



LRCB

dutch expert centre
for screening

ANNUAL SCIENCE REPORT 2017

Een rapport in opdracht van het RIVM.

Januari 2018

Missie LRCB

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

INHOUD

Hoofdstuk 1	Inleiding	1
Hoofdstuk 2	Bevolkingsonderzoek borstkanker in de media	2
Hoofdstuk 3	Optimaliseren screeningsbeleid	4
	3.1 Kwaliteit insteltechniek MBB'ers in de screening	4
	3.2 Assessment of International Mammography Screening Skills (AIMSS)	4
	3.3 Screenen op maat	5
	3.4 Low risk ductal carcinoma in situ (LORD)	6
	3.5 TURBO	7
Hoofdstuk 4	Optimaliseren screeningstest	8
	4.1 Model observer studie	8
	4.2 Clinical image quality assessment (CLUES)	8
	4.3 Tomosynthese	9
	4.4 Dosimetrie	10
	4.5 Visual grading analysis (VGA)	11
Hoofdstuk 5	Publicaties	12

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 2016 of 2017.

HOOFDSTUK 2 BEVOLKINGSONDERZOEK BORSTKANKER IN DE MEDIA

Begin februari 2017 verscheen het nieuws dat patholoog Jelle Wesseling van het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis (Avl) de Brits-Nederlandse 'Grand Challenge' prijs van ruim 17 miljoen euro heeft gewonnen om onderzoek te doen naar het Ductaal Carcinoom In Situ DCIS (1). Ook het KWF levert een bijdrage aan dit onderzoek (2). DCIS, ook wel gezien als een voorstadium van borstkanker, ontwikkelt zich niet altijd tot ziekte. Welke DCIS zich wel of niet tot ziekte ontwikkeld is onbekend. Dit onderzoek richt zich op het identificeren van karakteristieken die voorspellen of DCIS zich tot kanker ontwikkeld met als doel een groep vrouwen met DCIS de belastende behandelingen te kunnen besparen (3). In mei meldt de media dat de LORD-trial officieel van start is gegaan (4). Meer over de LORD-trial is te vinden in paragraaf 3.4.

In maart is in het AD een artikel verschenen over de start van de nieuwe BI-RADS 0 route (5). De Borstkanker Vereniging Nederland (BVN) heeft als reactie hierop een aantal vragen over nieuwe BI-RADS 0 route op hun website beantwoord (6). Bij 88% van de vrouwen met een BI-RADS 0 score (een goede beoordeling van de foto's is niet mogelijk) wordt geen afwijking gevonden (7). De nieuwe BI-RADS 0 route betekent voor deze vrouwen dat zij binnen 24 uur na het ontvangen van de screeningsuitslag voor het vervolgonderzoek in het ziekenhuis terecht kunnen. Een gedeelte van de vrouwen kan hierdoor snel gerustgesteld worden.

In april verscheen de volgende kop in de media: 'Borstkanker kan beter opgespoord worden met behulp van vragenlijst' (8). Dit nieuwsbericht is gebaseerd op onderzoek uitgevoerd door Arjen van Erkelens en collega's van het Radboudumc. De onderzoekers hebben een online zelftest uitgezet bij vrouwen die voor het eerste screeningsonderzoek naar het bevolkingsonderzoek kwamen om te achterhalen of zij familiair belast zijn met een verhoogd risico op borstkanker (9). Van de vrouwen die de vragenlijst hebben ingevuld hadden ongeveer 15 uit 406 vrouwen een verhoogde familiale belasting op borstkanker zonder dit zelf te weten. Deze vrouwen zouden zich voor hun 50^{ste} levensjaar in het ziekenhuis kunnen laten screenen op borstkanker. De onderzoekers stellen dat de vrouwen geen extra angst of stress door de vragenlijst ondervinden en adviseren binnen het borstkankerscreeningsprogramma vragenlijst aan te bieden.

