

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 2016

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
	2.1 “Leesstrategieën in borstkankerscreening”	
	2.2 “Bloedtest voor opsporen kanker”	
Hoofdstuk 3	Optimaliseren screeningsbeleid	5
	3.1 Psychologische consequenties bij verwijzing	
	3.2 Medical device en mammografie	
	3.3 Opportunistische screening	
	3.4 Insteltechniek door screeningslaboranten	
	3.5 Screening Laboranten Score (SLS)	
	3.6 Visitatie en kwaliteitsbewaking	
	3.7 Sterftereductie door screening / screenen op maat	
	3.8 Low Risk Ductal Carcinoma in situ (LORD)-trial	
Hoofdstuk 4	Optimaliseren screeningstest	11
	4.1 Model-observer studies	
	4.2 “Clinical Image quality assessment”- studie (CLUES)	
	4.3 Tomosynthese	
	4.4 Contrast mammografie	
	4.5 Folie studie	
	4.6 Compressie	
Hoofdstuk 5	Publicaties 2014/2015	16

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 en het wetenschappelijk onderzoek wat (mede) door het LRCB wordt uitgevoerd.

In 2015 bestond het bevolkingsonderzoek borstkanker 25 jaar (<http://rivm.nl/media/25jaarbvbk/>). Naast de media aandacht die hiervoor was, kwam er uiteraard ook ander nieuws aan de orde. In hoofdstuk 2 komen hiervan twee onderwerpen aan bod: 'Leesstrategieën in borstkankerscreening' en 'Bloedtest voor opsporen kanker'.

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 2014 of 2015.

Hoofdstuk 2 Bevolkingsonderzoek op borstkanker in de media

2.1 Borstkankerscreening kan efficiënter

In oktober 2015 verdedigde Dr. Klompenhouwer haar proefschrift getiteld 'Strategies for the improvement of population based breast cancer screening'.(1) De belangrijkste conclusie uit haar proefschrift was dat een aangepaste beoordelingsstrategie bij borstkankerscreening er voor kan zorgen dat er meer tumoren tijdig worden ontdekt, en dat er minder vrouwen worden doorverwezen voor vervolgonderzoek. Uit het promotieonderzoek blijkt dat door blinde beoordeling van de twee radiologen, i.e. de beoordeling afzonderlijk van elkaar laten uitvoeren waarbij de radiologen het resultaat van elkaars beoordeling niet weten, de meeste tumoren worden ontdekt. Wel zullen er met deze strategie meer verwijzingen plaatsvinden, die achteraf fout-positief blijken te zijn. Dit kan worden ondervangen door bij een verschil in mening tussen de twee radiologen over een verwijzing met een laag risico op kanker (B0 verwijzing), een derde onafhankelijke radioloog het mammogram te laten beoordelen. Door de beoordelingsstrategie op deze manier te optimaliseren kunnen er zo'n 700 tumoren per jaar vroegtijdig worden ontdekt en kan worden voorkomen dat bijna 900 vrouwen worden doorverwezen voor vervolgonderzoek. Het proefschrift kreeg veel media aandacht op het internet (2-4) en de resultaten werden door Klompenhouwer kort toegelicht in een interview op radio 1.(5)

Referenties

- (1) Lisa Klompenhouwer. Strategies for the improvement of population based breast cancer screening. Proefschrift Universiteit Maastricht. Oktober 2015. ISBN: 978-94-6259-787-7.
- (2) <http://www.radartv.nl/nieuws/archief/detail/article/onderzoek-borstkanker-kan-efficiënter/>
- (3) <http://www.libelle.nl/actueel/nieuws/borstkankeronderzoek>
- (4) <http://www.nu.nl/gezondheid/4153578/vroege-ontdekking-borstkanker-bij-efficiëntere-beoordeling-mammogram.html>
- (5) <http://www.radio1.nl/item/324350-Screening-borstkanker-kan-efficiënter.html>

2.2 Bloedtest voor opsporen kanker

In de media komt steeds meer aandacht voor nieuwe testen waarvan wordt geclaimd dat ze mammografie in de screening kunnen vervangen. In oktober 2015 kwam het vroeg opsporen van kanker met een bloedtest in de media. De onderzoeksgroep van Prof.dr. Würdinger van het Cancer Center Amsterdam (CCA) van het VU medisch centrum heeft een techniek ontwikkeld waarbij het RNA (kopieën van delen van het DNA) van de tumor uit bloedplaatjes gelezen kan worden. Het RNA-profiel in bloedplaatjes kon worden gekoppeld aan het orgaan waar de tumor is ontstaan en zo onderscheid maken om welke tumor het gaat.(1) De resultaten van het onderzoek kwamen op veel nieuwswebsites te staan en het onderzoek kwam op de televisie.(2-5) De test is op dit moment pas in een experimentele fase. Over 5 jaar verwachten de onderzoekers een eerste test beschikbaar te hebben die voor patiënten als diagnostisch middel kan worden ingezet. Een mogelijk interessant vervolgonderzoek naar de test voor de screening was te lezen in het nieuwsitem van de NOS: *'Het definitieve bewijs van de werkzaamheid van de testtechniek wil Würdinger leveren door deel te nemen aan een*

