het maximaal aantal uren dat een screeningsradioloog per dag verantwoord kan besteden aan het beoordelen van mammogrammen. De conclusie was dat er op dat moment onvoldoende wetenschappelijke basis was voor een norm voor het maximale aantal lezingen van de radioloog. Naar aanleiding van deze literatuurstudie adviseert het LRCB wel om tijdens het beoordelen elk uur een pauze te nemen.

Uit een recente Noorse studie uitgevoerd in het borstkankerscreeningprogramma aldaar [2], blijkt dat een jaarlijks leesvolume tussen 4.000 en 10.000 onderzoeken per jaar het meest optimaal is om een hoge screeningsperformance te krijgen. Deze studie laat verder zien dat bij leesvolumes boven de 10.000 onderzoeken per jaar de sensitiviteit steeds verder afneemt. Omdat de omstandigheden in het Noorse borstkankerscreeningprogramma mogelijk anders zijn dan in Nederland, is het de vraag of de resultaten van deze studie één op één vertaald mogen worden naar de Nederlandse situatie. En bovendien kijkt deze studie alleen naar de totale gelezen onderzoeken per jaar en niet naar het aantal gelezen onderzoeken per dag (ofwel per leessessie). Dit is wel een factor die van belang zou kunnen zijn, omdat het niet ondenkbaar is dat het uitmaakt of een radioloog bijvoorbeeld 50 maal 200 onderzoeken per jaar leest, of 20 maal 500 onderzoeken.

Het LRCB heeft van het RIVM de opdracht gekregen om in 2022 een retrospectieve studie uit te voeren om het verband is tussen het aantal lezingen van de radiologen en de screeningsperformance wetenschappelijk te onderzoeken. De resultaten van deze studie zullen mogelijk leiden tot een aanpassing van de richtlijnen voor de visitatie en voor de registratie in het Kwaliteitsregister voor screeningsradiologen.

Referenties

1. Hoff SR, Myklebust TÅ, Lee CI, Hofvind S. Influence of Mammography Volume on Radiologists' Performance: Results from BreastScreen Norway. *Radiology*. 2019; 292(2): 289–296.

5.2 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 [1-2].

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).

Het LRCB heeft initiatief genomen voor een subsidieaanvraag bij het KWF voor onderzoek naar tomosynthese in de screening. Met dit onderzoek kan vastgesteld worden 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. Het onderzoek is met partners vanuit academische centra, industrie, overheid, screeningsorganisaties en cliëntvertegenwoordiging opgesteld en in 2018 bij KWF ingediend. In 2019 is definitief duidelijk geworden dat het project niet gehonoreerd wordt. Deels parallel aan het traject bij KWF heeft LRCB in het afgelopen jaar verkennende gesprekken gevoerd met de industrie om (een deel van) het onderzoek uit te voeren. Daarnaast heeft discussie plaatsgevonden in de context van de Value of Information analyse (VOI) voor tomosynthese in de screening waar LRCB als adviseur bij betrokken was. Uit deze analyse is duidelijk geworden dat de screeningskosten van tomosynthese de modelparameter is die het grootste deel van de parameteronzekerheid veroorzaakt. ZonMw zal in afstemming met CvB-RIVM en Gezondheidsraad een call tekst opstellen voor onderzoek dat deze onzekerheid kan verminderen. Deze call wordt een top-down procedure waarbij indiening beperkt wordt tot één partij en zou in het voorjaar van 2020 opengesteld worden. Gezien de ontwikkelingen rondom de coronapandemie heeft dit echter vertraging opgelopen.

In januari 2021 heeft het LRCB opnieuw initiatief genomen en de eerder ingediende subsidieaanvraag herzien op geleide van de commentaren van KWF. Deze herziene versie is samen met een breed consortium op 12 mei 2021 ingediend. Een week later, op 18 mei 2021, is de ZonMw call Vroege Opsporing – ronde RIVM tomosynthese 2021 gepubliceerd. Met een afgeslankt consortium heeft het LRCB op 14 september ook een aanvraag ingediend over tomosynthese in de screening in de ZonMw call Vroege Opsporing. Eind december 2021 heeft KWF de tomosynthese aanvraag voorwaardelijk

toegekend. Dat wil zeggen dat ze de studie zullen financieren onder de voorwaarde dat ZonMw de aanvraag over tomosynthese, die daar is ingediend, ook gaat goedkeuren. De uitslag van de aanvraag bij ZonMw wordt eind januari 2022 verwacht.