In mei was er veel aandacht in de media voor een BH welke borstkanker in een vroeg stadium zou kunnen ontdekken (10-13). De 'Eva' BH, ontworpen door een Mexicaanse jongen van 18, zou veranderingen in temperatuur, kleur en structuur in de borst opmerken. Op de website van het bedrijf staat dat er klinische trials zouden lopen om het prototype verder te ontwikkelen. Er is op wetenschappelijk gebied momenteel geen informatie te vinden over dit middel.

Begin december is er in de media gerapporteerd over een artikel m.b.t. de effectiviteit van het Nederlandse borstkanker screeningsprogramma (14-15). Autier en collega's concluderen in hun artikel gepubliceerd in de BMJ dat het screeningsprogramma geen invloed heeft op de ziektelast van borstkanker, en hiermee waarschijnlijk een marginaal effect heeft op de mortaliteit (16). Door veel (inter)nationale onderzoekers is met kritiek op het artikel gereageerd (17). Een belangrijk kritiekpunt op de uitgevoerde trendanalyse is dat de onderzoekers niet beschikten over screeningsgegevens (het is hierdoor niet mogelijk te weten welke vrouwen daadwerkelijk deelgenomen hebben aan het bevolkingsonderzoek). Ook hebben de onderzoekers geen rekening gehouden met de toename van

borstkanker over de tijd. Verder kan deze studie geen oorzakelijk verband van screening op de borstkankersterfte aantonen.

- (1) <https://borstkanker.nl/nl/nieuws/17-miljoen-euro-voor-onderzoek-naar-dcis>
- (2) <https://www.kwf.nl/over-kwf/grand-challenge/pages/default.aspx>
- (3) <http://www.cancerresearchuk.org/about-us/cancer-news/press-release/2017-02-10-cancer-research-uk-announces-inaugural-grand-challenge-teams-to-answer-the-biggest-questions-in>
- (4) <https://www.avl.nl/topmenu/over-avl/nieuws/patholoog-jelle-wesseling-trapt-onderzoek-naar-dcis-officieel-af/>
- (5) <https://www.ad.nl/binnenland/vrouw-weet-binnen-dag-of-ze-borstkanker-heeft~a84bb33b/>
- (6) <https://borstkanker.nl/nl/nieuws/het-nieuws-nieuwe-bi-rads-0-route>
- (7) https://www.iknl.nl/docs/default-source/PDF_Docs/monitor_bevolkingsonderzoek_borstkanker_2015.pdf?sfvrsn=2
- (8) <https://zorgnu.avrotros.nl/nieuws/detail/borstkanker-kan-beter-opgespoord-worden-met-behulp-van-vragenlijst/>
- (9) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28412588>
- (10) <https://www.rtlnieuws.nl/editienl/julian-18-wint-prijs-met-ontwerp-voor-beha-die-borstkanker-detecteert>
- (11) <https://www.libelle.nl/lekker-in-je-vel/gezondheid/bh-borstkanker/>
- (12) <https://www.metronieuws.nl/nieuws/koffiepauze/2017/05/student-18-ontwerpt-bh-die-borstkanker-detecteert>
- (13) <https://zorgnu.avrotros.nl/nieuws/detail/een-bh-die-vrouwen-helpt-borstkanker-te-ontdekken/>
- (14) <https://nos.nl/artikel/2206276-nieuwe-studie-borstkankerscreening-opent-oude-wonden.html>
- (15) <https://www.zorgvisie.nl/borstkankerscreening-heeft-slechts-marginaal-effect-op-sterfte/>
- (16) <http://www.bmj.com/content/359/bmj.j5224>
- (17) <http://www.bmj.com/content/359/bmj.j5224/rapid-responses>

HOOFDSTUK 3 OPTIMALISEREN SCREENINGSBELEID

3.1 Kwaliteit insteltechniek 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 (1). 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 signaalwaarde reeds geruime tijd gehanteerd wordt 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. Voor deze studie is een artikel in voorbereiding en bijna klaar om bij een tijdschrift ingediend te worden.

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.

3.2 Assessment of International Mammography Screening Skills (AIMSS)

Een werkgroep van het "International Cancer Screening Network (ICSN)" heeft een zelftest voor mammografie ontwikkeld 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 het ICSN congres in juni 2017, Washington, zijn de voorlopige resultaten gepresenteerd. De inclusie in de eerste 9 pilots is na de zomer van 2017 beëindigd. Op dat moment waren er 134 geregistreerde radiologen: 77 hebben de zelftest afgemaakt, 75 hebben de pre-test vragenlijst ingevuld en 55 de post-test vragenlijst. Er

zijn 51 radiologen die alle drie de pilot items hebben afgerond. Om meer radiologen te kunnen includeren wordt nu gezocht naar een beperkt aantal nieuwe pilots waar de zelftest op een vaste locatie kan worden aangeboden met voldoende IT ondersteuning. We hopen in dit model de logistieke en technische problemen te kunnen minimaliseren waar we in de eerste pilots tegenaan zijn gelopen. Daarna zullen de analyses plaatsvinden.

3.3 Screenen op maat

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 (5). 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. Er is een review verschenen over verschillende methoden waarmee overdiagnose geschat kan worden (6).

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. De uitbreiding heeft enige vertraging opgelopen om organisatorische redenen, maar na de zomer van 2017 is de PRISMA-studie gestart op drie vaste eenheden in de regio Bevolkingsonderzoek Zuid-West. In januari 2018 zullen ook mobiele eenheden in Bevolkingsonderzoek Noord en Bevolkingsonderzoek Oost gaan deelnemen. Ook Bevolkingsonderzoek Zuid heeft de intentie om mee te werken aan de PRISMA-studie (verwacht in de loop van 2018). Meer informatie over de PRISMA-studie is te vinden op: www.prisma-studie.nl.

Referenties:

- (1) Ripping TM. Towards risk-based breast cancer screening: benefits and harms. Proefschrift Radboudumc. Juli 2016.
- (2) Van der Waal D. Tailoring breast cancer screening: a role for breast density. Proefschrift Radboudumc. April 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.
- (6) Ripping TM, ten Haaf K, Verbeek ALM, van Ravesteyn NT, Broeders MJM. Quantifying overdiagnosis in cancer screening: a systematic review to evaluate the methodology. *J Natl Cancer Inst* 2017 Oct 1.

3.4 Low Risk Ductal Carcinoma in situ (LORD)

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 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) in samenwerking met 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). In 2017 zijn de eerste patiënten in Nederland geïnccludeerd, met een totaal van ongeveer 20 patiënten aan het eind van het jaar. Het project wordt ook 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.

3.5 TURBO

Het doel van de 'Three-dimensional Ultrasound in breast cancer screening participants referred with a BI-RADS 0 test result' (TURBO)-studie is het evalueren van de diagnostische waarde van de 3D-echo binnen de nieuwe BI-RADS 0 route, zowel op zichzelf staand als in combinatie met de conventionele beeldvormende systemen. De nieuwe BI-RADS 0 route is in het leven geroepen voor vrouwen met moeilijk beoordeelbare foto's vanuit de screening. De nieuwe route betekent voor deze vrouwen dat zij binnen 24 uur na het ontvangen van de screeningsuitslag voor het vervolgonderzoek in het ziekenhuis terecht kunnen. De studie wordt gecoördineerd door het UMCU. De TURBO-studie zal uitgevoerd worden in het Rijnstate ziekenhuis in Arnhem, het Catharina ziekenhuis in Eindhoven en het Tweesteden ziekenhuis in Tilburg. Goedkeuring van de METC is reeds verkregen. De inclusie van deelnemers zal begin 2018 starten.