Amerikaans onderzoek waarin 65.000 vrouwen drie jaar gevolgd worden. “Van al die vrouwen wordt bloed afgenomen. We weten dat 2 procent van die groep borstkanker krijgt. Ik wil aan het eind van de drie jaar alle bloedmonsters testen die aan het begin genomen zijn en dan vaststellen wie er borstkanker hebben gekregen.” (2)

Naast de bloedtest van het VUmc kwamen ook andere bloedtesten in het nieuws. Deze testen zijn gericht op het voorspellen van de kans op het krijgen van borstkanker in plaats van het aantonen van borstkanker. Onderzoekers van het Imperial College London onderzochten of DNA-methylering van witte bloedcellen als biomarker voor het krijgen van borstkanker zou kunnen fungeren.(6) Ook een Deense onderzoeksgroep kwam met resultaten van een studie naar buiten over het voorspellen van de kans op het krijgen van borstkanker met een bloedtest.(7) Ook bij deze testen zal het nog lang duren voordat ze klinisch toepasbaar zijn.

Niet alleen in het afgelopen jaar, maar ook in de jaren daarvoor werden nieuwe testen voor het (vroegtijdig) opsporen van (borst)kanker steeds vaker onder de aandacht gebracht. Zo was er in het begin van 2014 veel aandacht voor de ademtest, ontwikkeld door onderzoekers van het Maastricht UMC+, en kwamen andere beeldvormende technieken, zoals thermografie en pammografie regelmatig in het nieuws.(8,9) Technieken die in de media periodiek als veelbelovend worden neergezet, maar die meestal in de experimentele fase zitten en bij lange na (nog) niet de resultaten van mammografie kunnen evenaren.(10)

Referenties

- (1) <http://www.vumc.nl/onderzoek/nieuws/druppel-bloed-kanker/>
- (2) <http://nos.nl/artikel/2065774-kanker-aantoonbaar-in-druppel-bloed.html>
- (3) <http://www.parool.nl/parool/nl/4/AMSTERDAM/article/detail/4173689/2015/10/29/VUmc-claimt-doorbraak-in-kankeronderzoek-druppel-bloed-volstaat.dhtml>
- (4) <http://www.ad.nl/ad/nl/1041/Amsterdam/article/detail/4173745/2015/10/29/VUmc-kan-kanker-opsporen-met-een-druppel-bloed.dhtml>
- (5) <http://www.rtlnieuws.nl/nieuws/binnenland/kanker-op-te-sporen-met-een-druppel-bloed>
- (6) <http://www.ad.nl/ad/nl/4560/Gezond/article/detail/4113531/2015/08/04/Nieuwe-test-kan-borstkanker-ruim-van-tevoren-voorspellen.dhtml>
- (7) <http://www.sciencealert.com/new-blood-test-can-predict-breast-cancer-five-years-before-it-develops>
- (8) <http://www.mumc.nl/actueel/mumc-tv/3306066451001-diagnostische-blaastest-borstkanker-rtl-nieuws>
- (9) <http://www.blikopnieuws.nl/2014/pammografie-nieuwe-methode-om-borstkanker-beeld-te-brengen>
- (10) den Heeten GJ, Broeders MJM, Veldkamp WJH, Paap E, van Engen R. Annual Science Report 2013. Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek. Januari 2014.

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 om 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 *Canadian Journal of Public Health*.⁽¹⁾ 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. Naar verwachting zullen de eerste resultaten in de eerste helft van 2016 beschikbaar komen.

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 Medical device en mammografie

Een screeningsmammogram moet voldoen aan de hoge eisen, zowel wat betreft de insteltechnische als de fysisch-technische kwaliteit. Dat geldt ook voor vrouwen met een medical device, zoals een ICD (Implanteerbare Cardioverter-Defibrillator), pacemaker, hartritme monitor of een port-a-cath. Mammografie kan bij deze vrouwen evenwel lastig zijn. Een goed mammogram is belangrijk, maar uiteraard dient het device niet te worden beschadigd. Het blijkt dat laboranten het vaak lastig vinden hier mee om te gaan, aangezien de ICD/pacemaker in de nabijheid van de mamma is geplaatst en daardoor gedeeltelijk mee gecomprimeerd wordt. Er bestaan nog veel onduidelijkheden omtrent het medical device en het maken van een mammografie. In het Nederlandse bevolkingsonderzoek op borstkanker is geen richtlijn opgenomen voor het screenen van vrouwen met een medical device. Om die reden is in 2013 een onderzoek gestart om gegevens te verzamelen op basis waarvan de optimale werkwijze voor het verrichten van een screeningsonderzoek en de uitslagbrief voor deze groep vrouwen kan worden vastgesteld. Het onderzoek heeft plaatsgevonden in de regio's Noord, Oost, Zuid en Zuid-West. De gegevens van cliënten met een medical device, die bij de betrokken regio's een mammogram hebben laten maken, zijn verzameld. Daarnaast is in samenwerking met de Isala Klinieken (Zwolle) een vragenlijst bij patiënten met een medical device uitgezet. Uit de resultaten is gebleken dat de mammogrammen van de vrouwen met een medical device in de meeste gevallen beoordeelbaar zijn voor de

radioloog. Wel was de insteltechniek vaak suboptimaal. Daarnaast ervaren vrouwen meer pijn en angst bij het comprimeren van de borst met medical device dan bij de borst zonder medical device. Op basis van de resultaten van dit onderzoek is in 2014 een advies uitgebracht aan het CvB en de screeningsorganisaties met daarin aanbevelingen over de omgang met vrouwen met een medical device in de screening. In 2015 zijn de resultaten van dit onderzoek verwerkt tot een artikel, dat eind 2015 is ingediend bij een wetenschappelijk tijdschrift.