Referenties

1. Giampietro RR, Gama Cabral MV, Molina Lima SA, Weber SAT, dos Santos Nunes-Nogueira. Accuracy and effectiveness of mammography versus mammography and tomosynthesis for population-based breast cancer screening. *Sci Rep* 2020;10:7991.
2. 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.

HOOFDSTUK 6 - PUBLICATIES

Hieronder staat een selectie van wetenschappelijke publicaties uit 2020 en 2021 die betrekking hebben op de bevolkingsonderzoeken, uitgevoerd zijn door Nederlandse onderzoekers en waarbij medewerkers van het LRCB betrokken zijn geweest (vetgedrukte namen).

2021

- Alarie S, Hagan J, Dalpé G, Faraji S, Mbuya-Bienge C, Nabi H, Pashayan N, Brooks JD, Dorval M, Chiquette J, Eloy L, Turgeon A, Lambert-Côté L, Paquette JS, Walker MJ, Lapointe J, Granados Moreno P, Blackmore K, Wolfson M, **Broeders M**, The Perspective II Study Group, Knoppers BM, Chiarelli AM, Simard J, Joly Y. Risk-Stratified Approach to Breast Cancer Screening in Canada: Women's Knowledge of the Legislative Context and Concerns about Discrimination from Genetic and Other Predictive Health Data. *J Pers Med*. 2021 Jul 27;11(8):726.
- Anton M, Reginatto M, Elster C, Mäder U, Schopphoven S, **Sechopoulos I, van Engen R**. The regression detectability index RDI for mammography images of breast phantoms with calcification-like objects and anatomical background. *Phys Med Biol*. 2021 Nov 18;66(22).
- **Boita J**, Bolejko A, Zackrisson S, Wallis MG, Ikeda DM, Van Ongeval C, **van Engen RE**, Mackenzie A, Tingberg A, Bosmans H, **Pijnappel R, Sechopoulos I, Broeders M**. Development and content validity evaluation of a candidate instrument to assess image quality in digital mammography: A mixed-method study. *Eur J Radiol*. 2021 Jan;134:109464.
- **Boita J**, Mackenzie A, **van Engen RE, Broeders M, Sechopoulos I**. Validation of a mammographic image quality modification algorithm using 3D-printed breast phantoms. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2021 May;8(3):033502.
- **Boita J, van Engen RE**, Mackenzie A, Tingberg A, Bosmans H, Bolejko A, Zackrisson S, Wallis MG, Ikeda DM, van Ongeval C, **Pijnappel R, Broeders M, Sechopoulos I**. Validation of a candidate instrument to assess image quality in digital mammography using ROC analysis. *Eur J Radiol*. 2021 Jun;139:109686.
- **Boita J, van Engen RE**, Mackenzie A, Tingberg A, Bosmans H, Bolejko A, Zackrisson S, Wallis MG, Ikeda DM, Van Ongeval C, **Pijnappel R, Broeders M, Sechopoulos I**; VISUAL group. How does image quality affect radiologists' perceived ability for image interpretation and lesion detection in digital mammography? *Eur Radiol*. 2021 Jul;31(7):5335-5343.
- Caballo M, Hernandez AM, Lyu SH, Teuwen J, Mann RM, van Ginneken B, Boone JM, **Sechopoulos I**. Computer-aided diagnosis of masses in breast computed tomography imaging: deep learning model with combined handcrafted and convolutional radiomic features. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2021 Mar;8(2):024501.
- Caballo M, Pangallo DR, Sanderink W, Hernandez AM, Lyu SH, Molinari F, Boone JM, Mann RM, **Sechopoulos I**. Multi-marker quantitative radiomics for mass characterization in dedicated breast CT imaging. *Med Phys*. 2021 Jan;48(1):313-328.
- den Dekker BM, Bakker MF, de Lange SV, Veldhuis WB, van Diest PJ, Duvivier KM, Lobbes MBI, Loo CE, Mann RM, Monninkhof EM, Veltman J, **Pijnappel RM**, van Gils CH; DENSE Trial Study Group. Reducing False-Positive Screening MRI Rate in Women with Extremely Dense Breasts Using Prediction Models Based on Data from the DENSE Trial. *Radiology*. 2021 Nov;301(2):283-292.
- Eijkelboom AH, de Munck L, Lobbes MBI, van Gils CH, Wesseling J, Westenend PJ, Guerrero Paez C, **Pijnappel RM**, Verkooijen HM, **Broeders MJM**, Siesling S; NABON COVID-19 Consortium and the COVID and Cancer-NL Consortium. Impact of the suspension and restart of the Dutch breast

cancer screening program on breast cancer incidence and stage during the COVID-19 pandemic. *Prev Med.* 2021 Oct;151:106602.

- Eijkelboom AH, de Munck L, Vrancken Peeters MTFD, **Broeders MJM**, Strobbe LJA, Bos MEMM, Schmidt MK, Guerrero Paez C, Smidt ML, Bessems M, Verloop J, Linn S, Lobbes MBI, Honkoop AH, van den Bongard DHJG, Westenend PJ, Wesseling J, Menke-van der Houven van Oordt CW, Tjan-Heijnen VCG, Siesling S; NABON COVID-19 Consortium and the COVID and Cancer-NL Consortium. Impact of the COVID-19 pandemic on diagnosis, stage, and initial treatment of breast cancer in the Netherlands: a population-based study. *J Hematol Oncol.* 2021 Apr 17;14(1):64.
- Fedon C, Caballo M, García E, Diaz O, Boone JM, Dance DR, **Sechopoulos I**. Fibroglandular tissue distribution in the breast during mammography and tomosynthesis based on breast CT data: A patient-based characterization of the breast parenchyma. *Med Phys.* 2021 Mar;48(3):1436-1447.
- **Geertse TD**, Setz-Pels W, **van der Waal D**, Nederend J, Korte B, Tetteroo E, **Pijnappel RM**, **Broeders MJM**, Duijm LEM. Added Value of Prereading Screening Mammograms for Breast Cancer by Radiologic Technologists on Early Screening Outcomes. *Radiology.* 2021 Nov 9:210746.
- Geuzinge HA, Bakker MF, Heijnsdijk EAM, van Ravesteyn NT, Veldhuis WB, **Pijnappel RM**, de Lange SV, Emaus MJ, Mann RM, Monninkhof EM, de Koekoek-Doll PK, van Gils CH, de Koning HJ; DENSE trial study group. Cost-Effectiveness of Magnetic Resonance Imaging Screening for Women With Extremely Dense Breast Tissue. *J Natl Cancer Inst.* 2021 Nov 2;113(11):1476-1483.
- Giorgi Rossi P, Lebeau A, Canelo-Aybar C, Saz-Parkinson Z, Quinn C, Langendam M, MCGarrigle H, Warman S, Rigau D, Alonso-Coello P, **Broeders M**, Graewingholt A, Posso M, Duffy S, Schünemann HJ; ECIBC Contributor Group. Recommendations from the European Commission Initiative on Breast Cancer for multigene testing to guide the use of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer, hormone receptor positive, HER-2 negative. *Br J Cancer.* 2021 Apr;124(9):1503-1512.
- Gommers JJ, Voogd AC, **Broeders MJ**, van Breest Smalenburg V, Strobbe LJ, Donkers-van Rossum AB, van Beek HC, Mann RM, Duijm LE. Breast magnetic resonance imaging as a problem solving tool in women recalled at biennial screening mammography: A population-based study in the Netherlands. *Breast.* 2021 Dec;60:279-286.
- Lameijer JRC, Voogd AC, **Broeders MJM**, **Pijnappel RM**, Setz-Pels W, Strobbe LJ, Jansen FH, Tjan-Heijnen VCG, Duijm LEM. Trends in delayed breast cancer diagnosis after recall at screening mammography. *Eur J Radiol.* 2021Mar;136:109517.
- Mbuya Bienge C, Pashayan N, Brooks JD, Dorval M, Chiquette J, Eloy L, TurgeonA, Lambert-Côté L, Paquette JS, Lévesque E, Hagan J, Walker MJ, Lapointe J, Dalpé G, Granados Moreno PG, Blackmore K, Wolfson M, Joly Y, **Broeders M**, Knoppers BM, Chiarelli AM, Simard J, Nabi H. Women's Views on Multifactorial Breast Cancer Risk Assessment and Risk-Stratified Screening: A Population-Based Survey from Four Provinces in Canada. *J Pers Med.* 2021 Feb 2;11(2):95.
- Pinto MC, Rodriguez-Ruiz A, Pedersen K, Hofvind S, Wicklein J, Kappler S, Mann RM, **Sechopoulos I**. Impact of Artificial Intelligence Decision Support Using Deep Learning on Breast Cancer Screening Interpretation with Single-View Wide-Angle Digital Breast Tomosynthesis. *Radiology.* 2021 Sep;300(3):529-536.
- Puricelli Perin DM, Christensen T, Burón A, Haas JS, Kamineni A, Pashayan N, Rabeneck L, Smith R, Elfström M, **Broeders MJM**; International Cancer Screening Network ICSN. Interruption of cancer screening services due to COVID-19 pandemic: lessons from previous disasters. *Prev Med Rep.* 2021 Sep;23:101399.

- Puricelli Perin DM, Elfström KM, Bulliard JL, Burón A, Campbell C, Flugelman AA, Giordano L, Kaminen A, Ponti A, Rabeneck L, Saraiya M, Smith RA, **Broeders MJM**; International Cancer Screening Network. Early assessment of the first wave of the COVID-19 pandemic on cancer screening services: The International Cancer Screening Network COVID-19 survey. *Prev Med.* 2021 Oct;151:106642.
- Sanderink WBG, Teuwen J, Appelman L, Moy L, Heacock L, Weiland E, **Sechopoulos I**, Mann RM. Diffusion weighted imaging for evaluation of breast lesions: Comparison between high b-value single-shot and routine readout-segmented sequences at 3 T. *Magn Reson Imaging.* 2021 Dec;84:35-40.
- Sanderink WBG, Teuwen J, Appelman L, Moy L, Heacock L, Weiland E, Karssemeijer N, Baltzer PAT, **Sechopoulos I**, Mann RM. Comparison of simultaneous multi-slice single-shot DWI to readout-segmented DWI for evaluation of breast lesions at 3T MRI. *Eur J Radiol.* 2021 May;138:109626.
- Schreuder A, Jacobs C, Lessmann N, **Broeders MJ**, Silva M, Išgum I, de Jong PA, van den Heuvel MM, Sverzellati N, Prokop M, Pastorino U, Schaefer-Prokop CM, van Ginneken B. Scan-based competing death risk model for reevaluating lung cancer computed tomography screening eligibility. *Eur Respir J.* 2021 Oct 14;2101613.
- Schreuder A, Jacobs C, Lessmann N, **Broeders MJM**, Silva M, Išgum I, de Jong PA, Sverzellati N, Prokop M, Pastorino U, Schaefer-Prokop CM, van Ginneken B. Combining pulmonary and cardiac computed tomography biomarkers for disease-specific risk modelling in lung cancer screening. *Eur Respir J.* 2021 Sep 2;58(3):2003386.
- **Sechopoulos I**, Teuwen J, Mann R. Artificial intelligence for breast cancer detection in mammography and digital breast tomosynthesis: State of the art. *Semin Cancer Biol.* 2021 Jul;72:214-225.
- Teuwen J, Moriakov N, Fedon C, Caballo M, Reiser I, Bakic P, García E, Diaz O, Michielsen K, **Sechopoulos I**. Deep learning reconstruction of digital breast tomosynthesis images for accurate breast density and patient-specific radiation dose estimation. *Med Image Anal.* 2021 Jul;71:102061.
- van Winkel SL, Rodríguez-Ruiz A, Appelman L, Gubern-Mérida A, Karssemeijer N, Teuwen J, Wanders AJT, **Sechopoulos I**, Mann RM. Impact of artificial intelligence support on accuracy and reading time in breast tomosynthesis image interpretation: a multi-reader multi-case study. *Eur Radiol.* 2021 Nov;31(11):8682-8691.
- Veenhuizen SGA, de Lange SV, Bakker MF, **Pijnappel RM**, Mann RM, Monninkhof EM, Emaus MJ, de Koekoek-Doll PK, Bisschops RHC, Lobbes MBI, de Jong MDF, Duvivier KM, Veltman J, Karssemeijer N, de Koning HJ, van Diest PJ, Mali WPTM, van den Bosch MAAJ, van Gils CH, Veldhuis WB; DENSE Trial Study Group. Supplemental Breast MRI for Women with Extremely Dense Breasts: Results of the Second Screening Round of the DENSE Trial. *Radiology.* 2021 May;299(2):278-286.
- Voets MM, Groothuis-Oudshoorn CGM, Veneklaas LHJ, Manohar S, Brinkhuis M, Veltman J, de Munck L, de Geus-Oei LF, **Broeders MJM**, Siesling S. Diagnostics in Patients Suspect for Breast Cancer in The Netherlands. *Curr Oncol.* 2021 Nov 29;28(6):4998-5008.
- Wielema M, Sijens PE, Dijkstra H, De Bock GH, van Bruggen IG, Siegersma JE, Langius E, **Pijnappel RM**, Dorrius MD, Oudkerk M. Diffusion weighted imaging of the breast: Performance of standardized breast tumor tissue selection methods in clinical decision making. *PLoS One.* 2021 Jan 25;16(1):e0245930.

2020

- Baldeh T, Saz-Parkinson Z, Muti P, Santesso N, Morgano GP, Wiercioch W, Nieuwlaat R, Gräwingholt A, **Broeders M**, Duffy S, Hofvind S, Nystrom L, Ioannidou-Mouzaka L, Warman S, McGarrigle H, Knox S, Fitzpatrick P, Rossi PG, Quinn C, Borisch B, Lebeau A, de Wolf C, Langendam M, Piggott T, Giordano L, **van Landsveld-Verhoeven C**, Bernier J, Rabe P, Schünemann HJ. Development and use of health outcome descriptors: a guideline development case study. *Health Qual Life Outcomes*. 2020 Jun 5;18(1):167.
- Bick U, Trimboli RM, Athanasiou A, Balleyguier C, Baltzer PAT, Bernathova M, Borbély K, Brkljacic B, Carbonaro LA, Clauser P, Cassano E, Colin C, Esen G, Evans A, Fallenberg EM, Fuchsjaeger MH, Gilbert FJ, Helbich TH, Heywang-Köbrunner SH, Herranz M, Kinkel K, Kilburn-Toppin F, Kuhl CK, Lesaru M, Lobbes MBI, Mann RM, Martincich L, Panizza P, Pediconi F, **Pijnappel RM**, Pinker K, Schiaffino S, Sella T, Thomassin-Naggara I, Tardivon A, Ongeval CV, Wallis MG, Zackrisson S, Forrai G, Herrero JC, Sardanelli F; European Society of Breast Imaging (EUSOBI), with language review by Europa Donna–The European Breast Cancer Coalition. Image-guided breast biopsy and localisation: recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging. *Insights Imaging*. 2020 Feb 5;11(1):12.
- Boersma LJ, Verloop J, Voogd AC, Elkhuizen PHM, Houben R, van Leeuwen AE, Linn S, de Munck L, **Pijnappel R**, Strobbe L, van Dalen T, Wesseling J, Poortmans P. Radiotherapy after primary CHEMotherapy (RAPCHEM): Practice variation in a Dutch registration study (BOOG 2010-03). *Radiother Oncol*. 2020 Apr;145:201-208.
- **Boita J**, Bolejko A, Zackrisson S, Wallis MG, Ikeda DM, Van Ongeval C, **van Engen RE**, Mackenzie A, Tingberg A, Bosmans H, **Pijnappel R**, **Sechopoulos I**, **Broeders M**. Development and content validity evaluation of a candidate instrument to assess image quality in digital mammography: A mixed-method study. *Eur J Radiol*. 2020 Dec 2;134:109464.
- **Broeders M**, Elfström KM. Importance of International Networking and Comparative Research in Screening to Meet the Global Challenge of Cancer Control. *JCO Glob Oncol*. 2020 Feb;6:180-181.
- de Munck L, Siesling S, Fracheboud J, den Heeten GJ, **Broeders MJM**, de Bock GH. Impact of mammographic screening and advanced cancer definition on the percentage of advanced-stage cancers in a steady-state breast screening programme in the Netherlands. *Br J Cancer*. 2020 Sep;123(7):1191-1197.
- Dinmohamed AG, Cellamare M, Visser O, de Munck L, Elferink MAG, Westenend PJ, Wesseling J, **Broeders MJM**, Kuipers EJ, Merckx MAW, Nagtegaal ID, Siesling S. The impact of the temporary suspension of national cancer screening programmes due to the COVID-19 epidemic on the diagnosis of breast and colorectal cancer in the Netherlands. *J Hematol Oncol*. 2020 Nov 4;13(1):147.
- Lameijer JRC, Voogd AC, **Pijnappel RM**, Setz-Pels W, **Broeders MJ**, Tjan-Heijnen VCG, **Duijm LEM**. Delayed breast cancer diagnosis after repeated recall at biennial screening mammography: an observational follow-up study from the Netherlands. *Br J Cancer*. 2020 Jul;123(2):325-332.
- Luiten JD, Voogd AC, Luiten EJT, **Broeders MJM**, Roes KCB, Tjan-Heijnen VCG, **Duijm LEM**. Recall and Outcome of Screen-detected Microcalcifications during 2 Decades of Mammography Screening in the Netherlands National Breast Screening Program. *Radiology*. 2020 Mar;294(3):528-537.

- Muratov S, Canelo-Aybar C, Tarride JE, Alonso-Coello P, Dimitrova N, Borisch B, Castells X, Duffy SW, Fitzpatrick P, Follmann M, Giordano L, Hofvind S, Lebeau A, Quinn C, Torresin A, Vialli C, Siesling S, Ponti A, Giorgi Rossi P, Schünemann H, Nyström L, **Broeders M**; ECIBC contributor group. Monitoring and evaluation of breast cancer screening programmes: selecting candidate performance indicators. *BMC Cancer*. 2020 Aug 24;20(1):795.
- Pashayan N, Antoniou AC, Ivanus U, Esserman LJ, Easton DF, French D, Sroczynski G, Hall P, Cuzick J, Evans DG, Simard J, Garcia-Closas M, Schmutzler R, Wegwarth O, Pharoah P, Moorthie S, De Montgolfier S, Baron C, Herceg Z, Turnbull C, Balleyguier C, Rossi PG, Wesseling J, Ritchie D, Tischkowitz M, **Broeders M**, Reisel D, Metspalu A, Callender T, de Koning H, Devilee P, Delaloge S, Schmidt MK, Widschwendter M. Personalized early detection and prevention of breast cancer: ENVISION consensus statement. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020 Nov;17(11):687-705. Erratum in: *Nat Rev Clin Oncol*. 2020 Jun 29.
- Rainey L, Eriksson M, Trinh T, Czene K, **Broeders MJM, van der Waal D**, Hall P. The impact of alcohol consumption and physical activity on breast cancer: The role of breast cancer risk. *Int J Cancer*. 2020 Aug 15;147(4):931-939.
- Rainey L, **van der Waal D, Broeders MJM**. Dutch women's intended participation in a risk-based breast cancer screening and prevention programme: a survey study identifying preferences, facilitators and barriers. *BMC Cancer*. 2020 Oct 6;20(1):965.
- Rainey L, **van der Waal D**, Jervaeus A, Donnelly LS, Evans DG, Hammarström M, Hall P, Wengström Y, **Broeders MJM**. European women's perceptions of the implementation and organisation of risk-based breast cancer screening and prevention: a qualitative study. *BMC Cancer*. 2020 Mar 24;20(1):247.
- Sankatsing VDV, Juraniec K, Grimm SE, Joore MA, **Pijnappel RM**, de Koning HJ, van Ravesteyn NT. Cost-effectiveness of Digital Breast Tomosynthesis in Population-based Breast Cancer Screening: A Probabilistic Sensitivity Analysis. *Radiology*. 2020 Oct;297(1):40-48.
- Sankatsing VDV, van Ravesteyn NT, Heijnsdijk EAM, **Broeders MJM**, de Koning HJ. Risk stratification in breast cancer screening: Cost-effectiveness and harm- benefit ratios for low-risk and high-risk women. *Int J Cancer*. 2020 Dec 1;147(11):3059-3067.
- Schünemann HJ, Lerda D, Quinn C, Follmann M, Alonso-Coello P, Rossi PG, Lebeau A, Nyström L, **Broeders M**, Ioannidou-Mouzaka L, Duffy SW, Borisch B, Fitzpatrick P, Hofvind S, Castells X, Giordano L, Canelo-Aybar C, Warman S, Mansel R, Sardanelli F, Parmelli E, Gråwingholt A, Saz-Parkinson Z; European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC) Contributor Group. Breast Cancer Screening and Diagnosis: A Synopsis of the European Breast Guidelines. *Ann Intern Med*. 2020 Jan 7;172(1):46-56.
- **Sechopoulos I**, Athanasiou A. Digital Breast Tomosynthesis Screening: Better But Still Not Good Enough for All Women. *Radiology*. 2020 Dec;297(3):532-533.
- **Sechopoulos I**, Boone JM, Dance D, **van Engen R**, Russo P, Young KC. Mammography dose estimates do not reflect any specific patient's breast dose. *Eur J Radiol*. 2020 Oct;131:109216.
- **Sechopoulos I**, Mann RM. Stand-alone artificial intelligence - The future of breast cancer screening? *Breast*. 2020 Feb;49:254-260.
- **Sechopoulos I**, Teuwen J, Mann R. Artificial intelligence for breast cancer detection in mammography and digital breast tomosynthesis: State of the art. *Semin Cancer Biol*. 2020 Jun 9:S1044-579X(20)30135-8.

- **van der Waal D**, Bekkers RLM, Dick S, Lenselink CH, Massuger LFAG, Melchers WJG, Schmeink CE, Siebers AG, **Broeders MJM**. Risk prediction of cervical abnormalities: The value of sociodemographic and lifestyle factors in addition to HPV status. *Prev Med*. 2020 Jan;130:105927.
- Verburg E, van Gils CH, Bakker MF, Viergever MA, **Pijnappel RM**, Veldhuis WB, Gilhuijs KGA. Computer-Aided Diagnosis in Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Screening of Women With Extremely Dense Breasts to Reduce False-Positive Diagnoses. *Invest Radiol*. 2020 Jul;55(7):438-444.
- Wang J, Phi XA, Greuter MJW, Daszczuk AM, Feenstra TL, **Pijnappel RM**, Vermeulen KM, Bult N, Houssami N, Lu W, de Bock GH. The cost-effectiveness of digital breast tomosynthesis in a population breast cancer screening program. *Eur Radiol*. 2020 Oct;30(10):5437-5445.
- Wielema M, Dorrius MD, **Pijnappel RM**, De Bock GH, Baltzer PAT, Oudkerk M, Sijens PE. Diagnostic performance of breast tumor tissue selection in diffusion weighted imaging: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 May 6;15(5):e0232856.