

# Annual Science Report

---

Een rapport in opdracht van het Rijksinstituut  
voor Volksgezondheid en Milieu

Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek

Dr. E. Paap  
Dr. M.J.M. Broeders  
Ing. R.E. van Engen  
Dr. Ir. W.J.H. Veldkamp  
Prof. Dr. R. Pijnappel

Januari 2017

***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.

# Inhoudsopgave

Hoofdstuk 1	Inleiding	2
Hoofdstuk 2	Bevolkingsonderzoek op borstkanker in de media	3
Hoofdstuk 3	Optimaliseren screeningsbeleid	5
	3.1 Psychologische consequenties bij verwijzing	
	3.2 Kwaliteit insteltechniek van MBB'ers in de screening	
	3.3 Screening Laboranten Score (SLS)	
	3.4 AIMSS	
	3.5 Sterftereductie door screening / screenen op maat	
	3.6 Low Risk Ductal Carcinoma in situ (LORD)-trial	
Hoofdstuk 4	Optimaliseren screeningstest	10
	4.1 Model observer studies	
	4.2 "Clinical Image quality assessment"- studie (CLUES)	
	4.3 Tomosynthese	
	4.4 Dosimetrie	
	4.5 Visual Grading Analysis (VGA)	
Hoofdstuk 5	Publicaties 2015/2016	14

## **Hoofdstuk 1 Inleiding**

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

Het innovatief en wetenschappelijk onderzoek van het LRCB richt zich op het verder optimaliseren van (de kwaliteit van) het bevolkingsonderzoek op borstkanker. Daarbij kunnen twee onderzoeksthema's onderscheiden worden: optimalisatie van screeningsbeleid (hoofdstuk 3) en optimalisatie van de screeningstest (hoofdstuk 4). Hoofdstuk 5 geeft een selectie van wetenschappelijke publicaties door Nederlandse onderzoekers die betrekking hebben op het bevolkingsonderzoek op borstkanker, gepubliceerd in 2015 of 2016.

## Hoofdstuk 2 Bevolkingsonderzoek op borstkanker in de media

Het jaar 2016 begon met een uitzending van Radar op 29 februari over het gebruik van thermografie als alternatief voor mammografie om borstkanker in een vroeg stadium op te sporen.<sup>(1)</sup> Thermografie is hier geen geschikte methode voor: het laat temperatuurverschillen in het huidoppervlak zien met behulp van een infrarood camera. Door de oppervlakkige werking is deze methode niet gevoelig genoeg om tumoren, die vaak dieper in het borstweefsel liggen, op te sporen, zeker niet in een vroeg stadium. Naar aanleiding van deze uitzending zijn er in maart Kamervragen aan minister Schippers gesteld.<sup>(2)</sup>

In september kwam PAMMOTH, een nieuw apparaat om borstkanker te diagnosticeren, in het nieuws. Het internationale onderzoeksconsortium, onder leiding van de Universiteit Twente, krijgt voor het ontwikkelen van dit apparaat ruim vijf miljoen euro subsidie voornamelijk van de Europese Unie.<sup>(3,4)</sup> Ook in oktober, de borstkankermaand, waren er een aantal berichten over het opsporen van borstkanker in de media. Zo stond er op 6 oktober in de Gelderlander een artikel over het onderzoek van Prof. Karssemeijer, dat ging over het opsporen van borstkanker met behulp van het computerprogramma Transpara.<sup>(5-7)</sup> Dit programma vergelijkt nieuw gemaakte mammogrammen met opgeslagen beelden van honderdduizenden mammogrammen uit ziekenhuizen en het bevolkingsonderzoek, waar voorbeelden van borstkanker en normaal weefsel in zitten. Karssemeijer voorspelt dat Transpara over vijf jaar het beoordelingsvermogen van een ervaren radioloog overtreft. Naast Transpara kwam er ook een andere techniek in het nieuws om borstkanker te ontdekken. Bij de Technische Universiteit Eindhoven wordt onderzoek gedaan naar een variant van echografie met behulp van microbubbels, i.e. Dynamic Contrast Specific Ultrasound Tomography.<sup>(8-10)</sup> De patiënt ligt daarbij op een tafel en de borst hangt vrij in een kommetje. Met speciale echografie wordt dan een 3-D beeld van de borst gemaakt wordt. De onderzoeker verwacht dat toepassing in de praktijk nog zeker tien jaar duurt en dat de techniek uiteindelijk in combinatie met andere technieken zal werken, waardoor samen een betere visualisatie ontstaat.

Op 14 oktober heeft Prof. Pijnappel, hoogleraar Mammariadiologie en bestuurder van het LRCB, zijn oratie uitgesproken.<sup>(11)</sup> Hij heeft hierin zijn visie gegeven op het traject van de screening tot en met de behandeling in het ziekenhuis vanuit het perspectief van de vrouw; en de mogelijke verdere verbeteringen van de kwaliteit. In de nieuwsberichten over zijn oratie werd vooral gerefereerd naar de mogelijkheid om voorafgaand aan het mammogram een paracetamol in te nemen.<sup>(12-14)</sup>

### Referenties

- (1) <http://radar.avrotros.nl/uitzendingen/gemist/29-02-2016/medische-thermografie/>
- (2) <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2016/03/24/beantwoording-kamervragen-over-medische-thermografie>
- (3) <https://www.utwente.nl/nieuws/!/2016/9/233888/51-miljoen-voor-droomapparaat-borstkankeronderzoek>
- (4) <http://www.zorgnieu.ws/51-miljoen-voor-droomapparaat-borstkankeronderzoek/>
- (5) 'Borstkanker opsporen kan ook met computer'. De Gelderlander. 6 oktober 2016

- (6) <http://www.gelderlander.nl/regio/nijmegen-e-o/nijmegen/computer-van-nijmeegse-hoogleraar-spoort-borstkanker-op-1.6495529>
- (7) <http://voxweb.nl/nieuws/borstkanker-opsporen-kan-ook-met-computer>
- (8) <http://www.nu.nl/gezondheid/4343819/tu-eindhoven-werkt-borstvriendelijke-mammogram.html>
- (9) <https://www.tue.nl/universiteit/nieuws-en-pers/nieuws/31-10-2016-borstvriendelijk-stralingsvrij-alternatief-voor-mammogram-in-de-maak/#top>
- (10) <http://www.nature.com/articles/srep34458>
- (11) [http://www.lrcb.nl/uploads/userfiles/files/Oratie%20Prof%20dr%20R\\_M\\_%20Pijnappel%2014%20oktober%202016%20pdf.pdf](http://www.lrcb.nl/uploads/userfiles/files/Oratie%20Prof%20dr%20R_M_%20Pijnappel%2014%20oktober%202016%20pdf.pdf)
- (12) <http://zorgnu.avrotros.nl/nieuws/detail/paracetamol-tegen-pijn-bij-borstkankerscreening/>
- (13) <http://kassa.vara.nl/nieuws/paracetamol-maakt-platdrukken-borst-minder-pijnlijk>
- (14) <https://www.skiper.nl/actueel/id28149-borstonderzoek-neem-n-paracetamolletje.html>

## Hoofdstuk 3 Optimaliseren screeningsbeleid

### 3.1 Psychologische consequenties bij verwijzing

In 2013 is de MASS trial (Modified Assessment in Service Screening) afgerond. De MASS trial heeft gekeken naar de mogelijkheid van het invoeren van een voorselectie van verwezen vrouwen buiten het ziekenhuis met als doel het aantal vrouwen dat naar het ziekenhuis wordt verwezen te verminderen. Het artikel over de kosteneffectiviteit van de MASS trial is gepubliceerd in de *Canadian Journal of Public Health*.<sup>(1)</sup> Dit is de eerste studie die de kosteneffectiviteit heeft bepaald van verschillende strategieën voor vervolgonderzoek in een landelijk screeningsprogramma. Deze studie laat de voordelen zien van het aanpassen van het aanvullend onderzoek aan de mate van radiologische verdenking op borstkanker.

Naast de gegevens voor het uitvoeren van de kosteneffectiviteitsanalyse is er ook informatie verzameld over de psychologische consequenties bij verwijzing. Hiervoor is gebruik gemaakt van de COS-BC vragenlijst (Consequences of Screening – Breast Cancer). Deze vragenlijst is gebruikt in Denemarken en kijkt onder andere naar angst, gevoel van afwijzing en gedrag. De validatie van deze vragenlijst voor gebruik in de Nederlandse setting is in 2015 uitgevoerd. Een beleidsnotitie met analyses relevant voor de BI-RADS 0 route is in december 2016 naar het RIVM-CvB gestuurd. Er wordt een manuscript voorbereid voor het tijdschrift *Huisarts en Wetenschap*. Dit zal in 2017 opgepakt worden.

De resultaten van de COS-BC vragenlijst laten zien dat er minder nadelige psychologische consequenties zijn bij vrouwen met een BI-RADS 0 ten opzichte van een BI-RADS 4 of 5. Het is dus van belang dat een gedifferentieerde boodschap gebracht wordt naar de cliënt waarbij verschil gemaakt wordt tussen een lage (BI-RADS 0) en een hoge (BI-RADS 4 of 5) verdenking op borstkanker. Tot slot blijkt dat de "verwijs"-boodschap van BI-RADS 0 heel goed door een getrainde screeningsmedewerker gebracht kan worden. Hierdoor kan de huisarts mogelijk uit het vroege diagnostische traject gehaald worden en achteraf geïnformeerd worden, waardoor de lijnen kort(er) en sneller zouden kunnen zijn. De wenselijkheid hiervan dient echter nog onderzocht te worden.

#### Referentie

- (1) Timmers JM, Damen JA, Pijnappel RM, Verbeek AL, den Heeten GJ, Adang EM, Broeders MJ. Cost-effectiveness of non-invasive assessment in the Dutch breast cancer screening program versus usual care: a randomized controlled trial. *Can J Public Health*. 2014;105(5):e342-7.

### 3.2 Kwaliteit insteltechniek van MBB'ers in de screening

Het LRCB heeft in 2014 een voorstel geschreven om te evalueren of er een verband is tussen het aantal jaarlijks gemaakte opnamen en de kwaliteit van de insteltechniek. Een van de huidige kwaliteitsnormen is dat 100% van de MBB'ers in de screening minimaal 6400 opnamen per jaar of minimaal 19.200 opnamen per 3 jaar heeft gemaakt. In 2013 is deze norm als signaalwaarde geïmplementeerd. De signaalwaarde is een afgeleide van de Europese norm en is gebaseerd op aantallen die gehaald worden wanneer men 2 hele dagen screent.<sup>(1)</sup> Het doel van de geplande evaluatie was een advies te geven over het minimale,

optimale en maximale aantal jaarlijks te vervaardigen aantal opnamen door een MBB'er in de screening. In 2015 is de evaluatie van start gegaan en zijn alle gegevens verzameld en alle opnamen beoordeeld op insteltechniek. In 2016 is een rapport met de resultaten naar het RIVM gestuurd. De evaluatie laat geen verband zien tussen het aantal opnamen en de kwaliteit van de insteltechniek. Binnen de range van de op dit moment beschikbare gegevens kunnen de signaalwaarden van 6.400 opnamen per jaar of 19.200 per 3 jaar niet als kwaliteitseis worden onderbouwd. Omdat de signaalwaarden reeds geruime tijd gehanteerd worden in Nederland is de verdeling van het aantal opnamen hierdoor sterk bepaald. Er zijn niet veel MBB'ers die in hun dagelijkse routine een lager aantal opnamen maken, met uitzondering van instructielaboranten, stagebegeleiders en opleiders. Op grond van de beschikbare gegevens is het dan ook niet mogelijk uitspraken te doen over de kwaliteit van insteltechniek als men minder dan 6.400 opnamen per jaar maakt. Zolang het niet mogelijk is om een onderbouwde ondergrens te stellen adviseert het LRCB om de signaalwaarden te behouden.

#### *Referentie*

- (1) Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, 4th edn. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg. 2006.

### **3.3 SLS-evaluatie**

In samenwerking met Bevolkingsonderzoek Oost en Bevolkingsonderzoek Zuid is in 2014 een onderzoeksvoorstel opgesteld om het gebruik van de Screening Laboranten Score (SLS) in de screening te evalueren. De SLS is een uniform classificatiesysteem voor het signaleren van mogelijke verdenkingen op het screeningsmammogram door MBB'ers in de screening. In dit onderzoek worden twee aspecten meegenomen: (1) het vergelijken van de resultaten van de SLS van de MBB'er met de BI-RADS van de radioloog en (2) de ervaringen in het gebruik van de SLS-methode door de MBB'er en hoe dit door de radioloog wordt ervaren. In 2015 zijn alle gegevens verzameld. Er is een query geschreven om landelijke SLS gegevens uit IBOB te verzamelen en met de BI-RADS te kunnen vergelijken. Daarnaast zijn er mammogrammen verzameld voor een herbeoordeling om mogelijke redenen van discrepanties tussen MBB'ers en radiologen te kunnen achterhalen. Ook is er een vragenlijst naar MBB'ers en radiologen gestuurd om te vragen naar hun ervaringen met het signaleren. In 2016 is er een rapport met de resultaten van de SLS evaluatie naar het RIVM gestuurd. Uit de analyses bleek dat er onvoldoende overeenstemming tussen MBB'ers en radiologen was in het toekennen van de categorieën, welke met name verklaard wordt door de regionale en zelfs lokale onderlinge afspraken die afwijken van de LRCB richtlijnen. Wel zijn de MBB'ers overwegend positief over het werken met de SLS classificatie. Bijna de helft van de radiologen geeft aan dat de SLS codering een meerwaarde heeft voor de beoordeling.



### 3.4 AIMSS

Een werkgroep van het “International Cancer Screening Network (ICSN)” heeft een zelftest ontwikkeld voor mammografie om de beoordelingsprestatie van screeningsradiologen te kunnen meten en zodoende ontwikkelpunten te kunnen definiëren. Daarnaast is de zelftest bedoeld om de beoordelingsprestatie van screeningsradiologen internationaal te kunnen vergelijken. Het doel van de AIMSS (Assessment of International Mammography Screening Skills) pilot is om de zelftest uit te proberen in verschillende landen en settings en de logistieke uitdagingen (in verschillende talen) te kunnen evalueren alvorens het internationaal uit te rollen. Het LRCB is het “Central Coordinating Center” voor deze pilot. Er zijn 9 deelnemende landen: USA, Canada, Noorwegen, Italië, Spanje, Mexico, Brazilië, Taiwan en Japan. Het is de bedoeling dat er 30 radiologen per land deelnemen. Naast de zelftest vullen zij ook een pre-test en post-test vragenlijst in. Op dit moment zijn er 53 geregistreerde radiologen: 32 hebben de zelftest afgemaakt, 36 hebben de pre-test vragenlijst ingevuld en 24 de post-test vragenlijst. Er zijn 23 radiologen die alle drie de pilot items hebben afgerond. De inclusie zal voor de zomer van 2017 beëindigd worden. Daarna zullen de analyses plaatsvinden. Op het ICSN congres in juni 2017 zullen de eerste voorlopige resultaten gepresenteerd worden.

### 3.5 Sterftereductie door screening en screenen op maat (HEV)

In samenwerking met de afdeling Health Evidence (HEV) van het Radboudumc vinden verschillende onderzoeksprojecten plaats waarbij het effect van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker in kaart wordt gebracht. Tussen 2012 en 2016 hebben twee promovendi op de afdeling HEV gewerkt aan projecten waarmee we meer zicht wilden krijgen op de balans tussen voor- en nadelen van screening naar borstkanker in subgroepen (bijvoorbeeld op basis van sociaaleconomische status [SES] en co-morbiditeit). In 2016 zijn hun proefschriften verschenen, getiteld ‘*Tailoring breast cancer screening: a role for breast density*’ en ‘*Towards risk-based breast cancer screening: benefits and harms*’.(1,2) De hieronder beschreven artikelen maken deel uit van deze proefschriften.

In 2016 verschenen er twee artikelen naar het effect van screening op borstkankersterfte binnen specifieke risicogroepen. In het artikel in de *International Journal of Cancer* werden groepen gedefinieerd op basis van borstdensiteit.(3) Een hoge borstdensiteit bleek een nadelig effect te hebben op screening performance en leek ook geassocieerd te zijn met een kleinere sterftereductie, waardoor een belangrijke rol voor borstdensiteit lijkt weggelegd binnen ‘screening op maat’. In deze studie kwam echter ook naar voren dat conclusies rondom het effect van screening in risicogroepen sterk gehinderd worden door de beperkte risico informatie die standaard beschikbaar is binnen screeningspopulaties. Het artikel in *Medicine* richtte zich op sociaal economische status (SES).(4) Hier werd geen verschil in relatief screeningseffect gevonden bij vrouwen met een verschillende SES. Omdat het absolute risico op borstkankeroverlijden wel groter is bij een hoge SES, zou het aantal sterfgevallen dat voorkomen kan worden met screening wel het grootst zijn in deze SES groep bij een gelijk relatief screeningseffect.

Daarnaast zijn de resultaten van een theoretische studie naar overdiagnose in 2016 gepubliceerd in *Cancer Epidemiology*.<sup>(5)</sup> De overdiagnose schattingen waren hierbij gebaseerd op extrapolatie van de pre-screening incidentie trends. In deze studie werd aangetoond dat de schattingen sterk afhankelijk zijn van aannames rondom deze extrapolatie, vooral de keuze van de pre-screening periode. Deze beperkingen moeten in overweging genomen worden wanneer men deze methode wil toepassen.

In september 2014 is de PRISMA-studie in Groningen (Bevolkingsonderzoek Noord) van start gegaan. In de PRISMA-studie (Personalised RiSk-based MAMmascreening) wordt de meerwaarde van 'screening op maat' onderzocht. Daarnaast zal in kaart worden gebracht hoe acceptabel screening 'op maat' is voor vrouwen en medisch specialisten en welke rol ethische, psychologische, juridische, logistieke en financiële aspecten daarbij spelen. Binnen de PRISMA-studie wordt aan vrouwen gevraagd een vragenlijst in te vullen via internet en om toestemming te geven voor het opslaan van de röntgenfoto's om de dichtheid van het borstweefsel te meten. Daarnaast wordt aan vrouwen gevraagd 3 buisjes bloed te geven voor het uitvoeren van hormoon-, eiwit- en DNA-bepalingen. Het streven is dat 70.000 vrouwen de vragenlijst invullen en toestemming geven voor het opslaan van de röntgenfoto's. Het doel is om bij 27.000 vrouwen ook bloed af te nemen. De studie wordt gefinancierd door ZonMW en eind 2015 is een subsidie van het KWF aan het project toegekend. Twee jaar na de start van de studie is door 5500 vrouwen bloed afgestaan, hebben ruim 5000 vrouwen de online vragenlijst ingevuld, en hebben meer dan 6000 vrouwen toestemming gegeven voor het opslaan van hun borstfoto's. In Groningen is de PRISMA-studie in de zomer van 2016 afgerond, omdat anders na twee jaar dezelfde vrouwen weer uitgenodigd zouden worden. In de tweede helft van 2016 zijn voorbereidingen getroffen om op andere screeningseenheden in Nederland de PRISMA-studie voort te zetten in 2017. Hierbij zijn Bevolkingsonderzoek Noord, Bevolkingsonderzoek Zuid-West, Bevolkingsonderzoek Oost en Bevolkingsonderzoek Zuid betrokken. Meer informatie over de PRISMA-studie is te vinden op: [www.prisma-studie.nl](http://www.prisma-studie.nl).

### *Referenties*

- (1) Van der Waal D. Tailoring breast cancer screening: a role for breast density. Proefschrift Radboudumc. April 2016.
- (2) Ripping TM. Towards risk-based breast cancer screening: benefits and harms. Proefschrift Radboudumc. Juli 2016.
- (3) van der Waal D, Ripping TM, Verbeek AL, Broeders MJ. Breast cancer screening effect across breast density strata: A case-control study. *Int J Cancer*. 2017;140(1):41-49.
- (4) Ripping TM, van der Waal D, Verbeek AL, Broeders MJ. The relative effect of mammographic screening on breast cancer mortality by socioeconomic status. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(31):e4335.
- (5) Ripping TM, Verbeek AL, Ten Haaf K, van Ravesteyn NT, Broeders MJ. Extrapolation of pre-screening trends: Impact of assumptions on overdiagnosis estimates by mammographic screening. *Cancer Epidemiol*. 2016;42:147-53.

### 3.6 LORD-trial (Low-risk Ductal Carcinoma in situ)

Het doel van de LORD-trial is het vergelijken van 'active surveillance', d.w.z. het actief volgen van een tumor om eventuele veranderingen te vinden, bij borstkankerpatiënten met een laag risico DCIS ten opzichte van de standaard behandeling (chirurgie eventueel aangevuld met radiotherapie of hormoontherapie). Ook wordt er weefsel verzameld om te onderzoeken of er een genetisch profiel te vinden is dat voorspelt of een laag risico DCIS zich zal ontwikkelen tot een invasief carcinoom. De LORD trial wordt gecoördineerd door de Borstkanker Onderzoek Groep (BOOG) en de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) en uitgevoerd door het NKI, het AMC en het UMC Utrecht. In 2015 is er een artikel verschenen in *European Journal of Cancer* over de interesse in en haalbaarheid van de LORD trial.(1) Naar verwachting zullen in 2017 de eerste patiënten in Nederland worden geïnccludeerd. Daarna wordt het project in Europa opgestart. Het project heeft subsidies ontvangen van Pink Ribbon en Alpe d'HuZes.

#### *Referentie*

- (1) Elshof LE, Tryfonidis K, Slaets L, van Leewen-Stok AE, Skinner VP, Dif N, Pijnappel RM, Bijker N, Rutgers EJ, Wesseling J. Feasibility of a prospective, randomised, open-label, international multicentre, phase III, non-inferiority trial to assess the safety of active surveillance for low risk ductal carcinoma in situ: The Lord study. *Eur J Cancer*. 2015;51(12):1497-510.

## Hoofdstuk 4 Optimaliseren screeningstest

### 4.1 Model observer studies

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

Het LRCB heeft verschillende typen model observers geëvalueerd op hun geschiktheid als methode voor het meten van beeldkwaliteit. In 2016 is een artikel gepubliceerd over de geschiktheid van de NPWE model observer, waarbij verschillende formuleringen van de menselijke contrastresponsie (het zogenaamde oogfilter) en enkele andere aspecten van het menselijke visuele systeem zijn meegenomen.(1) Hierbij is bekeken welk oogfilter het meest geschikt is. Daarnaast is een artikel gepubliceerd over de geschiktheid en optimalisatie van de Channelized Hotelling Observer.(2) In beide studies zijn detectie experimenten uitgevoerd met gesimuleerde objecten en achtergronden, waarbij de resultaten van de beide model observers zijn vergeleken met resultaten van menselijke waarnemers. Uit beide artikelen blijkt dat een hoge correlatie mogelijk is tussen een menselijke en model observer wanneer deze laatste goed geoptimaliseerd wordt. Model observers lijken dus potentieel bruikbaar voor het meten van beeldkwaliteit. Het meest belovende oogfilter en de kanalen, die in deze studies naar voren kwamen, zullen in vervolgstudies gebruikt worden. In een eerste vervolgstudie zijn de prestaties van de model observer verder onderzocht in vergelijking met menselijke waarnemers. Hier is onderzocht of de mate waarin de model observers in staat zijn de menselijke waarnemer te benaderen afhangt van de complexiteit van klierweefselstructuren in afbeeldingen van de borst (dit zal informatie geven over de generieke toepasbaarheid van model observers). De resultaten zijn veelbelovend voor het gebruik van model observers in kwaliteitsevaluaties. Een artikel hierover is in voorbereiding.

In navolging van 2015, is er in 2016 wederom een bijeenkomst geweest tussen medewerkers van het LRCB en professor Francis Verdun en zijn medewerkers (University Hospital of Lausanne, Switzerland). In deze bijeenkomst is gediscussieerd over de aanpak van een aantal praktische zaken met betrekking tot model observers.

#### *Referenties*

- (1) R.W. Bouwman, R.E. van Engen, M.J.M Broeders, G.J. den Heeten, D.R. Dance, K.C. Young, W.J.H. Veldkamp. Can the non-pre-whitening model observer, including aspects of the human visual system, predict human observer performance in mammography? *Phys Med.* 2016;32:1559-69.
- (2) R.W. Bouwman, M. Goffi, R.E. van Engen, M.J.M Broeders, D.R. Dance, K.C. Young, W.J.H. Veldkamp. Can the channelized Hotelling observer including aspects of the human visual system predict human observer performance in mammography? *Phys Med.* 2016 Dec.

## 4.2 CLUES

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

Resultaten van een 'proof-of-principle' studie zijn gepresenteerd op het ECR congres in 2016.(1) Hierin is een studie uitgevoerd, waarbij de relatie tussen de menselijke en de NPWE model observer bestudeerd is met behulp van gesimuleerde opnamen. Daarna is er een observerstudie uitgevoerd met opnamen van een in het project ontwikkeld antropomorf fantoom. De beschrijving van een onderdeel van de methode is geaccepteerd voor presentatie op het SPIE congres in 2017, waarbij een artikel in de conference proceedings zal verschijnen.(2) In de observer studie zijn opnamen gemaakt op twee typen mammografie systemen bij verschillende dosisniveau's. Een artikel over de observer studie is in voorbereiding.

- (1) C Balta, RW Bouwman, RE van Engen, S Schopphoven, I Sechopoulos, N Karssemeijer, MJM Broeders, WJH Veldkamp. Towards a framework to objectively assess clinical image quality in digital mammography. ECR 2016. <https://link.springer.com/article/10.1007/s13244-016-0475-8>
- (2) Balta C, Bouwman RW, Sechopoulos I, Broeders MJ, Karssemeijer N, van Engen RE, Veldkamp WJ. Signal template generation from acquired images for the non-prewhitening model observer with eye-filter. SPIE conference on medical imaging (SPIE, February 2017, Orlando), accepted for publication.

## 4.3 Tomosynthese

Het LRCB is betrokken bij een Frans project om het tomosynthese kwaliteitsprotocol te evalueren op alle beschikbare tomosynthese apparatuur. Dit project wordt gefinancierd door de Franse INCA (Appel à Projets INCA 2013 : Accompagnement des politiques de prévention et de dépistage des cancers (DEPREV-dépistage-2013), décision attributive N° 2013-122). In totaal zijn er 18 meetseries uitgevoerd aan alle beschikbare en in ontwikkeling zijnde tomosynthese apparatuur. Er staat er nog één meetserie gepland voor 2017. Resultaten van de meest recente meetseries zijn gepresenteerd op het EUSOBI congres en een eerste artikel is gepubliceerd in 'Imagerie de la Femme'.(1)

Daarnaast geeft het LRCB leiding aan de ontwikkeling van een Europees protocol voor kwaliteitscontrole bij tomosynthese door 'the European Steering Group'. Dit protocol is samengesteld in nauwe samenwerking met Europese fysici werkzaam op het gebied van mammografie, internationale standaardisatie commissies (zoals de American Association of Physicists in Medicine (AAPM) en de International Electrotechnical Commission (IEC)) en de industrie. Versie 1.01 van het protocol is in juni 2016 online beschikbaar gekomen.(2) Voor

verdere ontwikkeling van een methode voor het meten van beeldkwaliteit en dosis in het protocol zullen de eerder genoemde wetenschappelijke studies op respectievelijk het gebied van respectievelijk model observers (§4.1) en dosimetrie als basis dienen (§4.4).

Medewerkers van het LRCB zitten ook in een aantal AAPM taskgroups en subcommittees over tomosynthese. Hierin worden ontwikkelingen op het gebied van tomosynthese en kwaliteitsbewaking van tomosynthese apparatuur besproken en bediscussieerd. Op de zomerbijeenkomst van de Amerikaanse fysici vereniging is in dit kader een presentatie gegeven over het meten van resolutie van tomosynthese systemen. Medewerkers van het LRCB waren hierbij medeauteur.(3)

### *Referenties*

- (1) Heid P, Noel A, Van Engen RE. Contrôle qualité en tomosynthèse : état des lieux. Breast tomosynthesis: Current state of quality control. Imagerie de la Femme (2016) 26, 181-183.
- (2) van Engen RE, Bosmans H, Bouwman RW, Dance DR, Heid P, Lazzari B, Marshall N, Schopphoven S, Strudley C, Thijssen MAO, Young KC. Protocol for the Quality Control of the Physical and Technical Aspects of Digital Breast Tomosynthesis Systems, version 1.01. Beschikbaar op: [www.euref.org](http://www.euref.org)
- (3) DA Scaduto, M Goodsitt, H-P Chan, H Olafsdottir, M Das, E Fredenberg, W Geiser, D Goodenough, P Heid, Y-H Hu, B Liu, J Mainprize, I Reiser, R Van Engen, V Varchena, S Vecchio, S Glick and W Zhao. Measuring Spatial Resolution in Digital Breast Tomosynthesis: Update of AAPM Task Group 245, presentatie AAPM summer meeting 2016.

## **4.4 Dosimetrie**

In 2015 is uit twee publicaties, waarbij gebruik is gemaakt van de sinds kort beschikbare drie-dimensionale CT mammografie beelden, gebleken dat met het gangbare dosimetrie model in de mammografie de dosis gemiddeld te hoog wordt ingeschat. Beide publicaties geven een gemiddelde overschatting van de dosis door het huidige model aan van circa 30%. Als reactie hierop is een gezamenlijke werkgroep van de Europese en Amerikaanse klinisch fysici vereniging (respectievelijk EFOMP en AAPM) opgericht om het dosimetrie model aan te passen en om bijbehorende fantomen te ontwikkelen, die de belichtingsautomaat op eenzelfde manier stimuleren als een borst. De werkgroep bestaat uit een kleine kerngroep met een grotere 'scientific advisory board', waarin fabrikanten van mammografie apparatuur, fabrikanten van fantomen en geïnteresseerde fysici zitten. Vanuit het LRCB nemen twee fysici deel aan de kerngroep van de commissie. Als eerste is begonnen met een simulatie van partiële blootstelling van een borst aan straling, bijvoorbeeld bij een vergrotingsopname. Een eerste artikel hierover is eind 2016 ter review ingediend.(1) Voor het ECR 2017 is een presentatie geaccepteerd: 'Monte-Carlo evaluation of mean glandular dose in spot compression mammography'.(2) Om tot een fantoom te komen dat alle belichtingsautomaten op de juiste manier stimuleert, is informatie over de werking daarvan van alle belangrijke fabrikanten verkregen.

### *Referenties*

- (1) Sarno A, Dance DR, van Engen RE, Young KC, Russo P, Di Lillo F, Mettivier G, Bliznakova K, Fei BW, Sechopoulos I. A Monte Carlo model for mean glandular dose evaluation in spot compression mammography. Paper submitted.
- (2) Sarno A, Dance DR, van Engen RE, Young KC, Russo P, Di Lillo F, Mettivier G, Bliznakova K, Fei BW, Sechopoulos I. Monte Carlo evaluation of mean glandular dose in spot compression mammography, presentatie ECR 2017.

### **4.5 Visual Grading Analysis**

Voor een optimale diagnostische nauwkeurigheid is een goede beeldkwaliteit van de mammograaf een vereiste. Om dit te bewerkstelligen wordt een nieuw systeem goedgekeurd voor gebruik in de screening of de kliniek met behulp van een type-test. Een type-test bestaat uit twee fasen: een objectieve fysische evaluatie en een subjectieve beoordeling van de beeldkwaliteit door radiologen. De radiologen geven hierbij van een reeks mammogrammen aan hoe goed de beeldkwaliteit is. Omdat de relatie tussen waargenomen 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 VGA geven radiologen een score aan 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 beeldkenmerken identificeren, die radiologen meenemen in hun klinische beslissing en dus gerelateerd zijn aan detectie.

## Hoofdstuk 5 Publicaties 2014/2015

Hieronder staat een selectie van wetenschappelijke publicaties door Nederlandse onderzoekers die betrekking hebben op het bevolkingsonderzoek op borstkanker, gepubliceerd in 2015 of 2016. De vetgedrukte namen zijn medewerkers van het LRCB.

**Bluekens AM, Veldkamp WJ, Schuur KH, Karssemeijer N, Broeders MJ, den Heeten GJ.** The potential use of ultra-low radiation dose images in digital mammography--a clinical proof-of-concept study in craniocaudal views. *Br J Radiol.* 2015;88(1047):20140626.

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

**Bouwman RW, van Engen RE, Young KC, den Heeten GJ, Broeders MJ, Schopphoven S, Jeukens CR, Veldkamp WJ, Dance DR.** Average glandular dose in digital mammography and digital breast tomosynthesis: comparison of phantom and patient data. *Phys Med Biol.* 2015;60(20):7893-907.

**Bouwman RW, van Engen RE, Young KC, Veldkamp WJ, Dance DR.** Dose assessment in contrast enhanced digital mammography using simple phantoms simulating standard model breasts. *Phys Med Biol.* 2015;60(1):N1-7.

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

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

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

**Broeders MJ, Ten Voorde M, Veldkamp WJ, van Engen RE, van Landsveld-Verhoeven C, 't Jong-Gunneman MN, de Win J, Greve KD, Paap E, den Heeten GJ.** Comparison of a flexible versus a rigid breast compression paddle: pain experience, projected breast area, radiation dose and technical image quality. *Eur Radiol.* 2015;25(3):821-9.

**Broeders M, Paci E.** The balance sheet of benefits and harms of breast cancer population-based screening in Europe: outcome research, practice and future challenges. *Womens Health (Lond Engl).* 2015;11(6):883-90.

Elshof LE, Tryfonidis K, Slaets L, van Leeuwen-Stok AE, Skinner VP, Dif N, **Pijnappel RM, Bijker N, Rutgers EJ, Wesseling J.** Feasibility of a prospective, randomised, open-label, international multicentre, phase III, non-inferiority trial to assess the safety of active surveillance for low risk ductal carcinoma in situ: The LORD study. *Eur J Cancer.* 2015;51(12):1497-510.



Emaus MJ, Bakker MF, Peeters PH, Loo CE, Mann RM, de Jong MD, Bisschops RH, Veltman J, Duvivier KM, Lobbes MB, **Pijnappel RM**, Karssemeijer N, de Koning HJ, van den Bosch MA, Monninkhof EM, Mali WP, Veldhuis WB, van Gils CH. MR imaging as an additional screening modality for the detection of breast cancer in women aged 50-75 years with extremely dense breasts: The DENSE trial study design. *Radiology*. 2015;277(2):527-37.

**Geertse T**, Holland R, **Timmers JMH**, **Paap E**, **Pijnappel R**, **Broeders MJM**, den Heeten GJ . Value of audits in breast cancer screening quality assurance programmes. *Eur Radiol*. 2015;25(11):3338-47

de Gelder R, Heijnsdijk EA, Fracheboud J, Draisma G, de Koning HJ. The effects of population-based mammography screening starting between age 40 and 50 in the presence of adjuvant systemic therapy. *Int J Cancer*. 2015;137(1):165-72.

de Groot JE, **Broeders MJ**, Grimbergen CA, den Heeten GJ. Pain-preventing strategies in mammography: an observational study of simultaneously recorded pain and breast mechanics throughout the entire breast compression cycle. *BMC Womens Health*. 2015;15(1):185.

de Groot JE, Branderhorst W, Grimbergen CA, den Heeten GJ, **Broeders MJ**. Towards personalized compression in mammography: a comparison study between pressure- and force-standardization. *Eur J Radiol*. 2015;84(3):384-91.

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

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

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

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

Klompshouwer EG, Voogd AC, den Heeten GJ, Strobbe LJ, de Haan AF, Wauters CA, **Broeders MJ**, Duijm LE. Blinded double reading yields a higher programme sensitivity than non-blinded double reading at digital screening mammography: a prospected population based study in the south of The Netherlands. *Eur J Cancer*. 2015;51(3):391-9.

Klompshouwer EG, Weber RJ, Voogd AC, den Heeten GJ, Strobbe LJ, **Broeders MJ**, Tjan-Heijnen VC, Duijm LE. Arbitration of discrepant BI-RADS 0 recalls by a third reader at screening mammography lowers recall rate but not the cancer detection rate and sensitivity at blinded and non-blinded double reading. *Breast*. 2015;24(5):601-7.

de Koning HJ, Heijnsdijk E. Swiss Medical Board Mammography screening predictions for Switzerland: Importance of time-periods. *J Med Screen*. 2015;22(4):201-6.

Lalji UC, Houben IP, Prevos R, Gommers S, van Goethem M, Vanwetswinkel S, **Pijnappel R**, Steeman R, Frotscher C, Mok W, Nelemans P, Smidt ML, Beets-Tan RG, Wildberger JE, Lobbes MB. Contrast-

enhanced spectral mammography in recalls from the Dutch breast cancer screening program: validation of results in a large multireader, multicase study. *Eur Radiol.* 2016;26(12):4371-4379.

**van Landsveld-Verhoeven C, Timmers JM, den Heeten GJ, Broeders MJM.** Mammographic positioning quality of newly trained versus experienced radiographers in the Dutch breast cancer screening programme. *Eur Radiol.* 2015;25(11):3322-7.

**van Landsveld-Verhoeven C, den Heeten GJ, Timmers JM, Broeders MJ.** De juiste instelling in borstkankerscreening. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2015;159(0):A9488.

van Luijt PA, Heijnsdijk EA, Fracheboud J, Overbeek LI, **Broeders MJ**, Wesseling J, den Heeten GJ, de Koning HJ. The distribution of ductal carcinoma in situ (DCIS) grade in 4232 women and its impact on overdiagnosis in breast cancer screening. *Breast Cancer Res.* 2016 May 10;18(1):47.

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

van Luijt PA, Heijnsdijk EA, van Ravesteyn NT, Hofvind S, de Koning HJ. Breast cancer incidence trends in Norway and estimates of overdiagnosis. *J Med Screen.* 2016. pii: 0969141316668379. [Epub ahead of print]

van Luijt PA, Rozemeijer K, Naber SK, Heijnsdijk EA, van Rosmalen J, van Ballegooijen M, de Koning HJ. The role of pre-invasive disease in overdiagnosis: A microsimulation study comparing mass screening for breast cancer and cervical cancer. *J Med Screen.* 2016;23(4):210-216.

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

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

van Ravesteyn NT, van Lier L, Schechter CB, Ekwueme DU, Royalty J, Miller JW, Near AM, Cronin KA, Heijnsdijk EA, Mandelblatt JS, de Koning HJ. Transition from film to digital mammography: impact for breast cancer screening through the national breast and cervical cancer early detection program. *Am J Prev Med.* 2015;48(5):535-42.

van Ravesteyn NT, Stout NK, Schechter CB, Heijnsdijk EA, Alagoz O, Trentham-Dietz A, Mandelblatt JS, de Koning HJ. Benefits and harms of mammography screening after age 74 years: model estimates of overdiagnosis. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(7).

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

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

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

Ripping TM, Verbeek AL, **Broeders MJ**. Overdiagnosis in cancer screening: the need for a standardized denominator. *J Med Screen*. 2015 Oct 13. pii: 0969141315604864. [Epub ahead of print]

Ripping TM, Verbeek AL, Fracheboud J, de Koning HJ, van Ravesteyn NT, **Broeders MJ**. Overdiagnosis by mammographic screening for breast cancer studied in birth cohorts in The Netherlands. *Int J Cancer*. 2015;137(4):921-9.

Sankatsing VD, Heijnsdijk EA, van Luijt PA, van Ravesteyn NT, Fracheboud J, de Koning HJ. Cost-effectiveness of digital mammography screening before the age of 50 in The Netherlands. *Int J Cancer*. 2015;137(8):1990-9.

Sardanelli F, Aase HS, Álvarez M, Azavedo E, Baarslag HJ, Balleyguier C, Baltzer PA, Beslagic V, Bick U, Bogdanovic-Stojanovic D, Briediene R, Brkljacic B, Camps Herrero J, Colin C, Cornford E, Danes J, de Geer G, Esen G, Evans A, Fuchsjaeger MH, Gilbert FJ, Graf O, Hargaden G, Helbich TH, Heywang-Köbrunner SH, Ivanov V, Jónsson Á, Kuhl CK, Lisencu EC, Luczynska E, Mann RM, Marques JC, Martincich L, Mortier M, Müller-Schimpfle M, Ormandi K, Panizza P, Pediconi F, **Pijnappel RM**, Pinker K, Rissanen T, Rotaru N, Saguatti G, Sella T, Slobodníková J, Talk M, Taourel P, Trimboli RM, Vejborg I, Vourtsis A, Forrai G. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *Eur Radiol*. 2016 Nov 2. [Epub ahead of print]

**Timmers J**, Voorde MT, **Engen RE**, **Landsveld-Verhoeven Cv**, **Pijnappel R**, Greve KD, **Heeten GJ**, **Broeders MJ**. Mammography with and without radiolucent positioning sheets: Comparison of projected breast area, pain experience, radiation dose and technical image quality. *Eur J Radiol*. 2015;84(10):1903-9.

van der Waal D, **Broeders MJ**, Verbeek AL, Duffy SW, Moss SM. Case-control Studies on the Effectiveness of Breast Cancer Screening: Insights from the UK Age Trial. *Epidemiology*. 2015;26(4):590-6.

van der Waal D, Emaus MJ, Bakker MF, **den Heeten GJ**, Karssemeijer N, **Pijnappel RM**, Veldhuis WB, Verbeek AL, van Gils CH, **Broeders MJ**. Geographic variation in volumetric breast density between screening regions in the Netherlands. *Eur Radiol*. 2015;25(11):3328-37.

van der Waal D, den Heeten GJ, **Pijnappel RM**, **Schuur KH**, **Timmers JM**, Verbeek AL, **Broeders MJ**. Comparing Visually Assessed BI-RADS Breast Density and Automated Volumetric Breast Density Software: A Cross-Sectional Study in a Breast Cancer Screening Setting. *PLoS One*. 2015;10(9):e0136667.

Van der Waal D, Verbeek AL, **den Heeten GJ**, Ripping TM, Tjan-Heijnen VC, **Broeders MJ**. Breast cancer diagnosis and death in the Netherlands: a changing burden. *Eur J Public Health*. 2015;25(2):320-4.

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

Wanders JO, Holland K, Veldhuis WB, Mann RM, **Pijnappel RM**, Peeters PH, van Gils CH, Karssemeijer N. Volumetric breast density affects performance of digital screening mammography. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Dec 23. doi: 10.1007/s10549-016-4090-7. [Epub ahead of print]

Wanders JO, Bakker MF, Veldhuis WB, Peeters PH, van Gils CH. The effect of weight change on changes in breast density measures over menopause in a breast cancer screening cohort. *Breast Cancer Res*. 2015;17:74.

Weber RJ, van Bommel RM, Louwman MW, Nederend J, Voogd AC, Jansen FH, Tjan-Heijnen VC, **Duijm LE**. Characteristics and prognosis of interval cancers after biennial screen-film or full-field digital screening mammography. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;158(3):471-83.

Weber RJ, van Bommel RM, Setz-Pels W, Voogd AC, Klompenhouwer EG, Louwman MW, Strobbe LJ, Tjan-Heijnen VC, **Duijm LE**. Type and Extent of Surgery for Screen-Detected and Interval Cancers at Blinded Versus Nonblinded Double-Reading in a Population-Based Screening Mammography Program. *Ann Surg Oncol*. 2016 Nov;23(12):3822-3830.

Weber RJ, Klompenhouwer EG, Voogd AC, Strobbe LJ, **Broeders MJ**, **Duijm LE**. Comparison of the diagnostic workup of women referred at non-blinded or blinded double reading in a population-based screening mammography programme in the south of the Netherlands. *Br J Cancer*. 2015;113(7):1094-8.

Weber RJ, Nederend J, Voogd AC, Strobbe LJ, **Duijm LE**. Screening outcome and surgical treatment during and after the transition from screen-film to digital screening mammography in the south of the Netherlands. *Int J Cancer*. 2015;137(1):135-43

Zelle SG, Baltussen R, Otten JD, Heijnsdijk EA, van Schoor G, **Broeders MJ**. Predicting the stage shift as a result of breast cancer screening in low- and middle-income countries: a proof of concept. *J Med Screen*. 2015;22(1):8-19.