3.3 Opportunistische screening

Opportunistische screening is screening buiten het georganiseerde bevolkingsonderzoek om. Ook in Nederland zijn er vrouwen die zich via de huisarts poliklinisch laten screenen. Uit de huidige registratie is geen informatie te destilleren over de mogelijke omvang en kosten van opportunistische screening. Om hier meer inzicht in te krijgen hebben we in 2012 gegevens verzameld bij de afdeling Radiologie van het UMC Utrecht en in 2013 bij de afdeling Radiologie van het AMC. Parallel aan de gegevensverzameling in de ziekenhuizen heeft het NIVEL gegevens verzameld bij huisartsen.

Aan de deelnemende huisartsen van de Peilstations (gegevensverzameling van ziekten en aandoeningen bij huisartsen) werd gevraagd een korte vragenlijst in te vullen voor vrouwen ouder dan 25 jaar die met een klacht van de borst op consult kwamen. We hebben de vragenlijsten verzameld in 2012 en 2013. In de vragenlijst vroegen we naar de achtergrond van de klacht aan de hand van de ICPC-codes (International Classification for Primary Care), familiale belasting, eventuele verwijzing voor vervolgonderzoek en de achterliggende motivatie daarvoor. Op basis van de informatie uit de vragenlijst hebben we de indicaties voor verwijzing ingedeeld in drie categorieën: diagnostisch onderzoek, opportunistische screening en screening vanwege een verhoogd familiair risico.

Om gegevens te achterhalen in het UMCU en het AMC hebben we bij allebei de radiologie afdelingen 1000 mammogrammen random geselecteerd uit de periode januari 2006 tot mei 2011. De indicaties voor verwijzing werden uit het Radiologie Informatie Systeem (RIS) gehaald en net als bij de huisartsen ingedeeld in drie groepen: diagnostisch onderzoek, opportunistische screening en screening vanwege een verhoogd familiair risico. Het achterhalen van informatie over opportunistische screening uit het RIS bleek lastig en tijdrovend, met name omdat indicaties van huisartsverwijzingen veelal niet goed worden geregistreerd. In het ziekenhuis liepen we er bijvoorbeeld vaak tegenaan dat informatie over familiale belasting niet specifiek genoeg was, waardoor we de patiënten niet goed konden indelen of vrouwen terecht werden gescreend volgens de richtlijn familiale belasting. Bij alle patiënten waarbij deze indeling niet met volledige zekerheid kon worden gemaakt, hebben we ervoor gekozen om behoudend te zijn en ze in te delen in de groep 'screening vanwege een verhoogd familiair risico'.

De resultaten laten zien dat tenminste één vijfde van de indicaties voor verwijzing als opportunistische screening kan worden aangeduid. We verwachten dat dit een onderschatting is, omdat gedetailleerde informatie over het familiale risico ontbrak en we zeer behoudend zijn geweest in onze indeling hierbij. In 2015 zijn de resultaten verwerkt tot

een artikel, dat naar verwachting begin 2016 bij een wetenschappelijk tijdschrift zal worden ingediend.

3.4 Kwaliteit insteltechniek door screeningslaboranten

Het LRCB heeft mammogrammen verzameld van alle recent opgeleide screeningslaboranten (7079 mammogrammen uit portfolio's gemaakt door 70 laboranten) en van alle ervaren laboranten (14896 mammogrammen uit de visitaties, 482 laboranten). De beelden zijn beoordeeld op insteltechniek. Het blijkt dat de overall insteltechniek van de nieuwe laboranten significant beter is dan de ervaren laboranten. Dit geeft de noodzaak aan van meer continue monitoring en bijscholing. Een artikel over deze bevindingen is in 2015 gepubliceerd in *European Radiology*.⁽¹⁾ Ook is een bewerking van dit artikel uitgekomen in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*.⁽²⁾

Daarnaast heeft het LRCB in 2014 een evaluatie voorstel geschreven om te onderzoeken 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. Met de resultaten van deze geplande evaluatie wordt indien mogelijk een advies gegeven over het minimale, optimale en maximale aantal jaarlijks te vervaardigen aantal opnamen door een MBB'er in de screening. In 2015 zijn alle gegevens verzameld die nodig zijn om deze evaluatie uit te voeren. De resultaten en het advies worden in 2016 verwacht.

Referenties

- (1) van Landsveld-Verhoeven C, den Heeten GJ, Timmers J, Broeders MJ. Mammographic positioning quality of newly trained versus experienced radiographers in the Dutch breast cancer screening programme. *Eur Radiol*. 2015;25(11):3322-7.
- (2) van Landsveld-Verhoeven C, den Heeten GJ, Timmers J, Broeders MJ. De juiste instelling in borstkankerscreening. *NTvG*. 2015;159:A9488.

