

ANNUAL SCIENCE REPORT 2020

Een rapport in opdracht van het RIVM

Januari 2021

Missie LRCB

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

INHOUD

HOOFDSTUK 1 - INLEIDING	1
HOOFDSTUK 2 - BEVOLKINGSONDERZOEK BORSTKANKER IN DE MEDIA	2
HOOFDSTUK 3 - OPTIMALISEREN SCREENINGSBELEID	5
3.1 Assessment of International Mammography Screening Skills (AIMSS)	5
3.2 Screenen op maat	5
3.3 Low Risk Ductal Carcinoma in situ (LORD)	7
3.4 Three-dimensional Ultrasound in breast cancer screening participants referred with a BI-RADS 0 test result (TURBO)	8
3.5 Literatuuronderzoek 'Scherp begrensde massa's in een screeningspopulatie'	8
3.6 IMAGINE	9
3.7 Digitale optimalisatiestudie: ROCS	10
HOOFDSTUK 4 - OPTIMALISEREN SCREENINGSTEST	12
4.1 Model observer studies / Artificial intelligence	12
4.2 Tomosynthese	12
4.3 Dosimetrie	13
4.4 Visual Grading Analysis (VGA)	13
4.5 aiREAD	15
4.6 PREFER study	15
HOOFDSTUK 5 - VERWACHTE ONDERZOEKSPROJECTEN	17
5.1 Tomosynthese	17
HOOFDSTUK 6 - PUBLICATIES	19

HOOFDSTUK 1 - INLEIDING

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

Het innovatief en wetenschappelijk onderzoek van het LRCB richt zich op het verder optimaliseren van (de kwaliteit van) het bevolkingsonderzoek op borstkanker. Daarbij kunnen twee onderzoeksthema's onderscheiden worden: optimalisatie van screeningsbeleid (*Hoofdstuk 3*) en optimalisatie van de screeningstest (*Hoofdstuk 4*). *Hoofdstuk 5* geeft een overzicht van onderzoek dat in de planning staat om uitgevoerd te worden.

Hoofdstuk 6 geeft een selectie weer van wetenschappelijke publicaties door Nederlandse onderzoekers die betrekking hebben op het bevolkingsonderzoek op borstkanker, gepubliceerd in 2019 of 2020.

HOOFDSTUK 2 - BEVOLKINGSONDERZOEK BORSTKANKER IN DE MEDIA

In het voorjaar van 2020 werd het bevolkingsonderzoek borstkanker tijdelijk stilgelegd in verband met de COVID-19-crisis. Daarnaast zouden vrouwen in die periode ook minder vaak naar de huisarts zijn gegaan met klachten en werden vrouwen minder vaak verwezen voor verdere diagnostiek. Deze factoren hebben gezamenlijk bijgedragen aan een tijdelijke daling in het aantal borstkankerdiagnoses in Nederland, zoals gerapporteerd werd door het IKNL en internationaal gepubliceerd [1-6]. De sterkste daling was te zien in de leeftijdsgroep die uitgenodigd wordt voor borstkankerscreening. Na de herstart van het bevolkingsonderzoek borstkanker in juni nam het aantal diagnoses weer toe. Tijdens de tweede golf van de COVID-19-epidemie is het bevolkingsonderzoek niet stilgelegd. De COVID-19-maatregelen hebben echter wel invloed op het aantal vrouwen dat momenteel gescreend kan worden. Het effect van het later detecteren van (borst)tumoren als gevolg van de COVID-19-crisis – bijvoorbeeld op stadiumverdeling bij diagnose en overleving – vraagt om meer onderzoek.

In 2019 werden de resultaten van de DENSE-trial gepubliceerd [7]. Deze resultaten suggereerden dat aanvullende MRI de vroege detectie kan verbeteren bij vrouwen met zeer dicht borstweefsel en dat daarmee ook minder intervaltumoren optreden in de periode na een screeningsonderzoek. In oktober 2020 verscheen het advies van de Gezondheidsraad met betrekking tot het gebruik van MRI in het bevolkingsonderzoek borstkanker voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel [8]. Gelijktijdig werd ook het uitvoeringsrapport van het RIVM gepubliceerd. De Gezondheidsraad adviseerde voor nu tegen de invoering van aanvullende MRI, omdat naar hun inzicht de voordelen te weinig zouden opwegen tegen de potentiële nadelen zoals foutpositieven en overdiagnose. Tevens adviseerde de Gezondheidsraad om meer onderzoek te doen naar de toevoeging van Contrast Enhanced Mammography (CEM) als goedkoper alternatief voor MRI. Als reactie op het rapport van de Gezondheidsraad heeft de Nederlandse Vereniging voor Radiologie een brandbrief gestuurd naar staatssecretaris Paul Blokhuis van Volksgezondheid. In de brief benadrukt de vereniging het belang van aanvullende MRI in de groep vrouwen met zeer dicht borstweefsel en waarschuwt het voor onnodige borstkankeroverlijdens door het niet inzetten van deze techniek in het bevolkingsonderzoek borstkanker [9].

In het rapport van de Gezondheidsraad werd ook geadviseerd om meer onderzoek te doen naar risicostratificatie en het gebruik van kunstmatige intelligentie (artificial intelligence; AI) in het bevolkingsonderzoek borstkanker. In de komende jaren worden de resultaten van verschillende grootschalige studies verwacht, waaronder de PRISMA-studie, die meer inzicht zouden moeten geven op dit vlak.

In november stuurde staatssecretaris Blokhuis een brief naar de Tweede Kamer over de ontwikkelingen rondom de bevolkingsonderzoeken [10]. Hierin kwamen ook bovenstaande onderwerpen aan bod. Daarnaast werd in deze Kamerbrief gemeld dat het screeningsinterval tijdelijk verruimd wordt naar drie in plaats van twee jaar. In de borstkankerscreening heeft men al langer te maken met personeelstekorten, met name qua screeningslaboranten. Daarbij heeft de COVID-19-crisis ook een nadelige invloed op de screeningscapaciteit. De maatregelen zouden ervoor zorgen dat er minder vrouwen per dag gescreend kunnen worden en bovendien is het ziekteverzuim onder screeningslaboranten hoger door de crisis. KWF Kankerbestrijding en Borstkankervereniging Nederland hebben gezamenlijk een brief gestuurd naar de staatssecretaris, waarin ze hun zorgen uiten omtrent de

verruiming van het screeningsinterval en vragen om nadere uitlichting [11]. Ook verzoeken ze om alternatieven te overwegen, zoals de reeds genoemde risicodifferentiatie.

In 2020 is er ook nieuws verschenen over alternatieve screeningsmethoden. Thermografie is in de afgelopen jaren al herhaaldelijk genoemd. In november verscheen er een artikel waarin wederom werd benadrukt dat er geen wetenschappelijk bewijs is voor thermografie als screeningsmethode [12]. In diezelfde maand kwam ook de 'Blue Box' in het nieuws met het winnen van de James Dyson-prijs. De Blue Box is een nieuw ontwikkelde thuishet waarbij urine samples geanalyseerd worden [13]. De bedenker, de jonge vrouwelijke ingenieur Judit Giró Benet, ziet de test als een middel dat de mammografiescreening potentieel kan ondersteunen in de toekomst. Het product vereist nog langdurig onderzoek – waaronder naar foutpositieven en foutnegatieven – voordat het mogelijk in gebruik kan worden genomen, maar de ontwikkelingen zullen nauwlettend gevolgd worden.