HOOFDSTUK 4 OPTIMALISEREN SCREENINGSTEST

4.1 Model observer studie

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

Het LRCB heeft in 2016 verschillende studies gedaan naar verschillende model observers. Twee veelbelovende model observers werden hieruit geselecteerd voor verder onderzoek. In 2017 werden deze toegepast in een studie: hierin werd bepaald in hoeverre de complexiteit van achtergrondstructuren voor model observers van belang is in het voorspellen van de menselijke waarnemer. Het bleek dat achtergrondstructuren belangrijk zijn in het maken van deze voorspelling. Dit betekent dat realistische mammografie achtergrondstructuren noodzakelijk zijn voor een juiste kwantificatie van beeldkwaliteit met behulp van fantomen. Een artikel hierover is in 2017 gepubliceerd (1). Bovengenoemd onderzoek was een onderdeel van het promotieonderzoek van Ramona Bouwman, zij promoveerde op 22 mei 2017 mede hierop aan de Universiteit van Amsterdam.

In 2017 is er een bijeenkomst geweest tussen medewerkers van het LRCB en professor Francis Verdun en zijn medewerkers (University Hospital of Lausanne, Switzerland). Tevens is het initiatief genomen om één model observer, en de implementatie hiervan, door verschillende groepen te ‘benchmarken’. Een artikel over deze benchmarking is eind 2017 ingestuurd voor publicatie.

Referentie:

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

4.2 Clinical Image quality assessment (CLUES)

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

Resultaten van een ‘proof-of-principle’ studie zijn gepresenteerd op het ECR congres in 2016 (1). In de ‘proof-of-principle’ studie is de relatie tussen de menselijke en de ‘non-prewhitening with eye-filter’ (NPWE) model observer bestudeerd met behulp van gesimuleerde opnamen. Daarna is er een observer studie uitgevoerd met opnamen van een in het project ontwikkeld antropomorf fantoom. De beschrijving van een onderdeel van de methode is gepresenteerd op het SPIE congres in 2017, hiervan is een artikel in de conference proceedings is verschenen (2). In de observer studie zijn

opnamen gemaakt op twee typen mammografie systemen bij verschillende dosisniveau's. Deze studie laat zien dat de relatie tussen de menselijke score en model observer score robuust lijkt te zijn en niet afhankelijk is van de variabelen in de studie: de grootte van het object (0.1 of 0.25 mm), het systeem waarop de opnamen verkregen zijn en de toegepaste beeldbewerking op deze systemen. Dit is een voorwaarde voor een beeldkwaliteitsmethode. Een artikel over deze studie is geaccepteerd voor publicatie. Tijdens de RSNA van 2017 zijn de resultaten gepresenteerd waarbij de impact van beeldbewerking op de relatie tussen de NPWE model observer en de menselijke waarnemers is geëvalueerd (4).

Referenties:

- (1) Balta C, 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 MJM, Karssemeijer N, van Engen RE, Veldkamp WJH. Signal template generation from acquired images for the non-prewhitening model observer with eye-filter, in: Matthew A. Kupinski, Robert M. Nishikawa (ed), Medical Imaging 2017: Image Perception, Observer Performance, and Technology Assessment, 10136-21.
- (3) Balta C, Bouwman RW, Sechopoulos I, Broeders MJM, Karssemeijer N, van Engen RE, Veldkamp WJH, Feasibility Study of the NPWE Model Observer for Objective Image Quality Assessment of Processed Digital Mammography Images (RSNA 2017)

4.3 Tomosynthese

Het LRCB is betrokken bij een Frans project om het tomosynthese kwaliteitsprotocol te evalueren voor 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. In 2017 is een laatste meetserie uitgevoerd en zijn de resultaten met de betreffende fabrikanten besproken. Deze zijn gepresenteerd op het 'Congres tomosynthese mammaire 2017' in Montpellier.

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 het gebied van respectievelijk model observers (§4.1) en dosimetrie als basis dienen (§4.4). In 2017 is gewerkt aan het bepalen van referentiewaarden van verschillende metingen en een nieuwe versie van het protocol is voor 2018 voorzien.

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.

Bij het construeren van de 3D tomosynthese beelden worden karakteristieken uit de beelden zelf gebruikt. Wanneer de beeldkwaliteit met behulp van fantomen gekwantificeerd wordt, is het essentieel dat de fantoombeelden dezelfde karakteristieken hebben, zodat de beeldreconstructie hetzelfde is. Beeldreconstructiemethoden verschillen echter per fabrikant en zijn niet gepubliceerd. Daarom heeft het LRCB het initiatief genomen om uit naam van verschillende internationale groepen navraag te doen naar de werking van de beeldreconstructiemethoden bij de verschillende fabrikanten. Alle fabrikanten hebben de benodigde gegevens aangeleverd. Het blijkt dat een hoge mate van realisme noodzakelijk is met betrekking tot de vorm en achtergrondstructuren van fantomen.

Referenties:

- (1) Heid P, Van Engen RE. Dosimétrie et qualité image, presentative, Congres tomosynthese mammaire 2017, 14 september 2017.
- (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

4.4 Dosimetrie

In 2015 is uit twee publicaties, waarin gebruik is gemaakt van 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 in 2017 gepubliceerd (1) en op de ECR een presentatie gegeven: 'Monte-Carlo evaluation of mean glandular dose in spot compression mammography'(2).

Om tot een nieuw dosimetrie model te komen is in 2017 veel voorbereidend werk gedaan. Het is belangrijk dat de locatie van het glandulaire weefsel in de borst in 3-dimensies bekend is. Daarom zal gebruik gemaakt worden van 'breast CT' opnamen die verzameld zijn. Daarnaast is de software die in het 3D-beeld de verschillende weefseltypen classificeert, aangepast voor gebruik op 'breast CT' beelden. Ook is er een algoritme geëvalueerd die de 'breast CT' opname elektronisch comprimeert, om dezelfde configuratie te verkrijgen als in de mammografie. Monte Carlo simulaties op een groot aantal van deze beelden moet uiteindelijk de factoren opleveren, die in het nieuwe dosimetrie model gebruikt kunnen worden. Deze Monte Carlo simulaties zijn dit jaar gevalideerd in een synchroton met röntgenstraling van een enkele golflengte. Hierover is een artikel in voorbereiding. Daarna moeten de simulaties gevalideerd worden met röntgenspectra, zoals gebruikt in de mammografie.

Om een nieuw dosimetrie fantoom te ontwikkelen is informatie over de werking van de belichtingsautomaat van alle belangrijke fabrikanten verkregen. Met behulp hiervan en van informatie over de densiteit van een groot aantal mammogrammen, zal een eerste versie van een nieuw dosimetrie fantoom gemaakt worden. In de eerste simulaties lijkt het mogelijk te zijn om met een relatief simpel fantoom een praktische meetmethode voor het bepalen van de dosis te ontwikkelen.

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. *Medical Physics* 44 (7), July 2017, 3848-3860.
- (2) 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. Presentatie ECR 2017.

4.5 Visual Grading Analysis (VGA)

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 de VGA geven radiologen een score voor een lijst van specifieke kenmerken van onderdelen van het beeld, bijvoorbeeld van microcalcificaties. De huidige VGA testen kunnen de klinische prestatie niet voorspellen, omdat bij de ontwikkeling de relatie tussen de geëvalueerde beeldkenmerken en de klinische prestatie niet is meegenomen. Bij het ontwikkelen van een nieuwe VGA test willen we dan ook beeldkenmerken identificeren, die radiologen meenemen in hun klinische beslissing en dus gerelateerd zijn aan detectie.

Een PhD student werkt sinds 2017 aan dit onderwerp. In dit traject wordt een serie mammogrammen gemaakt met verschillende versies van hetzelfde klinische beeld, waarvan de beeldkwaliteit is gemanipuleerd. Met de manipulaties worden problemen, zoals opnamen met (te) lage dosis en beeldbewerkingsproblemen gesimuleerd. Tijdens een werkbezoek aan Guildford is aan de ontwikkeling van een algoritme gewerkt waarmee beeldbewerkingsproblemen gesimuleerd kunnen worden. Aan de hand van deze ontwikkelde serie mammogrammen zal met behulp van een aantal internationale radiologen een eerste uitgebreide set van relevante beeldkenmerken gemaakt worden, welke potentieel gerelateerd zijn aan de detectie van tumoren. In een later stadium zal in een observer studie bekeken worden welke kenmerken daadwerkelijk gerelateerd zijn aan detectie. Vanaf eind 2017 zal de onderzoeker op het project zich in Malmö verdiepen in de VGA analyse technieken onder begeleiding van experts in de betreffende onderzoeksgroep.

HOOFDSTUK 5 PUBLICATIES

Hieronder staat een selectie van wetenschappelijke publicaties door Nederlandse onderzoekers die betrekking hebben op het bevolkingsonderzoek op borstkanker, gepubliceerd in 2016 of 2017. De vetgedrukte namen zijn medewerkers van het LRCB.

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

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

Balta C, Bouwman RW, Sechopoulos I, Broeders MJM, Karssemeijer N, van Engen RE, Veldkamp WJH. A model observer study using acquired mammographic images of an anthropomorphic breast phantom. *Med Phys*. 2017 Nov 28 [Epub ahead of print].

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

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

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

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

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

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

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

de Munck L, de Bock GH, Otter R, Reiding D, **Broeders MJ**, 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Menezes GL, Winter-Warnars GA, Koekenbier EL, Groen EJ, Verkooijen HM, **Pijnappel RM**. Simplifying Breast Imaging Reporting and Data System classification of mammograms with pure suspicious calcifications. *J Med Screen*. 2017 Jan 1:969141317715281 [Epub ahead of print].

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

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

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

Phi XA, Houssami N, Hooning MJ, Riedl CC, Leach MO, Sardanelli F, Warner E, Trop I, Saadatmand S, Tilanus-Linthorst MMA, Helbich TH, van den Heuvel ER, de Koning HJ, Obdeijn IM, de Bock GH. Accuracy of screening women at familial risk of breast cancer without a known gene mutation: Individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2017 Nov;85:31-38. Review.

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

Ripping TM, Ten Haaf K, Verbeek ALM, van Ravesteyn NT, **Broeders MJM**. Quantifying Overdiagnosis in Cancer Screening: A Systematic Review to Evaluate the Methodology. *J Natl Cancer Inst*. 2017 Oct 1;109(10). Review.

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

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

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

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

Rodríguez-Ruiz A, Gubern-Merida A, Imhof-Tas M, Lardenoije S, Wanders AJT, Andersson I, Zackrisson S, Lång K, Dustler M, Karssemeijer N, Mann RM, **Sechopoulos I**. One-view digital breast tomosynthesis as a stand-alone modality for breast cancer detection: do we need more? *Eur Radiol*. 2017 Dec 11 [Epub ahead of print].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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, van Ravesteyn NT, Hofvind S, de Koning HJ. Breast cancer incidence trends in Norway and estimates of overdiagnosis. *J Med Screen.* Jun;24(2):83-91.

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.

Vreemann S, Gubern-Mérida A, Schlooz-Vries MS, Bult P, van Gils CH, Hoogerbrugge N, Karssemeijer N, Mann RM. Influence of Risk Category and Screening Round on the Performance of an MR Imaging and Mammography Screening Program in Carriers of the BRCA Mutation and Other Women at Increased Risk. *Radiology*. 2017 Oct 16:170458. [Epub ahead of print]

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*. 2017 Feb;162(1):95-103.

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*. 2017 Feb;162(1):95-103.

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*. 2017 Feb;162(1):95-103.

Wanders JOP, Holland K, Karssemeijer N, Peeters PHM, Veldhuis WB, Mann RM, van Gils CH. The effect of volumetric breast density on the risk of screen-detected and interval breast cancers: a cohort study. *Breast Cancer Res*. 2017 Jun 5;19(1):67.

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.