3.5 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. In dit onderzoeksvoorstel 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. Op dit moment worden alle analyses uitgevoerd en wordt een rapport opgesteld dat begin 2016 klaar zal zijn.

3.6 De waarde van de visitatie voor kwaliteitsbewaking

In 2015 is in *European Radiology* een artikel verschenen over de waarde van de visitatie voor de kwaliteitsborging van het Nederlandse screeningsprogramma.(1) De resultaten van alle visitaties die in het verleden zijn uitgevoerd zijn met elkaar vergeleken, onderverdeeld in de vier uitgevoerde visitatierondes (1996-2000, 2001-2005, 2003-2007, 2010-2013). Het verwijscijfer, detectiecijfer en de sensitiviteit lieten een stijging gezien gedurende de vier visitatierondes. Naast de mogelijkheid om screeningsresultaten te bepalen, is de visitatie een waardevol moment van zelfreflectie met gelijkgestemden. Een radiologische herbeoordeling van screeningsonderzoeken en onmiddellijke feedback daarvan geeft een radioloog inzicht in verwijsgedrag en daarbij de mogelijkheid tot het identificeren van verbeterpunten.

Referentie

- (1) Geertse TD, Holland R, Timmers JM, Paap E, Pijnappel RM, Broeders MJ, den Heeten GJ. Value of audits in breast cancer screening quality assurance programmes. *Eur Radiol.* 2015;25(11):3388-47.

3.7 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. Sinds 2012 werken twee promovendi op de afdeling HEV aan projecten waarmee we meer zicht willen krijgen op de balans tussen voor- en nadelen van screening naar borstkanker in subgroepen (bijvoorbeeld op basis van sociaal economische status en co-morbiditeit). Tijdens de ECR 2014 is een presentatie gehouden over de geografische variatie in mammografische densiteit in Nederland. In deze studie kwam naar voren dat het percentage vrouwen met een hoge volumetrische borstdensiteit lijkt te variëren tussen verschillende regio's binnen Nederland. De verschillen kunnen mogelijk invloed hebben op screening performance van beoordelingseenheden, hoewel verder onderzoek nodig is om het daadwerkelijke effect vast te stellen. Een artikel over deze bevindingen is in 2015 gepubliceerd in *European Radiology*.(1) Voor het bepalen van borstdensiteit kunnen verschillende methoden worden gebruikt: naast de visuele beoordeling van de radioloog zijn er inmiddels verschillende software programma's ontwikkeld om de densiteit te bepalen. In een studie, gepubliceerd in *Plos One*, zijn de resultaten van de software programma's Quantra en Volpara vergeleken met elkaar en met de visuele BI-RADS densiteitsclassificatie.(2) Er waren duidelijke correlaties tussen de drie meetmethoden. De schattingen voor Quantra waren echter structureel hoger dan de schattingen van Volpara, hoewel ze hetzelfde zouden moeten meten. Deze bevindingen zullen nader onderzocht moeten worden. Bovendien is het belangrijk dat er nog meer onderzoek gedaan wordt naar de implementatie. Zo maken deze methoden vooral

gebruik van ruwe mammogramdata en zal er bijvoorbeeld nagedacht moeten worden over de opslag van deze data.

In september 2014 is op het 'preventing overdiagnosis' congres in Oxford (15-17 september) een voordracht gehouden over overdiagnose in geboortecohorten. In deze presentatie werd aangegeven dat de schattingen van overdiagnose gebaseerd zouden moeten worden op geboortecohorten, zodat dezelfde groep vrouwen over de tijd wordt bekeken. Op dit moment wordt vaak gekeken naar verschillende groepen vrouwen over de tijd. De resultaten van deze studie zijn in 2015 gepubliceerd in *International Journal of Cancer*.⁽³⁾ Daarnaast is op het 'preventing overdiagnosis' congres in Washington (1-3 september 2015) een voordracht gegeven over het kwantificeren van overdiagnose in kankerscreening in verschillende onderzoeksdesigns. Verder is er een artikel verschenen in *Journal of Medical Screen* over de noodzaak van een gestandaardiseerde noemer bij het bepalen van de mate van overdiagnose.⁽⁴⁾

Naast bovenstaande studies zijn er in 2015 nog twee artikelen gepubliceerd. In de *European Journal of Public Health* is een artikel verschenen over de huidige ziektelast van borstkanker in Nederland.⁽⁵⁾ In het andere artikel is de cumulatieve kans van drie screeningsuitkomsten (screen-detected borstkanker, een interval kanker of een fout-positief resultaat) berekend voor vrouwen mét en zonder een eerstegraads familielid met borstkanker.⁽⁶⁾ Uit de resultaten bleek dat vrouwen met borstkanker in de familie een hogere kans hadden op alledrie de screeningsuitkomsten.

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. Aan vrouwen wordt 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. Een jaar na de start van de studie is door 3000 vrouwen bloed afgestaan, hebben ruim 2500 vrouwen de online vragenlijst ingevuld, en hebben bijna 3500 vrouwen toestemming gegeven voor het opslaan van hun borstfoto's. Nog steeds komen er dagelijks nieuwe deelnemers bij. Ook is er in november/december 2015 een pilot uitgevoerd in Meppel waarbij vrouwen een speekselmonster, in plaats van een bloedmonster, af konden geven. In een maand tijd hebben hier 400 vrouwen een speekselmonster afgestaan. De studie wordt gefinancierd door ZonMW en eind 2015 is een subsidie van het KWF aan het project toegekend. Meer informatie over de PRISMA-studie is te vinden op: www.prisma-studie.nl.

Referenties

- (1) 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.

- (2) 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;20(9):e0136667.
- (3) Ripping TM, Verbeek AL, Fracheboud J, de Koning HJ, van Ravesteyn NT, Broeders MJ. *Int J Cancer*. 2015;137(4):921-9.
- (4) Ripping TM, Verbeek AL, Broeders MJ. Overdiagnosis in cancer screening: the need for a standardized denominator. *J Med Screen*. 2015. [Epub ahead of print]
- (5) 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.
- (6) Ripping TM, Hubbard RA, Otten JD, den Heeten GJ, Verbeek AL, Broeders MJ. Toward 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*. 2015. [Epub ahead of print]

3.8 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 2016 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 niet goed 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 momenteel sterk in de belangstelling als tools om de diagnostische mogelijkheden van beelden beter te onderzoeken.

Het LRCB evalueert momenteel verschillende typen model observers op de geschiktheid als methode voor het meten van beeldkwaliteit. Een klinisch fysicus in opleiding heeft een specifieke model observer (Channelized Hotelling Observer) uitgebreid geëvalueerd in het kader van een wetenschappelijke stage die op het LRCB plaatsvond. Hieruit bleek dat een hoge correlatie mogelijk was tussen een menselijke en model observer en dat deze model observer potentieel bruikbaar is voor het meten van beeldkwaliteit. Dit heeft geresulteerd in een abstract voor het SPIE congres (februari 2015) en een presentatie van het werk op dit congres.(1)

Verder zullen er begin 2016 een tweetal wetenschappelijke artikelen worden ingediend die de geschiktheid en optimalisatie behandelen van twee verschillende typen model observers (de NPWE model observer en de Channelized Hotelling Observer). Daarnaast is er een studie dat de prestaties van model observers onderzoekt in vergelijking met menselijke waarnemers. Hier wordt 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). Voor laatstgenoemde studie is een framework opgezet om experimenten te ontwerpen, die de prestaties van menselijke en model observers linkt. Dit is gepresenteerd tijdens het MIPS congres in juni 2015.(2)

In 2015 zijn er twee bijeenkomsten geweest tussen medewerkers van het LRCB en Professor Francis Verdun en zijn medewerkers (University Hospital of Lausanne, Switzerland) voor samenwerking in onderzoek naar model observers. Deze samenwerking heeft op dit moment geleid tot een gezamenlijk geschreven overzichtsartikel over model observers (toepassing CT) dat in oktober 2015 is gepubliceerd.(3)

Referenties

- (1) M Goffi, WJH Veldkamp, RE van Engen, RW Bouwman. Evaluation of six channelized Hotelling observers in combination with a contrast sensitivity function to predict human observer performance. SPIE 2015; 7-12 februari, USA.
- (2) RW Bouwman, RE van Engen, MJM Broeders, GJ den Heeten, KC Young, DR Dance, WJH Veldkamp. A framework to design experiments to link human and model observers for image quality analysis. MIPS 2015; 2-5 June, België.
- (3) Verdun FR, Racine D, Ott JG, Tapiovaara MJ, Toroi P, Bochud FO, Veldkamp WJ, Schegerer A, Bouwman RW, Giron IH, Marshall NW, Edyvean S. Image quality in CT: From physical measurements to model observers. Phys Med. 2015 Oct 9. pii: S1120-1797(15)00329-4.

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.

Het project is per 1 juni 2015 op het LRCB van start gegaan met de aanstelling van een promovenda. In het afgelopen jaar zijn er twee prototypes antropomorfe fantomen ontwikkeld en is er een abstract geaccepteerd voor de ECR in maart 2016.(1)

(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.

4.3 Tomosynthese

Er wordt door het LRCB onderzoek verricht naar fantomen en methoden om te komen tot een betrouwbaar systeem voor de kwaliteitsbewaking van tomosynthese-apparatuur. Er is met name gewerkt aan de ontwikkeling van fantomen om stralingsdosis te meten. Dit project is een samenwerking met de onderzoeksgroep van Professor Young in Guildford. Dit werk leidde in 2013 tot een eerste publicatie.(1) Een vervolgstudie om de fantomen te valideren op verschillende systemen heeft in 2015 tot een wetenschappelijke publicatie geleid waarin de bruikbaarheid van de fantomen werd bevestigd (aangetoonde overeenkomst tussen fantoomdosis en patiëntendosis).(2)

Klinisch fysici van het Maastricht UMC+ hebben de fysische groep van het LRCB benaderd om te participeren in een studie naar dosis bij tomosynthese. In dit kader zijn in 2014 metingen verricht in het Maastricht UMC+ en op een screeningseenheid. Deze studie heeft in 2015 geleid tot een wetenschappelijk artikel.(3) De conclusie van de studie was dat de stralingsdosis voor vrouwen die een tomosynthese onderzoek ondergaan vergelijkbaar is met de dosis behorend bij een enkel mammogram.

Naast bovengenoemde wetenschappelijke studies 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 1.0 van het protocol is in maart 2015 online beschikbaar gekomen.(4) Door LRCB medewerkers en Europese partners is op 11 september 2015 in Wenen een Workshop georganiseerd m.b.t. 'quality control for breast tomosynthesis systems', waarin het protocol werd gepresenteerd voor

geïnteresseerde fysici en bedrijven. Voor verdere ontwikkeling van een methode voor het meten van beeldkwaliteit in het protocol zullen de eerder genoemde wetenschappelijke studies op het gebied van model observers als basis dienen (§4.1).

Het LRCB is tevens 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). Aan de hand van de resultaten is het kwaliteitsprotocol op enkele punten aangepast en zijn de infrastructurele knelpunten in kaart gebracht. De eerste resultaten zijn gepresenteerd op 'Congrès Tomosynthèse mammaire' in Montpellier, Frankrijk op 10 en 11 september 2015 en tijdens de presentatie van het tomosynthese protocol in Wenen op 11 september 2015.

Referenties

- (1) Bouwman RW, Diaz O, van Engen RE, Young KC, den Heeten GJ, Broeders MJ, Veldkamp WJ, Dance DR. Phantoms for quality control procedures in digital breast tomosynthesis: dose assessment. *Phys Med Biol.* 2013 Jul 7;58(13):4423-38.
- (2) 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 Oct 21;60(20):7893-907.
- (3) Paulis LE, Lobbes MB, Lalji UC, Gelissen N, Bouwman RW, Wildberger JE, Jeukens CR. Radiation exposure of digital breast tomosynthesis using an antiscatter grid compared with full-field digital mammography. *Invest Radiol.* 2015 Oct;50(10):679-85.
- (4) 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 1.0. Beschikbaar op: www.euref.org

4.4 Contrast mammografie

De fantomen die het LRCB heeft ontwikkeld zijn geschikt voor dosis-bepaling bij mammografie en tomosynthese. De geschiktheid van dezelfde fantomen voor dosimetrie bij een nieuwe imaging techniek als contrast mammografie is recentelijk door het LRCB onderzocht en bevestigd. Dit heeft in januari 2015 geresulteerd in publicatie in *Physics in Medicine and Biology*.(1)

In samenwerking met radiologen en fysici van het Maastricht UMC+ is een studie verricht naar de diagnostische performance, de beeldkwaliteit en dosis van de laag energetische contrast mammografie beelden in vergelijking met de FFDM beelden uit de screening. Dit heeft in oktober 2015 geresulteerd in een wetenschappelijke publicatie.(2) Op basis van EUREF beeldkwaliteitskenmerken en fysische metingen bleek de beeldkwaliteit van de laag energetische contrast mammografie beelden niet inferieur te zijn aan FFDM.

Referentie

- (1) 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 Jan 7;60(1):N1-7.
- (2) Lalji UC, Jeukens CR, Houben I, Nelemans PJ, van Engen RE, van Wylick E, Beets-Tan RG, Wildberger JE, Paulis LE, Lobbes MB. Evaluation of low-energy contrast-enhanced spectral mammography images by comparing them to full-field digital mammography using EUREF image quality criteria. *Eur Radiol.* 2015 Oct;25(10):2813-20.

4.5 Folie studie

De firma Planmed heeft een mammograaf die uitgerust is met de mogelijkheid om folie aan te brengen op de compressieplaat en de bucky (het MaxView systeem). Het MaxView systeem wordt aanbevolen omdat de folie ervoor zou zorgen dat de borst beter tussen de compressieplaat en de bucky worden gefixeerd, met name bij vrouwen met dense en/of kleine borsten. Bovendien zou er meer borstweefsel afgebeeld worden en zou het voor vrouwen minder oncomfortabel zijn omdat de noodzaak tot herpositioneren afneemt. Het LRCB heeft in samenwerking met Bevolkingsonderzoek Oost de waarde van het MaxView systeem in de screening onderzocht.

Tijdens deze studie kregen vrouwen één extra opname van de borst met folie. Wij hebben door twee radiologen en twee laboranten de beeldkwaliteit laten beoordelen om zo het verschil tussen de twee technieken te bepalen. Tevens zijn de borstoppervlakte en dosis bepaald. Ook zijn er extra analyses uitgevoerd met betrekking tot de kracht. De overkoepelende conclusie van het onderzoek was dat er verbeteringen aan het foliesysteem aangebracht moeten worden voordat implementatie in de screening praktijk kan worden overwogen. De resultaten van de studie zijn in 2015 beschreven in een artikel in *European Journal of Radiology*.(1)

Referentie

- (1) Timmers J, ten Voorde M, van Engen RE, van Landsveld-Verhoeven C, Pijnappel R, Greve KD, den 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.

4.6 Compressie

Er zijn zeer veel klachten over pijn en ongemak bij het mammografisch onderzoek van de borst, die deels te maken kunnen hebben met een aantal aspecten van de compressie techniek. Het LRCB en de afdeling Biomechanical Engineering and Physics van het AMC Amsterdam hebben in 2012 de Apeldoorn trial uitgevoerd om drukgeleide compressie (individueel toegesneden compressie op grootte en consistentie van de borst) te vergelijken met de huidige compressie methode. De Apeldoorn trial, gesubsidieerd door Pink Ribbon, is eind april 2012 van start gegaan. In het onderzoek is per vrouw één van de vier opnamen gemaakt met drukgestuurde compressie. Deze opname is vergeleken met de

overeenkomstige opnamerichting aan de andere kant die gemaakt is met krachtgeleide compressie (de huidige standaard). Daarbij is, naast de pijnbeleving van de vrouw, ook gekeken naar de hoeveelheid röntgenstraling die nodig is en de kwaliteit van de beelden. In totaal zijn in 2012 250 cliënten voor de CC-opname en 250 cliënten voor de MLO-opname geïnccludeerd. Eind 2014 zijn er twee artikelen geaccepteerd door *European Journal of Radiology* over het gebrek aan standaardisatie in compressie en over de resultaten van de Apeldoorn trial.(1,2) Daarnaast is er een artikel geschreven over de ervaren pijn tijdens de Apeldoorn trial.(3) Tijdens de RSNA 2014 is een presentatie gehouden over de resultaten van de Apeldoorn trial. Ook heeft dit abstract daar extra aandacht gekregen in de internationale pers door bespreking in de Scientific Press Conference. Uit deze studies blijkt dat de drukgeleide compressie leidt tot een aanzienlijk afname in de gemiddelde pijn, maar vooral tot het grotendeels verdwijnen van extreme pijn. Daarbij blijft de kwaliteit van de foto goed. Het is wel van belang dat de laboranten die deze methode gaan gebruiken extra opleiding krijgen om de drukgeleide aanpak goed toe te passen. Het onderzoek naar drukgeleide compressie heeft geleid tot het proefschrift getiteld 'Pressure-standardized breast compression in mammography'.

Referenties

- (1) De Groot JE, Branderhorst W, Grimbergen CA, den Heeten GJ, Broeders MJ. Towards personalized comparison in mammography: a comparison study between pressure- and force-standardization. *Eur J Radiol.* 2015;84(3):384-91.
- (2) Branderhorst W, de Groot JE, Highnam R, Chan A, Böhm-Velez M, Broeders MJM, den Heeten GJ, Grimbergen CA. Mammographic compression – A need for mechanical standardization. *Eur J Radiol.* 2015;84(4):596-602.
- (3) De Groot JE, Broeders MJ, Grimbergen CA, den Heeten GJ. Pain-preventing strategies in mammographs: an observational study of simultaneously recorded pain and breast mechanics throughout the entire breast compression cycle. *BMC Womens Health,* 2015;15:26.
- (4) Jerry de Groot. Pressure-standardized breast compression in mammography. Proefschrift Universiteit van Amsterdam. Juni 2015.

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 2014 of 2015. De vetgedrukte namen zijn medewerkers van het LRCB.

Armaroli P, Villain P, Suonio E, Almonte M, Anttila A, Atkin WS, Dean PB, de Koning HJ, Dillner L, Herrero R, Kuipers EJ, Lansdorp-Vogelaar I, Minozzi S, Paci E, Regula J, Törnberg S, Segnan N. European Code against Cancer, 4th Edition: Cancer screening. *Cancer Epidemiol.* 2015;39 Suppl 1:S139-52.

Barentsz MW, Postma EL, van Dalen T, van den Bosch MA, Miao H, Gobardhan PD, van den Hout LE, **Pijnappel RM**, Witkamp AJ, van Diest PJ, van Hillegersberg R, Verkooijen HM. Prediction of positive resection margins in patients with non-palpable breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(1):106-12.

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.

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.

Branderhorst W, de Groot JE, Highnam R, Chan A, Böhm-Vélez M, **Broeders MJ, den Heeten GJ**, Grimbergen CA. Mammographic compression - A need for mechanical standardization. *Eur J Radiol.* 2015;84(4):596-602.

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 Nov 30. [Epub ahead of print]

Broeders MJ, Moss SM. Pitfalls in Autier and Boniol's estimate of self-selection in case-control studies. *Eur J Cancer Prev.* 2014;23(1):69-70.

Couwenberg AM, Verkooijen HM, Li J, **Pijnappel RM**, Charaghvandi KR, Hartman M, van Gils CH. Assessment of a fully automated, high-throughput mammographic density measurement tool for use with processed digital mammograms. *Cancer Causes Control.* 2014;25(8):1037-43.

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(1):103-11.

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.

Emaus MJ, Bakker MF, Beelen RM, Veldhuis WB, Peeters PH, van Gils CH. Degree of urbanization and mammographic density in Dutch breast cancer screening participants: results from the EPIC-NL cohort. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;148(3):655-63.

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 Glas NA, de Craen AJ, Bastiaannet E, Op 't Land EG, Kiderlen M, van de Water W, Siesling S, Portielje JE, Schuttevaer HM, de Bock GT, van de Velde CJ, Liefers GJ. Effect of implementation of the mass breast cancer screening programme in older women in the Netherlands: population based study. *BMJ*. 2014;349:g5410.

Goffi M, Veldkamp WJH, van Engen RE, Bouwman RW. Evaluation of sic channelized Hotelling observers in combination with a contrast sensitivity function to predict human observer performance. *Proceedings SPIE* 2015.

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.

de Groot JE, **Broeders MJ**, Branderhorst W, **den Heeten GJ**, Grimbergen CA. Mammographic compression after breast conserving therapy: controlling pressure instead of force. *Med Phys*. 2014;41(2):023501.

Klompshouwer EG, **Duijm LE**, Voogd AC, **den Heeten GJ**, Nederend J, Jansen FH, **Broeders MJ**. Variations in screening outcome among pairs of screening radiologists at non-blinded double reading of screening mammograms: a population-based study. *Eur Radiol*. 2014;24(5):1097-104.

Klompshouwer EG, **Duijm LE**, Voogd AC, **den Heeten GJ**, Strobbe LJ, Louwman MW, Coebergh JW, Venderink D, **Broeders MJ**. Re-attendance at biennial screening mammography following a repeated false positive recall. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145(2):429-37.

Klompenshouwer 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.

Klompenshouwer 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, Jeukens CR, Houben I, Nelemans PJ, **van Engen RE**, van Wylick E, Beets-Tan RG, Wildberger JE, Paulis LE, Lobbes MB. Evaluation of low-energy contrast-enhanced spectral mammography images by comparing them to full-field digital mammography using EUREF image quality criteria. *Eur Radiol*. 2015;25(10):2813-20.

van Landsveld-Verhoeven C, Timmers JMH, 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.

Lynge E, Ponti A, James T, Májek O, von Euler-Chelpin M, Anttila A, Fitzpatrick P, Frigerio A, Kawai M, Scharpantgen A, **Broeders M**, Hofvind S, Vidal C, Ederra M, Salas D, Bulliard JL, Tomatis M, Kerlikowske K, Taplin S; ICSN DCIS Working group. Variation in detection of ductal carcinoma in situ during screening mammography: a survey within the International Cancer Screening Network. *Eur J Cancer*. 2014;50(1):185-92.

Menezes GL, Knuttel FM, Stehouwer BL, **Pijnappel RM**, van den Bosch MA. Magnetic resonance imaging in breast cancer: A literature review and future perspectives. *World J Clin Oncol*. 2014;5(2):61-70.

Nederend J, **Duijm LE**, Louwman MW, Roumen RM, Jansen FH, Voogd AC. Trends in surgery for screen-detected and interval breast cancers in a national screening programme. *Br J Surg*. 2014;101(8):949-58.

Paap E, Verbeek ALM, Botterweck AAM, van Doorne-Nagtegaal HJ, Imhof-Tas M, de Koning HJ, Otto SJ, de Munck L, van der Steen A, Holland R, **den Heeten GJ, Broeders MJM**. Breast cancer screening halves the risk of breast cancer death: a case-referent study. *Breast*. 2014;23(4):439-44.

Paci E, **Broeders M**, Hofvind S, Puliti D, Duffy SW; EUROSCREEN Working Group. European breast cancer service screening outcomes: a first balance sheet of the benefits and harms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(7):1159-63.

Paulis LE, Lobbes MB, Lalji UC, Gelissen N, **Bouwman RW**, Wildberger JE, Jeukens CR. Radiation Exposure of Digital Breast Tomosynthesis Using an Anti-scatter Grid Compared to Full Field Digital Mammography. *Invest Radiol*. 2015; 50(10):679-85.

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).

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.

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.* 2015 Nov 4. doi: 10.1002/ijc.29912. [Epub ahead of print]

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.

Sprague BL, Stout NK, Schechter C, van Ravesteyn NT, Cevik M, Alagoz O, Lee CI, van den Broek JJ, Miglioretti DL, Mandelblatt JS, de Koning HJ, Kerlikowske K, Lehman CD, Tosteson AN. Benefits, harms, and cost-effectiveness of supplemental ultrasonography screening for women with dense breasts. *Ann Intern Med.* 2015;162(3):157-66.

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.

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.

Timmers JM, Verbeek ALM, **Pijnappel RM**, **Broeders MJM**, **den Heeten GJ**. Experiences with a self-test for Dutch breast screening radiologists: Lessons learnt. *Eur Radiol.* 2014;24(2):294-304.

Verbeek ALM, van Dijck JAAM, **Broeders MJM**. Het effect van kankerscreening op sterfte – het patiënt-controleonderzoek als evaluatiemethode. *NTvG.* 2014;158:A7047.

Verdun FR, Racine D, Ott JG, Tapiovaara MJ, Toroi P, Bochud FO, **Veldkamp WJ**, Schegerer A, **Bouwman RW**, Giron IH, Marshall NW, Edyvean S. Image quality in CT: From physical measurements to model observers. *Phys Med.* 2015;31(8):823-43.

van der Velden BH, Dmitriev I, Loo CE, **Pijnappel RM**, Gilhuijs KG. Association between Parenchymal Enhancement of the Contralateral Breast in Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging and Outcome of Patients with Unilateral Invasive Breast Cancer. *Radiology*. 2015;276(3):675-85.

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.

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, 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.