Referenties

1. IKNL. Kankerdiagnoses in de coronacrisis. Geraadpleegd op 8 januari 2021, website: <https://www.iknl.nl/nieuws/2020/kankerdiagnoses-in-de-coronacrisis>
2. Dinmohamed AG, Visser O, Verhoeven RHA, Louwman MWJ, van Nederveen FH, Willems SM, Merx MAW, Lemmens VEPP, Nagtegaal ID, Siesling S. Fewer cancer diagnoses during the COVID-19 epidemic in the Netherlands. *Lancet Oncol.* 2020 Jun;21(6):750-751.
3. IKNL. Update kankerdiagnoses tijdens de COVID-19-epidemie. Geraadpleegd op 8 januari 2021, website: <https://www.iknl.nl/nieuws/2020/update-kankerdiagnoses-tijdens-de-covid-19-epidemi>
4. IKNL. Minder diagnoses borst- en darmkanker door coronacrisis. Geraadpleegd op 8 januari 2021, website: <https://www.iknl.nl/nieuws/2020/minder-diagnoses-borst-en-darmkanker>
5. IKNL. Inhaalslag kankerdiagnoses dit najaar. Geraadpleegd op 8 januari 2021, website: <https://www.iknl.nl/nieuws/2020/inhaalslag-kankerdiagnoses-dit-najaar>
6. Bakker MF, de Lange SV, Pijnappel RM, Mann RM, Peeters PHM, Monnikhof EM, Emaus MJ, Loo CE, Bisschops RHC, Lobbes MBI, de Jong MDF, Duvivier KM, Veltman J, Karssemeijer N, de Koning HJ, van Diest PJ, Mali WPTM, van den Bosch MAAJ, Veldhuis WB, van Gils CH; DENSE Trial Study Group. Supplemental MRI Screening for Women with Extremely Dense Breast Tissue. *N Engl J Med.* 2019 Nov 28;381(22):2091-2102.
7. Gezondheidsraad. MRI in bevolkingsonderzoek borstkanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2020; publicatienr. 2020/21.
8. RTL Nieuws. Artsen sturen brandbrief: 'MRI-scan bij borstkankeronderzoek redt levens'. Geraadpleegd op 8 januari 2021, website: <https://www.rtlnieuws.nl/nieuws/artikel/5201257/het-mri-onderzoek-levensreddend>
9. Staatssecretaris Blokhuis, P. (2020, 26 november). Ontwikkelingen in de bevolkingsonderzoeken kanker [Kamerbrief]. Geraadpleegd via: <https://www.rijksoverheid.nl/ministeries/ministerie-van-volksgezondheid-welzijn-en-sport/documenten/kamerstukken/2020/11/26/kamerbrief-over-ontwikkelingen-in-de-bevolkingsonderzoeken-kanker>
10. AFP Factcheck Nederland. Experts benadrukken dat er geen wetenschappelijk bewijs is dat thermografie effectief is voor screening op borstkanker. Geraadpleegd op 8 januari 2021, website: <https://factchecknederland.afp.com/experts-benadrukken-dat-er-geen-wetenschappelijk-bewijs-dat-thermografie-effectief-voor-screening-op>

11. Borstkankervereniging Nederland / KWF. Screening bevolkingsonderzoek borstkanker - najaar 2020. Geraadpleegd op 14 januari 2021, website: <https://borstkanker.nl/nieuws/borstkankervereniging-en-kwf-roepen-staatssecretaris-op-langere-termijn>
12. BBC News. Home-testing kit for breast cancer wins Dyson prize. Geraadpleegd op 8 januari 2021, website: <https://www.bbc.com/news/technology-55005384>
13. VOGUE. A New Device Aims to Make Breast Cancer Screenings Part of Your Regular Self-Care Ritual. Geraadpleegd op 8 januari 2021, website: <https://www.vogue.com/article/the-blue-box-james-dyson-award-breast-cancer-screening>

HOOFDSTUK 3 - OPTIMALISEREN SCREENINGSBELEID

3.1 Assessment of International Mammography Screening Skills (AIMSS)

Projectleiders: prof. dr. Mireille Broeders (Radboudumc/LRCB), dr. Robert A. Smith (American Cancer Society)

Een werkgroep van het 'International Cancer Screening Network (ICSN)' heeft een zelftest voor mammografie ontwikkeld om de beoordelingsprestaties van screeningsradiologen te kunnen meten en zodoende ontwikkelpunten te kunnen definiëren. Daarnaast is de zelftest bedoeld om de beoordelingsprestaties van screeningsradiologen internationaal te kunnen vergelijken. Het doel van de AIMSS (Assessment of International Mammography Screening Skills) pilot, mogelijk gemaakt met financiële ondersteuning van de 'American Cancer Society', was 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 was het 'Central Coordinating Center' voor deze pilot. Er waren 9 deelnemende landen: de Verenigde Staten, Canada, Noorwegen, Italië, Spanje, Mexico, Argentinië, Taiwan en Japan. Naast de zelftest was er ook een pre-test en post-test vragenlijst die ingevuld moest worden door de deelnemende radiologen. Honderd radiologen hebben de zelftest uitgevoerd, waarvan er 87 de pre-test vragenlijst ingevuld hebben en 85 de post-test vragenlijst. 81 radiologen hebben alle drie de onderdelen uitgevoerd. Het doel was om 30 radiologen per land te laten deelnemen, dit aantal is niet behaald wat het maken van een internationale vergelijking bemoeilijkt. In 2020 zijn de resultaten van de pilot verwerkt en is een manuscript voorbereid. In het manuscript ligt de focus op de logistieke uitdagingen rondom het (internationale) gebruik van de zelftest. Dit stuk zal op korte termijn worden ingediend voor publicatie.

3.2 Screenen op maat

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

In de PRISMA studie (Personalised RiSk-based MAMmascreening) wordt de meerwaarde van screening 'op maat' onderzocht. Het doel is om na te gaan of het bevolkingsonderzoek borstkanker effectiever en doelmatiger wordt als rekening wordt gehouden met het individuele risico op borstkanker van een vrouw. Om het risico op borstkanker te kunnen bepalen is aan vrouwen bij de deelnemende screeningseenheden gevraagd een vragenlijst in te vullen via internet en om toestemming te geven voor het opslaan van de röntgenfoto's om de dichtheid van het borstweefsel te meten. Daarnaast is op een beperkt aantal screeningseenheden aan vrouwen gevraagd 3 buisjes bloed te geven voor het uitvoeren van hormoon-, eiwit- en DNA-bepalingen. Daarmee worden gegevens verzameld over zoveel mogelijk risicofactoren voor het krijgen van borstkanker. Vervolgens zal aan de hand van de verzamelde gegevens gekeken worden of voorspeld kan worden wie veel en wie weinig kans heeft om borstkanker te krijgen. Met computermodellen kan dan berekend worden wat het effect is wanneer de hoog-risico groep een intensief screeningsbeleid aangeboden krijgt, terwijl de laag-risico groep juist minder intensief gescreend wordt. Tot slot wordt in kaart gebracht hoe acceptabel screening 'op maat' is voor vrouwen en medisch specialisten en welke rol ethische, juridische, logistieke en communicatieve aspecten daarbij spelen. De PRISMA-studie wordt gefinancierd door ZonMW, KWF en het Radboud Institute for Health Sciences.

Dataverzameling voor de PRISMA studie is gestart op de vaste screeningseenheid in Groningen in September 2014. In twee jaar tijd hebben 6047 vrouwen toestemming gegeven voor het opslaan van de borstfoto's, 5427 vrouwen bloed afgeestaan en 5040 vrouwen de vragenlijst ingevuld. Met de financiering van KWF in 2015 is de PRISMA-studie verder uitgerold in vier van in totaal vijf screeningsregio's. In totaal hebben er 20 screeningseenheden deelgenomen: 5 in de regio Zuid-West, 8 in de regio Noord, 4 in de regio Oost en 3 in de regio Zuid-West. Op 1 juni 2019 is de inclusie van deelnemers gestopt. In totaal hebben ruim 43.000 vrouwen meegedaan, waarbij ongeveer 10.500 bloed hebben afgeestaan. In 2020 heeft een koppeling plaatsgevonden met de kankerregistratie om de vrouwen met borstkanker in het PRISMA cohort te identificeren. De borstkankerpatiënten die niet in gelegenheid zijn geweest om bloed af te staan, worden benaderd voor een speekseltest waardoor ook van deze patiënten informatie over genetische varianten bepaald kan worden. Op dit moment wordt er gewerkt aan het opschonen en combineren van de data uit de verschillende bronnen ter voorbereiding van de analyses. Meer informatie over de PRISMA-studie is te vinden op: www.prisma-studie.nl.

Als screening 'op maat' meerwaarde heeft, is het van belang om een goed beeld te hebben van de uitdagingen waar rekening mee gehouden moet worden bij de mogelijke implementatie. Na eerder verschenen artikelen omtrent acceptatie van screening 'op maat' door vrouwen in de doelgroep en ethische, juridische en organisatorische aspecten [1-4] werden dit jaar de resultaten van een internationale focusgroep studie [5] en van een vragenlijstonderzoek onder PRISMA deelnemers gepubliceerd [6]. Vrouwen uit de screeningsdoelgroep in Nederland, het Verenigd Koninkrijk en Zweden werden uitgenodigd om deel te nemen aan focusgroepen om in kaart te brengen hoe de organisatorisch aspecten van een screeningsprogramma 'op maat' eruit zouden moeten zien [5]. Uit de analyse kwam naar voren dat vrouwen in de drie landen het met elkaar eens waren over algemene procedures, zoals bijvoorbeeld dat vrouwen met een laag risico per brief geïnformeerd kunnen worden, terwijl vrouwen met een verhoogd risico deze informatie in een gesprek wilden horen. Tussen de landen bestaan verschillen in de behoefte aan informatie, de wijze waarop het risico wordt uitgelegd (in woorden, getallen of figuren), en de zorgverlener van wie ze de informatie zouden willen krijgen (bijvoorbeeld huisarts, radioloog, of laborant). Vrouwen waren het verder met elkaar eens dat zorgverleners getraind moeten worden om alle aspecten van screening 'op maat' uit te kunnen leggen. Voor het vragenlijst onderzoek in Nederland zijn 5110 PRISMA deelnemers uitgenodigd waarvan er 942 hebben deelgenomen [6]. In de vragenlijst kregen alle deelnemers een hypothetisch risicoprofiel (laag, gemiddeld, matig verhoogd, verhoogd) toegewezen met een bijpassende screeningstrategie en preventieadvies. Het grootste deel van de vrouwen (80%) wil graag haar risico weten. Vrouwen die een hoger theoretisch risico hadden toegewezen waren vaker bereid om de screeningsstrategie en het preventieadvies te volgen. In algemene zin zijn vrouwen die hoger opgeleid zijn of een familielid met borstkanker hebben eerder bereid om leefstijladviezen ter verlaging van het risico op borstkanker op te volgen. Of vrouwen medicijnen acceptabel vinden om hun risico op borstkanker te verlagen hangt samen met hun opvattingen over medicijngebruik en de voor- en nadelen van het gebruik van medicijnen (met name bijwerkingen). De resultaten maken duidelijk dat op maat gemaakt voorlichtingsmateriaal en begeleiding na het ontvangen van de risicoschatting om gedeelde of individuele besluitvorming te bevorderen belangrijk is bij de mogelijke implementatie van screening 'op maat'.

Referenties

1. Rainey L, van der Waal D, Wengström Y, Jervaeus A, Broeders MJM. Women's perceptions of the adoption of personalised risk-based breast cancer screening and primary prevention: a systematic review. *Acta Oncol* 2018;57:1275-83.
2. Rainey L, van der Waal D, Donnelly LS, Evans DG, Wengström Y, Broeders M. Women's decision-making regarding risk-stratified breast cancer screening and prevention from the perspective of international healthcare professionals. *PLoS One* 2018;13:e0197772.
3. Rainey L, van der Waal D, Jervaeus A, Wengström Y, Evans DG, Donnelly LS, Broeders MJM. Are we ready for the challenge of implementing risk-based breast cancer screening and prevention? *Breast* 2018;39:24-32.
4. Rainey L, Jervaeus A, Donnelly LS, Evans DG, Hammarström M, Hall P, Wengström Y, Broeders MJM, van der Waal D. Women's perceptions of personalized risk-based breast cancer screening and prevention: An international focus group study. *Psychooncology*. 2019;28(5):1056-1062.
5. Rainey L, van der Waal D, Jervaeus A, Donnelly LS, Evans DG, Hammarström M, Hall P, Wengström, Broeders MJM. European women's perceptions of the implementation and organisation of risk-based breast cancer screening and prevention: a qualitative study. *BMC Cancer* 2020;20:247.
6. Rainey L, van der Waal D, Broeders MJM. Dutch women's intended participation in a risk-based breast cancer screening and prevention programme: a survey study identifying preferences, facilitators and barriers. *BMC Cancer* 2020;20:965.

3.3 Low Risk Ductal Carcinoma in situ (LORD)

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

Laaggradig DCIS (Ductaal Carcinoom In Situ) is een type DCIS waarbij de afwijkende cellen slechts zeer langzaam tot vrijwel niet delen en vrijwel nooit leiden tot een levensbedreigende borstkanker. Het doel van de LORD-trial is om te onderzoeken of het veilig is om van de behandeling van laaggradig DCIS (chirurgie met eventueel radiotherapie en hormoontherapie) af te zien en te volstaan met regelmatige controle (jaarlijkse mammografie). Daarnaast wordt er weefsel verzameld om te onderzoeken of er een genetisch profiel is, dat voorspelt of laaggradig DCIS zich zal ontwikkelen tot een invasief carcinoom. Momenteel wordt er een amendement van de studie voor inclusie van patiënten met laaggradige en intermediaire graad DCIS (graad I en II) ingediend. Dit wordt gedaan, omdat steeds meer studies laten zien, dat het onderscheid in gradering I en II van DCIS geen sterke prognostische waarde heeft ten aanzien van het ontstaan van invasief mammacarcinoom. In november 2019 stond de inclusie op 52 patiënten. Wereldwijd zijn er in totaal 38 centra die open staan voor inclusie, waarbij er 32 in Nederland zijn gevestigd.

De LORD-trial is net als de COMET- en LORIS-trial onderdeel van het zogenaamde PRECISION project. In dit overkoepelende project wordt onder andere ook op translationeel gebied gekeken of hoogrisicopatiënten met DCIS geïdentificeerd kunnen worden. Het doel van PRECISION is om patiënten met DCIS een persoonlijke benadering t.a.v. de behandeling te kunnen geven, wat ook betekent dat bij een groep patiënten geen behandeling in de vorm van chirurgie gegeven zal worden.

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

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

Het doel van de 'Three-dimensional Ultrasound in breast cancer screening participants referred with a BI-RADS 0 test result' (TURBO)-studie is het evalueren van de diagnostische waarde van de 3D-echo binnen de 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 (Utrecht) en uitgevoerd in het Rijnstate ziekenhuis in Arnhem, het Catharina ziekenhuis in Eindhoven en het Tweesteden ziekenhuis in Tilburg. De TURBO-studie is in april 2018 officieel van start gegaan en in de zomer van 2020 afgesloten na inclusie van 502 patiënten. Momenteel worden de data geanalyseerd.

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

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

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

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

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

verwijzingen een belangrijk aandachtspunt blijft in de screening. Een herziening van de BI-RADS 0 verwijsstrategie in de screening is dus mogelijk nodig om het aantal foutpositieve uitslagen en de daarmee gepaarde stress verder te verlagen.

In de zomer van 2020 is een literatuuronderzoek uitgevoerd, om te onderzoeken welke type borstcarcinomen zich presenteren als een scherp begrensde massa op een mammogram en welke pathologische eigenschappen deze hebben. Tevens is een verkenning uitgevoerd door de uitkomsten van een steekproef uit de Nederlandse screeningspopulatie te vergelijken met de uitkomsten van deze literatuurstudie. Dit alles is gedaan om te weten te komen wat er in de screening potentieel gemist zou kunnen worden, indien er een herziening van de BI-RADS 0 verwijsstrategie zou worden ingevoerd. De resultaten zullen begin 2021 bij een tijdschrift worden ingediend met het verzoek tot publicatie.

Referentie

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

3.6 IMAGINE

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

Sinds de start van het bevolkingsonderzoek wordt bij veel meer vrouwen borstkanker in een vroeg stadium, met daarmee een betere prognose, gevonden. Bij de toegenomen detectie rijst de vraag in hoeverre dit bijdraagt aan een afname van vroegtijdig overlijden en/of een toename van overdiagnose (gedetecteerde borstkanker waarvan een vrouw in haar leven nooit klachten zou hebben gehad) [1]. Uit eerder onderzoek blijkt dat de prognose voor tumoren met ongunstige kenmerken beter is als de diagnose plaatsvindt wanneer de tumor kleiner dan 2 cm is [2]. Aan de andere kant hebben tumoren gedetecteerd in de screening vaker pathologische kenmerken die geassocieerd zijn met een gunstige prognose vergeleken met intervalkanker, wat op een grotere kans op overdiagnose kan wijzen [3]. Op dit moment kan aan de hand van de afwijkingen op het screeningsmammogram nog niet goed worden vastgesteld of sprake is van een agressieve of minder agressieve vorm van borstkanker. Dit betekent dat alle vrouwen waarbij op het screeningsmammogram een afwijking wordt gezien, verwezen worden naar het ziekenhuis. Als er borstkanker wordt gevonden, wordt de vrouw in principe behandeld.

In juli 2019 is het IMAGINE-project, gefinancierd door KWF, van start gegaan. Hierin zal de eerste stap gezet worden om in borstkankerpatiënten te bepalen of computeralgoritmes in staat zijn om mammografische kenmerken te identificeren die gerelateerd zijn aan 'inactieve' of juist agressievere vormen van borstkanker. Als deze kenmerken ook in andere populaties gevalideerd zijn, is de verwachting dat de computerprogramma's screeningsradiologen kunnen ondersteunen in het tijdig en gericht verwijzen van de juiste afwijkingen. Vrouwen met afwijkingen die samenhangen met een niet-agressieve tumor hoeven nog niet te worden verwezen, terwijl fatale tumoren door tijdige verwijzing eerder kunnen worden ontdekt. Dit zal leiden enerzijds tot het terugdringen van overdiagnose en overbehandeling, anderzijds tot een vroegere diagnose en adequate behandeling van levensbedreigende tumoren. Voor dit onderzoek zijn series digitale mammogrammen beschikbaar van 2100 vrouwen bij wie borstkanker is vastgesteld (bij screening of tussen screeningsrondes in). Op basis

van deze mammogrammen worden computeralgoritmes ontwikkeld voor het identificeren van vroege mammografische kenmerken van een invasieve tumor. De mammografische kenmerken worden gecorreleerd aan kenmerken van tumoren, zoals subtype van borstkanker, die zijn opgevraagd bij PALGA en de Nederlandse Kankerregistratie. Ook wordt in kaart gebracht of en wanneer patiënten met bepaalde kenmerken een uitzaaiing of terugkeer van ziekte krijgen. Momenteel zijn de projectleden bezig de benodigde data (mammogrammen, patiënt- en tumorkarakteristieken, follow-up gegevens met betrekking tot uitzaaiing of terugkeer van ziekte) te verzamelen. Daarnaast zijn de eerste computeralgoritmes ontwikkeld waarmee automatisch het volume en -indien een voorgaand mammogram beschikbaar is- de groeisnelheid van een tumor gemeten kunnen worden. De onderzoekers evalueren momenteel of volume en groeisnelheid met behulp van de algoritmes valide gemeten worden en welk groeimodel daarbij geschikt is om de groeisnelheid van borsttumoren te berekenen. Het komende jaar zullen algoritmes ontwikkeld worden die ook andere kenmerken op mammogrammen kunnen meten die mogelijk iets zeggen over de ernst en het beloop van borstkanker. De resultaten van dit project zijn de basis om uiteindelijk te komen tot veel meer gerichte screening en verwijzing.

Referenties

1. de Gelder R, Fracheboud J, Heijnsdijk EA, den Heeten G, Verbeek AL, Broeders MJ, Draisma G, de Koning HJ. Digital mammography screening: weighing reduced mortality against increased overdiagnosis. *Prev Med.* 2011;53:134-140.
2. Lannin DR, Wang S. Are Small Breast Cancers Good because They Are Small or Small because They Are Good? *NEJM.* 2017;376:2286-2291.
3. Drukker CA, Schmidt MK, Rutgers EJ, Cardoso F, Kerlikowske K, Esserman LJ, van Leeuwen FE, Pijnappel RM, Slaets L, Bogaerts J, Van 't Veer LJ. Mammographic screening detects low-risk tumor biology breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144:103-111.

3.7 Digitale optimalisatiestudie: ROCS

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

Het verwijscijfer in het Nederlandse bevolkingsonderzoek borstkanker is met 2,5% nog steeds één van de laagste verwijscijfers wereldwijd. In de eerste periode na de start van het programma was het aantal verwijzingen nog lager, namelijk 1,0%-1,6%. Het bleek dat met die verwijscijfers sommige screeningsuitkomsten, specifiek het detectiecijfer, niet voldeden aan de verwachtingen. Om het effect te schatten van veranderingen in het verwijscijfer op andere screeningsuitkomsten werd daarom in 2005 een studie uitgevoerd waarbij analoge mammogrammen van intervalkankers en screeningscarcinomen opnieuw werden beoordeeld door 15 radiologen, waarbij zij geen voorkennis hadden van de uitkomst [1]. Hieruit bleek dat vroege detectie verbeterd kon worden wanneer de drempel om te verwijzen werd verlaagd en het verwijscijfer dus zou toenemen. Tegelijkertijd werd ook duidelijk dat er wel een bovengrens was: een verwijscijfer van boven de 4% zou resulteren in een buitensporige toename in het aantal foutpositieve uitslagen. In de periode na deze studie steeg het aantal verwijzingen in het Nederlandse bevolkingsonderzoek borstkanker, wat gepaard ging met een hoger detectiecijfer. Sindsdien is er echter veel veranderd in het screeningsprogramma, zoals de overgang van analoge naar digitale mammografie.

Vanwege deze veranderingen, maar ook omdat het optimale verwijscijfer regelmatig onderwerp van gesprek is, is het LRCB bezig met een nieuwe 'optimalisatiestudie'. Het doel van dit onderzoeksproject is om het optimale verwijscijfer voor het Nederlandse digitale borstkankerscreeningsprogramma te bepalen op basis van de balans tussen kankerdetectie en verwijscijfer. Een belangrijk verschil met de eerdere studie is dat dit een prospectieve studie betreft. De vraag zou gesteld kunnen worden waarom deze studie nog uitgevoerd wordt, terwijl er ook naar digitale tomosynthese wordt gekeken. Door het optimale verwijscijfer met digitale mammografie echter nu vast te stellen, beschikken we over een goed vergelijkingspunt bij de mogelijke introductie van tomosynthese.

In het voorjaar van 2019 hebben we 21 screeningsradiologen gevraagd om tijdens hun standaard leessessies bij ongeveer 2000 mammogrammen een score voor de verdenking op maligniteit toe te kennen. Dit deel van de dataverzameling werd afgerond in juni 2019, met de overgang naar ScreenIT. In totaal heeft dit geresulteerd in ruim 40.000 scores. De resultaten van een eerste exploratieve analyse van de scores voor de verdenking op maligniteit zijn gepresenteerd op de SPIE 2020 [2].

In 2020 zijn de data verder opgeschoond ter voorbereiding op de koppeling door FSB aan de screeningsuitkomsten van de desbetreffende onderzoeken. Daarmee zal uiteindelijk het optimale verwijscijfer bepaald kunnen worden.

Referenties

1. Otten JD, Karssemeijer N, Hendriks JH, Groenewoud JH, Fracheboud J, Verbeek AL, de Koning HJ, Holland R. Effect of Recall Rate on Earlier Screen Detection of Breast Cancers Based on the Dutch Performance Indicators. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(10):748-754.
2. Abbey CK, Michael A, Webster MA, Geertse T, van der Waal D, Tetteroo T, Pijnappel RM, Broeders MJM, Sechopoulos I. Sequential Reading Effects in Dutch Screening Mammography. Abstract SPIE 2020.

HOOFDSTUK 4 - OPTIMALISEREN SCREENINGSTEST

4.1 Model observer studies / Artificial intelligence

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

De conventionele fysische methodes om beeldkwaliteit te bepalen zijn geschikt om de technische performance van beeldvormende systemen vast te stellen, maar zijn vanwege de steeds geavanceerdere beeldbewerkings- (en beeldreconstructie-) technieken steeds minder bruikbaar om een relatie te leggen tussen de uitkomst van fysische metingen en de diagnostische prestaties. Zogenaamde model observers – mathematische modellen voor de menselijke waarnemer – en artificial intelligence (AI) technieken staan sterk in de belangstelling als middel om de diagnostische beeldkwaliteit te onderzoeken.

Het LRCB is in 2020 een onderzoek gestart naar model observers waarbij artificial intelligence technieken gebruikt worden. Dit gebeurt in samenwerking met de AXTI-groep uit het Radboud ziekenhuis en de 'Image Quality Group' van de Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB) in Braunschweig, Duitsland. In juli is er een promovenda op dit onderwerp begonnen, die zich aan het bekwamen is in AI-technieken. Daarnaast is in oktober 2020 een masterstudent begonnen met zijn afstudeerstage op het LRCB. Hij zal software ontwikkelen, gebaseerd op AI-technieken, die een eerste beoordeling zal geven van de wekelijkse kwaliteitsbewakingsbeelden.

4.2 Tomosynthese

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

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

Naar aanleiding van opmerkingen van fabrikanten van mammografie apparatuur is een concept 'ghosting' meting bij tomosynthese ontwikkeld. Een evaluatie van de verschillende voorgestelde meetmethoden is gepresenteerd tijdens de (online) International Workshop of Breast Imaging (IWBI) in mei [1]. In de herfst van 2020 is een eerste interne conceptversie van het kwaliteitsprotocol gemaakt, die in 2021 verder geëvalueerd en ontwikkeld zal worden. In 2021 zullen de benodigde aanpassingen in het protocol gedaan kunnen worden n.a.v. de invoering van het nieuwe dosimetriemodel en het nieuwe dosimetriefantoom.

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

Referenties

1. Methodology for undertaking quality control testing of ghosting in digital breast tomosynthesis systems, Alistair Mackenzie, Nicholas Marshall, Paola Baldelli, Riyad Khan, Ruben van Engen, Proceedings IWBI 2020.

4.3 Dosimetrie

Projectleider: dr. Ioannis Sechopoulos (Radboudumc)

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

In 2020 zijn de Monte Carlo simulaties gevalideerd en uitgevoerd, die de conversiefactoren voor het nieuwe dosimetriemodel opleveren. Eind 2020 waren de simulaties gereed en sindsdien wordt gewerkt aan software om de nieuwe conversiefactoren toegankelijk te maken voor gebruik. Na de formele goedkeuring van EFOMP en AAPM zou de nieuwe dosimetrie dan ingevoerd kunnen worden.

Bij het herziene dosimetrie model worden ook bijbehorende fantomen ontwikkeld, die alle belichtingsautomaten op eenzelfde wijze als een borst stimuleren. Begin 2020 is klinische dosisdata verkregen van enkele systemen met een afwijkende werking van de belichtingsautomaat. Hiermee kon de door fantoommetingen voorspelde dosis vergeleken worden met de werkelijke dosis die een patiëntenpopulatie kreeg. Met deze informatie zal het prototype fantoom verder aangepast en geoptimaliseerd worden.

4.4 Visual Grading Analysis (VGA)

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

Voor een optimale diagnostische nauwkeurigheid is een goede beeldkwaliteit van de mammograaf een vereiste. Om dit te bewerkstelligen moet een nieuw type systeem goedgekeurd zijn voordat deze gebruikt mag worden in de Nederlandse screening. Deze zogenaamde typetest wordt uitgevoerd om te controleren of een type apparaat aan de LRCB-eisen kan voldoen of dat (meerdere) aanpassingen noodzakelijk zijn. Een typetest bestaat uit twee onderdelen: een objectieve fysische evaluatie van het mammografie systeem en een subjectieve beoordeling van de beeldkwaliteit van een set mammogrammen door een panel experts. De experts geven hierbij van een reeks mammogrammen aan hoe goed de beeldkwaliteit is aan de hand van de weergave van structuren op de opnamen. Omdat de relatie tussen waargenomen subjectieve beeldkwaliteit (wat nu gemeten wordt) en de impact hiervan op de klinische prestatie (wat je zou willen meten) niet bekend is, kan dit onderdeel van de typetest de klinische prestatie niet voorspellen. In 2016 is een studie gestart om een 'visual grading

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

Een PhD student werkt momenteel aan dit onderwerp. In dit traject wordt een serie mammogrammen gemaakt met verschillende versies van hetzelfde klinische beeld, waarvan de beeldkwaliteit is veranderd door beeldmanipulaties. Met de manipulaties worden problemen, zoals het maken van opnamen met (te) lage dosis en beeldbewerkingsproblemen gesimuleerd. Met hulp van de groep uit Guildford is aan een algoritme gewerkt waarmee beeldacquisitie en beeldbewerkingsproblemen gesimuleerd kunnen worden. Hierover werden op het SPIE 2019 congres een tweetal presentaties gegeven.

Vanaf eind 2017 heeft de onderzoeker zich met hulp van de VGA-experts van de groep in Malmö verdiept in interview- en VGA-analyse technieken. In 2019 zijn interviews gehouden met 15 internationale radiologen uit 5 landen die aan de hand van een set gemanipuleerde mammogrammen feedback gaven over relevante beeldkenmerken. Van elk mammogram werd een reeks gemaakt waarin de kwaliteit van het beeld steeds slechter werd. Aan de radiologen werd gevraagd om het beeld uit de reeks te selecteren dat nog geschikt was om het mammogram te kunnen beoordelen. Radiologen bleken gevoeliger voor veranderingen in contrast dan voor ruis in de beelden. In sommige gevallen kwamen deze verschillen duidelijker naar voren in beelden met calcificaties dan met een massa [3, 4].

Op basis van de interviews met de radiologen is verder een lijst van 29 kandidaat kenmerken opgesteld voor de VGA test. De relevantie van deze kenmerken is beoordeeld aan de hand van de content validity index en de kappa. Dit heet geresulteerd in een kandidaat VGA test waarin 18 kenmerken zijn opgenomen. Tegelijkertijd zijn observer studies gestart in 5 landen waarbij radiologen sets met verschillende beeldkwaliteit lezen. Vervolgens zal bekeken worden welke kandidaat kenmerken uit de VGA test daadwerkelijk gerelateerd zijn aan de klinische prestatie van de radiologen.

Referenties

1. Boita J, Mackenzie A, Sechopoulos I. Validation of a method to simulate the acquisition of mammographic images with different techniques. Presentatie SPIE congress 2019.
2. Mackenzie A, Dunn HL, Boita J, Dance DR, Young KC. A method to modify mammography images to appear as if acquired using different radiographic factors. Presentatie SPIE congress 2019.
3. Boita J, van Engen RE, Mackenzie A, Tingberg A, Bosmans H, Bolejko A, Zackrisson S, Wallis MG, Ikeda DM, Van Ongeval C, Pijnappel R, Broeders M, Sechopoulos I, for the VISUAL group. How does image quality affect radiologists' perceived ability for image interpretation and lesion detection in digital mammography? Eur Radiol 2020 (accepted for publication)
4. Boita J, Bolejko A, Zackrisson S, Wallis MG, Ikeda DM, van Ongeval C, van Engen RE, Mackenzie A, Tingberg A, Bosmans H, Pijnappel R, Sechopoulos I, Broeders M. Development and content validity evaluation of a candidate instrument to assess image quality in digital mammography: a mixed-method study. Eur J Radiol 2020 Dec 2;134:109464 [Online ahead of print]

4.5 aiREAD

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

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

In november 2019 is door TTW en KWF het project getiteld 'aiREAD – Accurate and Intelligent Reading for EARlier breast cancer Detection' toegekend aan het consortium waar LRCB deel van uitmaakt. In dit project zullen we evalueren hoe we de huidige AI methoden het beste kunnen integreren met de nieuwe leesstrategieën zodat radioloog en computer optimaal samenwerken in de beoordeling van de mammogrammen. Het project is in augustus 2020 gestart met de aanstelling van de eerste promovendus.

4.6 PREFER study

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

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

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

Daarna zal met behulp van een microsimulatiemodel gekeken worden welke triagescenario's voor hrHPV-positieve vrouwen de meest optimale balans geven tussen voor- en nadelen van screening.

De PREFER-studie wordt geleid door twee LRCB-onderzoekers. Het project is formeel gestart per 1 januari 2021 en vanaf dat moment is er ook een PhD student actief op dit project.

Referenties

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

HOOFDSTUK 5 - VERWACHTE ONDERZOEKSPROJECTEN

5.1 Tomosynthese

Digitale tomosynthese is een röntgentechniek waarmee een driedimensionaal beeld van de borst beschikbaar komt. Bij tomosynthese worden binnen enkele seconden meerdere opnamen van de borst gemaakt. Van een gemiddelde borst, 5 tot 6 cm dik, worden 50 tot 60 opnamen met een lage stralingsdosis gemaakt, elk van ongeveer 1 mm dik. Deze opnamen komen samen in een driedimensionaal beeld waardoor structuren niet overlappen en de screeningsradioloog meer informatie over een mogelijke afwijking heeft. De afgelopen jaren hebben studies laten zien dat tomosynthese vergeleken met mammografie een hogere detectie van borstkanker geeft [1-2].

LRCB zet zich in voor een onderzoeksproject dat zal vaststellen 1) wat het effect van tomosynthese is op de screeningsuitkomsten in het Nederlandse bevolkingsonderzoek en 2) wat de optimale leesstrategie zou zijn om de tomosynthese beelden in de screening te beoordelen. Het voornemen is om een groep vrouwen in twee screeningsronden, naast het digitale mammogram, een tomosynthese uit te voeren. Barrières voor de acceptatie van deze nieuwe screeningstechniek door vrouwen, screeningslaboranten en screeningsradiologen zouden hierbij in kaart gebracht worden met vragenlijsten. Verder is het plan om voor tomosynthese de beste van vier leesstrategieën te selecteren om de hogere werkdruk voor radiologen zo veel mogelijk te verminderen/voorkomen. Ook de kosteneffectiviteit van screening met tomosynthese met de meest optimale leesstrategie zou geëvalueerd worden. Daarnaast zouden ook onvoorziene uitdagingen tijdens de implementatie gedocumenteerd worden (bijvoorbeeld van organisatorische aard).

Het LRCB heeft initiatief genomen voor een subsidieaanvraag bij het KWF voor onderzoek naar tomosynthese in de screening. Het onderzoek is met partners vanuit academische centra, industrie, overheid, screeningsorganisaties en cliëntvertegenwoordiging opgesteld en in 2018 bij KWF ingediend. In 2019 is definitief duidelijk geworden dat het project niet gehonoreerd wordt. In de KWF ronde 2021 zal de subsidieaanvraag opnieuw worden ingediend. Deels parallel aan het traject bij KWF heeft LRCB in het afgelopen jaar verkennende gesprekken gevoerd met de industrie om (een deel van) het onderzoek uit te voeren. Daarnaast heeft discussie plaatsgevonden in de context van de Value of Information analyse (VOI) voor tomosynthese in de screening waar LRCB als adviseur bij betrokken was. Uit deze analyse is duidelijk geworden dat de screeningskosten van tomosynthese de modelparameter is die het grootste deel van de parameteronzekerheid veroorzaakt. ZonMw is in overleg met VWS over de wenselijkheid van onderzoek dat deze onzekerheid kan verminderen. Door de ontwikkelingen rondom de coronapandemie heeft dit overleg echter nog niet tot een besluit geleid.

In 2020 is verder een studie gepubliceerd waarin de kosteneffectiviteit van tomosynthese voor de Nederlandse setting is gemodelleerd met het microsimulatie model MISCAN [3]. Daarbij is uitgegaan van de situatie waarin tomosynthese de mammografie zonder verdere aanpassingen in screeningstrategie zou vervangen. Uit deze modelstudie blijkt tomosynthese in deze situatie niet kosteneffectief als vastgehouden wordt aan een grens van 20000 euro per gewonnen levensjaar, maar mogelijk wel bij een hoger afkappunt van 35000 euro per gewonnen levensjaar.

Referenties

1. Giampietro RR, Gama Cabral MV, Molina Lima SA, Weber SAT, dos Santos Nunes-Nogueira. Accuracy and effectiveness of mammography versus mammography and tomosynthesis for population-based breast cancer screening. *Sci Rep* 2020;10:7991.
2. Marinovich ML, Hunter KE, Macaskill P, Houssami N. Breast Cancer Screening Using Tomosynthesis or Mammography: A Meta-analysis of Cancer Detection and Recall. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(9):942-949.
3. Sankatsing VDV, Juraniec K, Grimm SE, Joore MA, Pijnappel RM, de Koning HJ, van Ravesteijn NT. Cost-effectiveness of digital breast tomosynthesis in population-based breast cancer screening: a probabilistic sensitivity analysis. *Radiology* 2020;297:40-8.

HOOFDSTUK 6 - PUBLICATIES

Hieronder staat een selectie van wetenschappelijke publicaties door Nederlandse onderzoekers die betrekking hebben op het bevolkingsonderzoek op borstkanker, gepubliceerd in 2020 of 2019. De vetgedrukte namen zijn medewerkers van het LRCB.

2020

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

- Lameijer JRC, Voogd AC, **Pijnappel RM**, Setz-Pels W, **Broeders MJ**, Tjan-Heijnen VCG, **Duijm LEM**. Delayed breast cancer diagnosis after repeated recall at biennial screening mammography: an observational follow-up study from the Netherlands. *Br J Cancer*. 2020 Jul;123(2):325-332.
- Luiten JD, Voogd AC, Luiten EJT, **Broeders MJM**, Roes KCB, Tjan-Heijnen VCG, **Duijm LEM**. Recall and Outcome of Screen-detected Microcalcifications during 2 Decades of Mammography Screening in the Netherlands National Breast Screening Program. *Radiology*. 2020 Mar;294(3):528-537.
- Muratov S, Canelo-Aybar C, Tarride JE, Alonso-Coello P, Dimitrova N, Borisch B, Castells X, Duffy SW, Fitzpatrick P, Follmann M, Giordano L, Hofvind S, Lebeau A, Quinn C, Torresin A, Vialli C, Siesling S, Ponti A, Giorgi Rossi P, Schünemann H, Nyström L, **Broeders M**; ECIBC contributor group. Monitoring and evaluation of breast cancer screening programmes: selecting candidate performance indicators. *BMC Cancer*. 2020 Aug 24;20(1):795.
- Pashayan N, Antoniou AC, Ivanus U, Esserman LJ, Easton DF, French D, Sroczynski G, Hall P, Cuzick J, Evans DG, Simard J, Garcia-Closas M, Schmutzler R, Wegwarth O, Pharoah P, Moorthie S, De Montgolfier S, Baron C, Herceg Z, Turnbull C, Balleyguier C, Rossi PG, Wesseling J, Ritchie D, Tischkowitz M, **Broeders M**, Reisel D, Metspalu A, Callender T, de Koning H, Devilee P, Delaloge S, Schmidt MK, Widschwendter M. Personalized early detection and prevention of breast cancer: ENVISION consensus statement. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020 Nov;17(11):687-705. Erratum in: *Nat Rev Clin Oncol*. 2020 Jun 29.
- Rainey L, Eriksson M, Trinh T, Czene K, **Broeders MJM**, **van der Waal D**, Hall P. The impact of alcohol consumption and physical activity on breast cancer: The role of breast cancer risk. *Int J Cancer*. 2020 Aug 15;147(4):931-939.
- Rainey L, **van der Waal D**, **Broeders MJM**. Dutch women's intended participation in a risk-based breast cancer screening and prevention programme: a survey study identifying preferences, facilitators and barriers. *BMC Cancer*. 2020 Oct 6;20(1):965.
- Rainey L, **van der Waal D**, Jervaeus A, Donnelly LS, Evans DG, Hammarström M, Hall P, Wengström Y, **Broeders MJM**. European women's perceptions of the implementation and organisation of risk-based breast cancer screening and prevention: a qualitative study. *BMC Cancer*. 2020 Mar 24;20(1):247.
- Sankatsing VDV, Juraniec K, Grimm SE, Joore MA, **Pijnappel RM**, de Koning HJ, van Ravesteyn NT. Cost-effectiveness of Digital Breast Tomosynthesis in Population-based Breast Cancer Screening: A Probabilistic Sensitivity Analysis. *Radiology*. 2020 Oct;297(1):40-48.
- Sankatsing VDV, van Ravesteyn NT, Heijnsdijk EAM, **Broeders MJM**, de Koning HJ. Risk stratification in breast cancer screening: Cost-effectiveness and harm- benefit ratios for low-risk and high-risk women. *Int J Cancer*. 2020 Dec 1;147(11):3059-3067.
- Schünemann HJ, Lerda D, Quinn C, Follmann M, Alonso-Coello P, Rossi PG, Lebeau A, Nyström L, **Broeders M**, Ioannidou-Mouzaka L, Duffy SW, Borisch B, Fitzpatrick P, Hofvind S, Castells X, Giordano L, Canelo-Aybar C, Warman S, Mansel R, Sardanelli F, Parmelli E, Gråwingholt A, Saz-Parkinson Z; European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC) Contributor Group. Breast Cancer Screening and Diagnosis: A Synopsis of the European Breast Guidelines. *Ann Intern Med*. 2020 Jan 7;172(1):46-56.
- **Sechopoulos I**, Athanasiou A. Digital Breast Tomosynthesis Screening: Better But Still Not Good Enough for All Women. *Radiology*. 2020 Dec;297(3):532-533.

- **Sechopoulos I**, Boone JM, Dance D, **van Engen R**, Russo P, Young KC. Mammography dose estimates do not reflect any specific patient's breast dose. *Eur J Radiol*. 2020 Oct;131:109216.
- **Sechopoulos I**, Mann RM. Stand-alone artificial intelligence - The future of breast cancer screening? *Breast*. 2020 Feb;49:254-260.
- **Sechopoulos I**, Teuwen J, Mann R. Artificial intelligence for breast cancer detection in mammography and digital breast tomosynthesis: State of the art. *Semin Cancer Biol*. 2020 Jun 9:S1044-579X(20)30135-8.
- **van der Waal D**, Bekkers RLM, Dick S, Lenselink CH, Massuger LFAG, Melchers WJG, Schmeink CE, Siebers AG, **Broeders MJM**. Risk prediction of cervical abnormalities: The value of sociodemographic and lifestyle factors in addition to HPV status. *Prev Med*. 2020 Jan;130:105927.
- Verburg E, van Gils CH, Bakker MF, Viergever MA, **Pijnappel RM**, Veldhuis WB, Gilhuijs KGA. Computer-Aided Diagnosis in Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Screening of Women With Extremely Dense Breasts to Reduce False-Positive Diagnoses. *Invest Radiol*. 2020 Jul;55(7):438-444.
- Wang J, Phi XA, Greuter MJW, Daszczuk AM, Feenstra TL, **Pijnappel RM**, Vermeulen KM, Buls N, Houssami N, Lu W, de Bock GH. The cost-effectiveness of digital breast tomosynthesis in a population breast cancer screening program. *Eur Radiol*. 2020 Oct;30(10):5437-5445.
- Wielema M, Dorrius MD, **Pijnappel RM**, De Bock GH, Baltzer PAT, Oudkerk M, Sijens PE. Diagnostic performance of breast tumor tissue selection in diffusion weighted imaging: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 May 6;15(5):e0232856.

2019

- Aarts A, Duffy SW, Geurts S, Vulkan DP, Otten J, Hsu CY, Chen T, Verbeek A, **Broeders M**. Test sensitivity of mammography and mean sojourn time over 40 years of breast cancer screening in Nijmegen (The Netherlands). *J Med Screen*. 2019 Sep;26(3):147-153.
- Aarts AMWM, Duffy SW, Geurts SME, Vulkan DP, Houssami N, Zappa M, Nagtegaal ID, Verbeek ALM, **Broeders MJM**. Towards evidence-based follow-up intervals for breast cancer survivors: Estimates of the preclinical detectable phase of contralateral second breast cancer. *Breast*. 2019 Jun;45:70-74.
- Antoniou A, Anton-Culver H, Borowsky A, **Broeders M**, Brooks J, Chiarelli A, Chiquette J, Cuzick J, Delaloge S, Devilee P, Dorval M, Easton D, Eisen A, Eklund M, Eloy L, Esserman L, Garcia-Closas M, Goldgar D, Hall P, Knoppers BM, Kraft P, La Croix A, Madalensky L, Mavaddat N, Mittman N, Nabi H, Olopade O, Pashayan N, Schmidt M, Shieh Y, Simard J, Stover-Fiscallini A, Tice JA, Van't Veer L, Wenger N, Wolfson M, Yau C, Ziv E. A response to "Personalised medicine and population health: breast and ovarian cancer". *Hum Genet*. 2019 Mar;138(3):287-289.
- Bakker MF, de Lange SV, **Pijnappel RM**, Mann RM, Peeters PHM, Monninkhof EM, Emaus MJ, Loo CE, Bisschops RHC, Lobbes MBI, de Jong MDF, Duvivier KM, Veltman J, Karssemeijer N, de Koning HJ, van Diest PJ, Mali WPTM, van den Bosch MAAJ, Veldhuis WB, van Gils CH; DENSE Trial Study Group. Supplemental MRI Screening for Women with Extremely Dense Breast Tissue. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28;381(22):2091-2102.
- **Balta C**, **Bouwman RW**, **Broeders MJM**, Karssemeijer N, Veldkamp WJH, **Sechopoulos I**, **van Engen RE**. Optimization of the difference-of-Gaussian channel sets for the channelized Hotelling observer. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2019 Jul;6(3):035501.

- **Balta C, Bouwman RW, Sechopoulos I, Broeders MJM, Karssemeijer N, van Engen RE, Veldkamp WJH.** Can a channelized Hotelling observer assess image quality in acquired mammographic images of an anthropomorphic breast phantom including image processing? *Med Phys.* 2019 Feb;46(2):714-725.
- Caballo M, Michielsen K, Fedon C, **Sechopoulos I.** Towards 4D dedicated breast CT perfusion imaging of cancer: development and validation of computer simulated images. *Phys Med Biol.* 2019 Nov 8. doi: 10.1088/1361-6560/ab55ac. [Epub ahead of print]
- Coolen AMP, Lameijer JRC, Voogd AC, Louwman MWJ, Strobbe LJ, Tjan-Heijnen VCG, **Duijm LEM.** Characteristics of screen-detected cancers following concordant or discordant recalls at blinded double reading in biennial digital screening mammography. *Eur Radiol.* 2019 Jan;29(1):337-344.
- den Dekker BM, van Diest PJ, de Waard SN, Verkooijen HM, **Pijnappel RM.** Stereotactic 9-gauge vacuum-assisted breast biopsy, how many specimens are needed? *Eur J Radiol.* 2019 Nov;120:108665.
- Dustler M, Wicklein J, Förnvik H, **Boita J, Bakic P, Lång K.** High-attenuation artifact reduction in breast tomosynthesis using a novel reconstruction algorithm. *Eur J Radiol.* 2019 Jul;116:21-26.
- **Geertse TD, Paap E, van der Waal D, Duijm LEM, Pijnappel RM, Broeders MJM.** Utility of Supplemental Training to Improve Radiologist Performance in Breast Cancer Screening: A Literature Review. *J Am Coll Radiol.* 2019 Nov;16(11):1528-1546.
- Jansen PR, **Broeders MJM, Cornel MC, Meijers-Heijboer H.** [Polygenic risk prediction of common diseases: from epidemiology to clinical application]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2019 Sep 24;163. pii: D3870. Dutch.
- Keymeulen KBIM, Geurts SME, Lobbes MBI, Heuts EM, **Duijm LEM, Kooreman LFS, Voogd AC, Tjan-Heijnen VCG.** Population-based study of the effect of preoperative breast MRI on the surgical management of ductal carcinoma in situ. *Br J Surg.* 2019 Oct;106(11):1488-1494.
- Kim YJ, **Sechopoulos I, Newell MS, Ho CP, Holbrook AI, Fleming M, Hamlin MB, Handa P, Braykov N, D'Orsi CJ.** Comparison of two-view digital breast tomosynthesis to three-view digital mammography in a simulated screening setting. *Acta Radiol.* 2019 Sep;60(9):1094-1101.
- Luiten JD, Korte B, Voogd AC, Vreuls W, Luiten EJT, Strobbe LJ, Rutten MJCM, Plaisier ML, Lohle PN, