

ANNUAL SCIENCE REPORT 2022

Een rapport in opdracht van het RIVM

Januari 2023

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)	7
3.3 Scherp begrensde massa's in een screeningspopulatie	7
3.4 IMAGINE	9
3.5 Digitale optimalisatiestudie: ROCS	10
3.6 Leesvolume	11
3.7 Tomosynthese	12
HOOFDSTUK 4 - OPTIMALISEREN SCREENINGSTEST	14
4.1 Model observer studies / Artificial intelligence	14
4.2 Kwaliteitsprotocol bij tomosynthese	14
4.3 Dosimetrie	15
4.4 Visual Grading Analysis (VGA)	16
4.5 Het SmartCurve compressiesysteem	17
4.6 aiREAD	19
4.7 PREFER studie	20
HOOFDSTUK 5 - PUBLICATIES	22

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 selectie weer van wetenschappelijke publicaties door Nederlandse onderzoekers die betrekking hebben op het bevolkingsonderzoek op borstkanker, gepubliceerd in 2021 of 2022.

HOOFDSTUK 2 - BEVOLKINGSONDERZOEK BORSTKANKER IN DE MEDIA

In de afgelopen jaren is er veel aandacht geweest voor MRI als aanvullende screeningstechniek bij vrouwen met zeer dicht borstweefsel, naar aanleiding van de resultaten van de DENSE-trial. In het voorjaar van 2022 verscheen er een rapport over het capaciteitsonderzoek van KPMG, in opdracht van het RIVM, naar MRI voor borstkankerscreening. Dit onderzoek liet zien dat er verschillende onzekerheden zijn rondom de beschikbare capaciteit, waarbij het beschikbare personeel met name als mogelijk belemmerende factor werd genoemd [1]. Naar aanleiding van deze resultaten, heeft minister Kuipers besloten dat het niet doelmatig is om nu al tijdelijk MRI-screening aan te bieden bij vrouwen met zeer dicht borstweefsel [2].

In 2022 werd er in het algemeen in de media veel gesproken over alternatieven voor mammografie binnen het bevolkingsonderzoek borstkanker. Zo kwam de Early Warning Scan, van uitvinder Tom Sanders, in het nieuws [3]. Dit apparaat was ook te zien tijdens de Dutch Design Week in Eindhoven. Belangrijk is om te benadrukken dat er nog geen wetenschappelijk onderzoek is uitgevoerd naar dit apparaat en dat het dus onbekend is of het daadwerkelijk borstkanker vroegtijdig kan opsporen. Daarmee is het nog veel te vroeg om te zeggen of dit ooit overwogen kan worden als screeningstechniek. De stichting YvYa probeert nu geld in te zamelen om onderzoek te kunnen doen naar de Early Warning Scan.

Ook was er aandacht voor de Mamma CT, wat zich duidelijk in een verder stadium van ontwikkeling bevindt dan de voorgenoemde Early Warning Scan. In het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) is eind 2021 een onderzoek gestart naar de Mamma CT als screeningstechniek. [4, 5] Het onderzoek richt zich nu nog op een selectieve groep vrouwen, maar de onderzoekers hopen dit uit te kunnen breiden naar een meer algemene screeningspopulatie in de toekomst.

Op 30 oktober 2022 werd een artikel in het Algemeen Dagblad gepubliceerd waarin een journalist haar persoonlijke ervaringen met het Nederlandse bevolkingsonderzoek borstkanker beschreef [6]. Het artikel stond uitgebreid stil bij de pijnbeleving. Hierbij werd ook gekeken naar mogelijke alternatieven in de toekomst. Het artikel leverde veel reacties en vragen op van lezers, waarna prof. dr. Ruud Pijnappel werd gevraagd om op enkele belangrijke onderwerpen te reageren in een vervolgartikel [7].

Zowel in de Libelle (op 25 mei 2022) als in de Volkskrant (op 9 december 2022) verschenen overzichtsartikelen over ontwikkelingen qua screeningstechnieken [5, 8]. In het artikel van de Libelle werd uitgebreid ingegaan op mammografie, maar ook andere technieken – zoals MRI, de Mamma CT en pammografie – kwamen aan bod [8]. Ook werd expliciet vermeld dat thermografie niet als alternatieve screeningstechniek aangeboden mag worden. In het artikel van de Volkskrant kwamen pammografie, tepelvochtanalyse, MRI, Mamma CT en echografie ter sprake [5]. Er werd geconcludeerd dat er voor MRI het meeste bewijs ligt als alternatieve of additionele screeningstechniek, maar hierbij werd ook de discussie aangehaald rondom kosteneffectiviteit en de vergelijking met contrast-enhanced mammography (CEM). Daarnaast werd aan het eind van het artikel de mogelijkheid van gepersonaliseerde screening belicht, waarbij per risicogroep bekeken wordt welke strategie de beste balans tussen voor- en nadelen oplevert.

In december stuurde minister Kuipers een brief naar de Tweede Kamer over de ontwikkelingen in de bevolkingsonderzoeken naar kanker in 2022 [9]. Hierin werd onder andere gesproken over de problemen rondom gegevensuitwisseling met zorgpartijen, het LRCB-onderzoek naar de *curved paddle* en de adviesaanvraag aan de Gezondheidsraad rondom optimalisering van het bevolkingsonderzoek. Ook kwam de dalende trend bij het screeningsinterval aan bod, hoewel daar wel sprake is van regionale verschillen. Verder werd er uitgebreid ingegaan op het proefbevolkingsonderzoek rond CEM, als aanvullende techniek voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel en daarmee mogelijk alternatief voor MRI. Het proefbevolkingsonderzoek zou meer duidelijkheid moeten geven over screeningsuitkomsten – zoals detectiecijfer, aantal fout-positieven en aantal fout-negatieven – met het gebruik van CEM bij vrouwen met zeer dicht borstweefsel. Het onderzoek moet bovendien inzicht geven in de ervaringen van zowel deelnemers als professionals met CEM en de kosteneffectiviteit. Volgens de Kamerbrief zal naar verwachting begin 2023 een nieuwe subsidieoproep verschijnen.

Referenties

1. KPMG. (2022). Capaciteitsonderzoek MRI voor borstkankerscreening. Geraadpleegd van <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2022/05/31/capaciteitsonderzoek-mri-voor-borstkankerscreening>
2. Kuipers, E.J. (2022, 7 juni). Aanvulling bevolkingsonderzoek borstkanker [Kamerbrief]. Geraadpleegd van <https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/gezondheid-en-preventie/documenten/kamerstukken/2022/06/07/kamerbrief-over-aanvulling-bevolkingsonderzoek-borstkanker>
3. Rosendaal, K. (2022, 17 oktober). Een slinger van duizenden beha's voor vrouwvriendelijke borstkankerscreening. *Eindhovens Dagblad*. Geraadpleegd op 5 januari 2023, van <https://www.ed.nl/eindhoven/een-slinger-van-duizenden-behas-voor-vrouwvriendelijke-borstkankerscreening-br~ab9499b2/>
4. RTL Nieuws / ANP. (2021, 12 oktober) Pijnlijk pletten voorbij: LUMC start met comfortabeler borstsonderzoek. *RTL Nieuws*. Geraadpleegd op 5 januari 2023, van <https://www.rtlnieuws.nl/nieuws/nederland/artikel/5259856/lumc-leiden-borstonderzoek-mammogram-mamma-ct-borstweefsel-tumor>
5. Broersma, A. (2022, 9 december). Kan de screening van borstkanker nog beter? Vijf methoden waaraan Nederlandse onderzoekers werken. *De Volkskrant*. Geraadpleegd op 5 januari 2023, van <https://www.volkskrant.nl/wetenschap/kan-de-screening-van-borstkanker-nog-beter-vijf-methoden-waaraan-nederlandse-onderzoekers-werken~bd8b08e9/?referrer=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F>
6. Oomen, E. (2022, 30 oktober). Hoe pijnlijk is mammografie? 'Ze pakt mijn borst alsof het een pond gehakt is'. *Algemeen Dagblad*. Geraadpleegd op 5 januari 2023, van https://www.ad.nl/gezond/hoe-pijnlijk-is-mammografie-ze-pakt-mijn-borst-alsof-het-eeen-pond-gehakt-is~a87f2326/?cb=bc238ca7da179836309c79dba894c109&auth_rd=1
7. Oomen, E. (2022, 3 november). Doet de grootte van je borsten ertoe? 9 vragen over 'pijnlijke' mammografie. *Algemeen Dagblad*. Geraadpleegd op 5 januari 2023, van https://www.ad.nl/gezond/doet-de-grootte-van-je-borsten-ertoe-9-vragen-over-pijnlijke-mammografie~a13fa478/?cb=1de3364c0cd1acf5a700265ee1d270be&auth_rd=1
8. Jansen, M. (2022, 25 mei). Dit zijn de nieuwste ontwikkelingen: alles over de mammografie. *Libelle*. Geraadpleegd op 5 januari 2023, van <https://www.libelle.nl/gezondheid/dit-zijn-de-nieuwste-ontwikkelingen-alles-over-de-mammografie~b9332170/>

9. Kuipers, E.J. (2022, 16 december). Kamerbrief over ontwikkelingen in de bevolkingsonderzoeken naar kanker 2022 en monitors 2021. Geraadpleegd op 5 januari 2023, van <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2022/12/16/kamerbrief-over-ontwikkelingen-in-de-bevolkingsonderzoeken-naar-kanker-2022-en-monitors-2021>

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.

De voorlopige resultaten laten zien dat volumetrische borstdensiteit en de borstkanker polygene risicoscore (PRS) onafhankelijke risicofactoren zijn voor borstkanker. Het discriminerend vermogen van drie bestaande risico predictiemodellen zonder densiteit (Gail, IBIS en BOADICEA) lijkt relatief beperkt, maar kan dus waarschijnlijk verbeterd worden door deze factoren, en mogelijk andere factoren uit de PRISMA vragenlijst, toe te voegen aan de modellen. Het toevoegen van de PRS aan het Gail model lijkt de prestatie van het model in de Nederlandse borstkankerscreening populatie alvast te verbeteren. Het

microsimulatiemodel MISCAN laat in de voorlopige resultaten zien dat screening op basis van risico en densiteit kan leiden tot een toename in gewonnen levensjaren en mogelijk een daling in kosten. Vooruitlopend op implementatie kan geconcludeerd worden dat interesse in borstkankerrisico informatie hoog is bij Nederlandse vrouwen die deelnemen aan screening. Intensiever screenen wordt door deelnemers gezien als meer acceptabel dan minder intensief screenen. Daarnaast is duidelijk dat het huidige bevolkingsonderzoek niet ingericht is op screening 'op maat' en dat substantiële wijzigingen op onder andere organisatorisch en logistiek gebied nodig zullen zijn om eventuele implementatie mogelijk te maken. 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. In eerder verschenen artikelen werd al gerapporteerd over acceptatie van screening 'op maat' door vrouwen in de doelgroep en ethische, juridische en organisatorische aspecten [1-6]. Tot slot werd vorig jaar een vragenlijsonderzoek gepubliceerd onder 325 deelnemers aan de PROCAS studie in Engeland. In deze studie is het risico op borstkanker aan de deelnemers gecommuniceerd. Daarna werd gekeken in hoeverre dit invloed had op het gedrag van de deelnemers, dat wil zeggen of deelnemers hun leefstijl aanpasten om het risico op borstkanker te verlagen en of zij deelnamen aan screening met een aangepast screeningsbeleid op basis van hun risico. Communicatie van het risico op borstkanker bleek inderdaad het gedrag van de deelnemers in de gewenste richting te beïnvloeden. Daarmee is effectieve communicatie van essentieel belang om het effect van screening op maat te realiseren.

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. Rainey L, van der Waal D, Donnelly LS, Southworth J, French DP, Evans DG, Broeders MJM. Women's health behaviour change after receiving breast cancer risk estimates with tailored screening and prevention recommendations. *BMC Cancer* 2022;22:69.

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. Op 1 november 2022 stond de inclusie op meer dan 800 patiënten. In Nederland doen bijna 50 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 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 verwijfsstrategie 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 werd 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 verwijfsstrategie zou worden ingevoerd.

Op basis van 15 artikelen die zijn geïncludeerd uit 148 artikelen die met de literatuur search werden gevonden, werd onderschreven dat scherp begrensde massa's een PVW hebben van 0-2%. Artikelen die specifiek focusten op een deel van deze scherp begrensde massa's, namelijk de solitair nieuwe of gegroeide massa's, vonden een hogere PVW van 10-12%. Over het algemeen hadden de screen-detected carcinomen een gunstige prognose. Uit de verkenning van de screeningspraktijk bleek dat 25% van de verwijfsadviezen (2133 van de 8860) waren verwezen vanwege een scherp begrensde massa gezien op het screeningsmammogram. Deze verwijfsadviezen hadden een PVW van 10,6% voor vervolgscreeningsonderzoeken en 2,0% voor eerste screeningsonderzoeken. Ook hier hadden de screen-detected carcinomen over het algemeen een goede prognose.

Om carcinomen die zich presenteren als een scherp begrensde massa op het screeningsmammogram te kunnen onderscheiden, is het kunnen bepalen of deze massa nieuw of gegroeid is essentieel. Dit is bij eerste screeningsonderzoeken niet mogelijk, omdat hier een voorgaand screeningsonderzoek ontbreekt. Dit leidt tot een lage PVW. Als een voorgaand mammogram dat gemaakt is in een ziekenhuis beschikbaar zou zijn voor de screeningsradioloog zou dit de PVW verbeteren. Gezien de overwegend gunstige prognose van de screen-detected carcinomen, zou tevens overwogen kunnen worden om scherp begrensde massa's die gezien worden in een eerste screeningsonderzoek pas te verwijzen bij een vervolgscreeningsonderzoek indien deze gegroeid is.

Deze resultaten en conclusies zijn verwerkt tot een manuscript en dit zal begin 2023 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>

3.4 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 milde 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. Het project zet de eerste stap om in borstkankerpatiënten te bepalen of computeralgoritmes in staat zijn om mammografische kenmerken te identificeren die gerelateerd zijn aan milde 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 gericht verwijzen van de juiste afwijkingen. Vrouwen met afwijkingen die samenhangen met een milde 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 screeningsmammogrammen beschikbaar van 2600 vrouwen die hebben deelgenomen aan screening en bij wie borstkanker is vastgesteld. Daarnaast zijn van vrouwen bij wie borstkanker tussen screeningsrondes in is vastgesteld, mammogrammen uit de ziekenhuizen verzameld. Op basis van de mammogrammen worden computeralgoritmes ontwikkeld voor het identificeren van vroege mammografische kenmerken van een invasieve tumor. De mammografische kenmerken worden eerst gecorreleerd aan pathologische kenmerken van tumoren, zoals subtype van borstkanker. Informatie over pathologische kenmerken is beschikbaar via PALGA, de Nederlandse Kankerregistratie en ziekenhuizen. Ook is in kaart gebracht of en wanneer patiënten met bepaalde kenmerken een uitzaaiing of terugkeer van ziekte krijgen. Een deel van de beschikbare data is geanalyseerd. Daarbij is bekeken of beeldkenmerken, bijvoorbeeld op het mammogram gemeten tumorvolume, textuur van de tumor of met deep learning gevonden kenmerken, kunnen voorspellen of sprake is van een mild of agressief subtype van borstkanker. De voorlopige resultaten zijn veelbelovend, maar het voorspelmodel heeft het nog niet altijd bij het juiste eind en moet nog verbeterd worden. De komende tijd richten de

onderzoekers zich erop om, gebruik makend van alle beschikbare data, de voorspelmodellen nog nauwkeuriger te maken. Daarnaast wordt het komende jaar ook gekeken of het mogelijk is om, naast pathologische subtypes, het uiteindelijke beloop van de ziekte te voorspellen op basis van kenmerken van het mammogram. Uiteindelijk zal dit project de vraag beantwoorden of kenmerken van het mammogram gebruikt kunnen worden om de ernst en het beloop borstkanker te voorspellen. De resultaten van dit project zijn de basis om uiteindelijk te komen tot meer gerichte verwijzing in de borstkankerscreening.

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.

3.5 Digitale optimalisatiestudie: ROCS

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

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 intervalkankers 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. Het protocol van ROCS is gepubliceerd in European Radiology [4]. De data aanvraag bij BVO NL voor het verkrijgen van de follow up gegevens van de screeningsonderzoeken is in voorbereiding. Door de coronapandemie is een langere follow up periode aangehouden om rekening te houden met het verlengde screeningsinterval.

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.
4. Sechopoulos I, Abbey CK, van der Waal D, Geertse T, Tetteroo E, Pijnappel RM, Broeders MJM. Evaluation of reader performance during interpretation of breast cancer screening: the Recall and detection Of breast Cancer in Screening (ROCS) trial study design. *Eur Radiol* 2022;32:7463-69.

3.6 Leesvolume

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

Radiologen die in het bevolkingsonderzoek borstkanker willen werken, moeten aan een aantal eisen voldoen. De radioloog is in het bezit van een certificaat mammascreening 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 te bepalen wat 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.

Er is een studieprotocol geschreven en vervolgens is een data-aanvraag ingediend bij BVO NL. Deze procedure loopt en het LRCB is momenteel in afwachting van het aanleveren van de data.

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.

3.7 Tomosynthese

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

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]. Het is echter nog niet duidelijk of deze extra detectie ook klinisch relevante borstkankers betreft.

Het LRCB heeft zich, samen met andere partijen, ingezet voor een studie waarmee het effect van tomosynthese, ter vervanging van digitale mammografie, in het Nederlandse bevolkingsonderzoek borstkanker bepaald kan worden op de korte-, middellange- en lange termijn.

De volgende primaire onderzoeksvragen zullen worden beantwoord:

- A. Wat is het effect van tomosynthese op borstkankers die in een gevorderd stadium of tussen screeningsronden in gediagnosticeerd worden?
- B. Wat is het effect van tomosynthese op het verwijscijfer?
- C. Wat zijn mogelijke barrières in de acceptatie van screening met tomosynthese door deelnemers, screeningslaboranten en screeningsradiologen, en hoe kunnen we daar het beste op inspelen?
- D. Kan een optimale leesstrategie de hogere werkdruk van het beoordelen van tomosynthese beelden in de screening verminderen of zelfs voorkomen?
- E. Uitgaand van een positief effect van tomosynthese op de lange termijn en een optimale leesstrategie, is screening met tomosynthese kosteneffectief?

Daarnaast is er één secundaire onderzoeksvraag: welke onvoorziene uitdagingen, bijvoorbeeld organisatorisch, komen we tegen bij de introductie van tomosynthese in 5 van de 71 screeningseenheden?

In januari 2021 heeft het LRCB initiatief genomen om een eerder ingediende subsidieaanvraag te 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. In december 2021 heeft het KWF de subsidieaanvraag over tomosynthese in het Nederlandse bevolkingsonderzoek voorwaardelijk toegekend. De voorwaarde bestond eruit dat ZonMw de aanvraag over tomosynthese die in de call van september 2021 was ingediend ook zou financieren. Vanaf januari 2022 zijn er gesprekken geweest met KWF en ZonMw om te kijken wat er nodig is om de studie naar tomosynthese mogelijk te maken en een consortiumovereenkomst voor te bereiden. Voor de zomer is de consortiumovereenkomst goedgekeurd door ZonMw en KWF en vervolgens ondertekend door alle partijen. Documenten voor de vergunningaanvraag zijn opgesteld in nauw overleg met BVO-NL en ingediend in oktober 2022. De impact assessment uitgevoerd door BVO-NL is in december 2022 afgerond. De studie naar tomosynthese, de STREAM studie, start officieel per 1 januari 2023.

Referenties

1. Houssami N, Zackrisson S, Blazek K, Hunter K, Bernardi D, Lång K, Hofvind S. Meta-analysis of prospective studies evaluating breast cancer detection and interval cancer rates for digital breast tomosynthesis versus mammography population screening. *Eur J Cancer*. 2021;148:14–23.

HOOFDSTUK 4 - OPTIMALISEREN SCREENINGSTEST

4.1 Model observer studies / Artificial intelligence

Projectleiders: prof. dr. Ioannis Sechopoulos (Radboudumc/Universiteit Twente), 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 en 2022 een volledige simulatie van de beeldvormende keten in de mammografie gemaakt, waarbij klinische en fantoom beelden gesimuleerd kunnen worden van meerdere typen mammografen. In 2022 is met behulp van AI technologie het stroostralenrooster gesimuleerd en is een start gemaakt met het AI-gebaseerd simuleren van beeldbewerking.

Een andere promovenda bij PTB is van start gegaan met het AI-gebaseerd bepalen van beeldkwaliteit in digitale mammografie.

In 2022 is financiering verkregen voor een groot Europees project met diverse Europese metrologie instituten en NCCPM, het National Coordinating Centre for the Physics of Mammography van het Verenigd Koninkrijk, waarbij een platform gebouwd gaat worden om AI software in de medische techniek te evalueren. Hierbij wordt mammografie als showcase gebruikt. Het project zal in september 2023 van start gaan.

Referenties

1. Mauter F., Development of a system-specific simulation environment for mammography data in Python. Presentatie op International Workshop for Breast Imaging (IWBI) 2022.

4.2 Kwaliteitsprotocol bij tomosynthese

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

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 en 2022 is dit protocol verder ontwikkeld en een publieke conceptversie voor commentaar is in april 2022 beschikbaar gekomen. Hierbij werd, in individuele sessies, feedback verkregen van de zeven grootste fabrikanten van mammografie apparatuur, waarbij ook confidentiële toekomstige ontwikkelingen gedeeld werden. Op het European Congress of Medical Physics in Dublin is een feedback sessie georganiseerd om met individuele fysici te discussiëren over de conceptversie van het meetprotocol. Eind januari 2023 zal de finale conceptversie ter goedkeuring in stemming worden gebracht in de werkgroep.

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., Develop a relevant QC protocol in digital breast tomosynthesis. Presentatie op International Workshop for Breast Imaging (IWBI) 2022.
2. Van Engen R., I Sechopoulos, presentaties en voorzitters op EFOMP European School for Medical Physics Experts at the European Congress of Medical Physics 2022

4.3 Dosimetrie

Projectleider dosimetrie model: prof. dr. Ioannis Sechopoulos (Radboudumc/Universiteit Twente), werkgroeplid: Ruben van Engen (LRCB)
Projectleiders dosimetrie fantoom: Ruben van Engen (LRCB), prof. dr. Ioannis Sechopoulos (Radboudumc/Universiteit Twente)

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. Deze zijn gebaseerd op data m.b.t. borstcompositie van enkele miljoenen vrouwen uit bijna alle continenten. De benodigde gebruikerssoftware voor het gebruik van de nieuwe dosimetrie is gereed en geëvalueerd. Het concept rapport van de dosimetrie werkgroep is momenteel in stemming in de werkgroep ter goedkeuring. Daarna zal deze voor formele goedkeuring naar het besturen van AAPM en EFOMP gestuurd worden.

Bij het herziene dosimetrie model worden ook bijbehorende fantomen ontwikkeld, die alle belichtingsautomaten op eenzelfde wijze als een borst stimuleren. Van september 2021 tot juli 2022 heeft een masterstudent uit Triëst, Italië aan de ontwikkeling en evaluatie van het fantoom gewerkt. Een medewerker van het LRCB is hierbij haar co-supervisor geweest. Naar aanleiding hiervan zal het fantoom enkele kleine wijzigingen ondergaan, waarna de finale evaluatie plaats zal vinden in samenwerking met het Referenzzentrum SüdWest in Duitsland.

Referenties

1. Valeria De Leo, Development of breast phantoms for dosimetry quality control in state-of-art mammography. Master thesis Universiteit van Triëst, Italië.

4.4 Visual Grading Analysis (VGA)

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

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 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 lager (gemiddelde op de VAS score is 10% lager). Dit betekent dus dat de fysici kritischer lijken te zijn. 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]. In 2022 is gewerkt aan het afronden van het proefschrift dat naar verwachting in de eerste helft van 2023 verdedigd zal worden.

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 geïncorporeerd. 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 screeningsorganisatie 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 er in een groep van 2500 vrouwen naast de vier standaardopnamen van het screeningsonderzoek een extra opname gemaakt met het SmartCurve™ compressiesysteem (MLO of CC van de linker- of rechterborst) of met een placebosysteem. De doelstelling van het onderzoeksproject was 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.

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 zouden bijdragen aan het vervolg van de SmartCurve™ studie. De inclusie is toen ook opgehoogd 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. In het najaar van 2021 is de inclusie van cliënten opnieuw gestart. Het betreft één screeningseenheid in de regio Noord en twee screeningseenheden in de regio Oost. De inclusie is begin 2022 op alle eenheden afgerond. De beelden waren vanaf half maart beschikbaar op het LRCB en zijn beoordeeld door twee radiologen en twee laboranten. Daarnaast zijn de toestemmingsformulieren en pijnscores digitaal verwerkt. In de zomer van 2022 zijn de analyses van de SmartCurve™ studie resultaten uitgevoerd. De resultaten zijn eerst intern afgestemd om een aanbeveling te kunnen formuleren. Daarna zijn op 21 september de belangrijkste betrokken partijen geïnformeerd, waarna op 23 september bij het LRCB-laborantensymposium de resultaten met een bredere groep gedeeld zijn. De resultaten lieten een zeer beperkte pijnreductie met het SmartCurve™ systeem zien, maar ook een verminderde zichtbaarheid van structuren op de foto. Het LRCB adviseert om die reden het SmartCurve™ systeem niet te gebruiken in het bevolkingsonderzoek borstkanker. Op basis van de resultaten van de SmartCurve™ studie is een abstract ingediend bij de ECR en geaccepteerd voor een 'research presentation'. Daarnaast is een manuscript over de SmartCurve™ studie in voorbereiding.

Referenties

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

4.6 aiREAD

Projectleiders: prof. dr. Ioannis Sechopoulos (Radboudumc/Universiteit Twente), 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 intervalekankers 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, Engelse en Noorse dataset blijkt dat het belangrijk is dat screeningsmammogrammen door twee radiologen in plaats van één radioloog worden beoordeeld om de sensitiviteit hoog te houden. Verder lijkt er geen radiologen koppelstrategie op basis van sensitiviteit en specificiteit te zijn die resulteert in betere presentaties vergeleken met het willekeurig koppelen van radiologen [1-4]. Uit de resultaten blijkt wel dat het niet verstandig is om radiologen die redelijk hetzelfde scoren op sensitiviteit te koppelen, omdat meer mammogrammen met laesies dan gemist kunnen worden.

De tweede promovendus heeft met behulp van kunstmatige intelligentie karakteristieken in mammogrammen die de visuele adaptatie van screeningsradiologen mogelijk kunnen beïnvloeden geïdentificeerd. 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 verschillende opnames [5-6]. Met behulp van de karakteristieken die de tweede promovendus heeft geïdentificeerd is de eerste promovendus lezer studies aan het uitvoeren. In de lezer studies wordt onderzocht of de interpretatie van screeningsmammogrammen kan worden verbeterd door de mammogrammen in de volgorde van de continue karakteristiekcores te laten beoordelen.

Om de vraag te kunnen beantwoorden hoe AI en radiologen het beste samen kunnen werken, moeten we ook meer inzicht hebben in wat een mammogram moeilijk maakt om te interpreteren voor zowel een radioloog als voor AI. Een onderdeel daarvan is de moeilijkheid van het karakteriseren van een laesie in een mammogram voor een radioloog. Bij de Perception Labs tijdens ECR en EUSOBI 2022 zijn lezer studies uitgevoerd waar radiologen gevraagd zijn om mammogrammen met een laesie te beoordelen en hoe moeilijk ze dat vonden op een schaal van 1-10. Wanneer radiologen een laesie moeilijk vonden om te beoordelen was de sensitiviteit lager en de specificiteit hoger [7]. Vervolgens zijn deze

moeilijkheid-scores voor elke laesie gebruikt om een model te trainen die op basis van een laesie de moeilijkheid-score kan voorspellen met een gemiddelde fout van 1.8 [8].

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. Gommers J, Abbey C, Strand F, Broeders M, Sechopoulos I. Optimizing the pairs of radiologists that double read screening mammograms. MIPS abstract, 2022.
4. Gommers J, Abbey C, Strand F, Broeders M, Sechopoulos I. Optimizing the pairs of radiologists that double read screening mammograms. ECR abstract, 2022.
5. 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.
6. 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.
7. Gommers J, Verboom S, Caballo M, Broeders M, Sechopoulos I. Comparing perceived breast lesion characterization difficulty to actual radiologist performance – results from the ECR & EUSOBI Perception Labs. ECR abstract 2023.
8. Verboom S, Gommers J, Caballo M, Teuwen J, Broeders M, Sechopoulos I. One or two screening readers? Using deep learning to predict difficulty of lesion characterization in mammography. ECR abstract 2023.

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 reFErals 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). Na uitgebreide afstemming met BVO-NL en RIVM is vastgesteld dat het uitzetten van de vragenlijst niet mogelijk is via de infrastructuur van het bevolkingsonderzoek. Om de PREFER studie toch doorgang te laten vinden is aan ZonMw een voorstel gedaan voor een aangepaste wervingsstrategie (via huisartsen, gynaecologen, social media, en voor een kleine groep (n=1000) via BVO-NL). Dit voorstel is door ZonMw goedgekeurd en per 15 december 2022 is de PREFER studie herstart. Na 12 maanden zal ZonMw beoordelen of de inclusie voldoende is om de studie verder voort te zetten.

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 - PUBLICATIES

Hieronder staat een selectie van wetenschappelijke publicaties uit 2021 en 2022 die betrekking hebben op de bevolkingsonderzoeken, uitgevoerd zijn door Nederlandse onderzoekers en waarbij medewerkers van het LRCB betrokken zijn geweest (vetgedrukte namen).

2022

- Caballo M, Rabin C, Fedon C, Rodríguez-Ruiz A, Diaz O, Boone JM, Dance DR, **Sechopoulos I**. Patient-derived heterogeneous breast phantoms for advanced dosimetry in mammography and tomosynthesis. *Med Phys*. 2022 Aug;49(8):5423-5438.
- Duijm LEM, **Broeders MJM**, Setz-Pels W, van Breest Smalenburg V, van Beek HC, Donkers-van Rossum AB, Slob MJ, Kuipers TP, Mann RM, Voogd AC. Effects of nonparticipation at previous screening rounds on the characteristics of screen-detected breast cancers. *Eur J Radiol*. 2022 Sep;154:110391.
- **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*. 2022 Feb;302(2):276-283.
- Geurts SME, Aarts AMWM, Verbeek ALM, Chen THH, **Broeders MJM**, Duffy SW. Quantifying the duration of the preclinical detectable phase in cancer screening: a systematic review. *Epidemiol Health*. 2022;44:e2022008.
- Mann RM, Athanasiou A, Baltzer PAT, Camps-Herrero J, Clauser P, Fallenberg EM, Forrai G, Fuchsjäger MH, Helbich TH, Killburn-Toppin F, Lesaru M, Panizza P, Pediconi F, **Pijnappel RM**, Pinker K, Sardanelli F, Sella T, Thomassin-Naggara I, Zackrisson S, Gilbert FJ, Kuhl CK; European Society of Breast Imaging (EUSOBI). Breast cancer screening in women with extremely dense breasts recommendations of the European Society of Breast Imaging (EUSOBI). *Eur Radiol*. 2022 Jun;32(6):4036-4045.
- Pautasso JJ, Caballo M, Mikerov M, Boone JM, Michielsen K, **Sechopoulos I**. Deep learning for x-ray scatter correction in dedicated breast CT. *Med Phys*. 2022 Dec 23.
- Pinto MC, Michielsen K, Biniazan R, Kappler S, **Sechopoulos I**. Generative compressed breast shape model for digital mammography and digital breast tomosynthesis. *Med Phys*. 2022 Nov 26.
- Ragusi MAA, van der Velden BHM, van Maaren MC, van der Wall E, van Gils CH, **Pijnappel RM**, Gilhuijs KGA, Elias SG. Population-based estimates of overtreatment with adjuvant systemic therapy in early breast cancer patients with data from the Netherlands and the USA. *Breast Cancer Res Treat*. 2022 May;193(1):161-173.
- Rainey L, **van der Waal D**, Donnelly LS, Southworth J, French DP, Evans DG, **Broeders MJM**. Women's health behaviour change after receiving breast cancer risk estimates with tailored screening and prevention recommendations. *BMC Cancer*. 2022 Jan 16;22(1):69.
- Schreuder A, Jacobs C, Lessmann N, **Broeders MJM**, 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 re-evaluating lung cancer computed tomography screening eligibility. *Eur Respir J*. 2022 May 12;59(5):2101613.

- **Sechopoulos I, Abbey CK, van der Waal D, Geertse T, Tetteroo E, Pijnappel RM, Broeders MJM.** Evaluation of reader performance during interpretation of breast cancer screening: the Recall and detection Of breast Cancer in Screening (ROCS) trial study design. *Eur Radiol.* 2022 Nov;32(11):7463-7469.
- Sijben J, Peters Y, van der Velden K, Rainey L, Siersema PD, **Broeders MJM.** Public acceptance and uptake of oesophageal adenocarcinoma screening strategies: A mixed-methods systematic review. *EClinicalMedicine.* 2022 Apr 4;46:101367.
- Verburg E, van Gils CH, van der Velden BHM, Bakker MF, **Pijnappel RM, Veldhuis WB, Gilhuijs KGA.** Validation of Combined Deep Learning Triaging and Computer-Aided Diagnosis in 2901 Breast MRI Examinations From the Second Screening Round of the Dense Tissue and Early Breast Neoplasm Screening Trial. *Invest Radiol.* 2022 Oct 17.
- Verburg E, van Gils CH, van der Velden BHM, Bakker MF, **Pijnappel RM, Veldhuis WB, Gilhuijs KGA.** Deep Learning for Automated Triaging of 4581 Breast MRI Examinations from the DENSE Trial. *Radiology.* 2022 Jan;302(1):29-36.
- Wanders AJT, Mees W, Bun PAM, Janssen N, Rodríguez-Ruiz A, Dalmış MU, Karssemeijer N, van Gils CH, **Sechopoulos I, Mann RM, van Rooden CJ.** Interval Cancer Detection Using a Neural Network and Breast Density in Women with Negative Screening Mammograms. *Radiology.* 2022 May;303(2):269-275.

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 I I 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.
- Geuzinge HA, Bakker MF, Heijnsdijk EAM, van Ravesteyn NT, Veldhuis WB, **Pijnappel RM**, de Lange SV, Emaus MJ, Mann RM, Monninkhof EM, de Koekkoek-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 Smallenburg 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, 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 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, Kamineneni 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, Kamineneni 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 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.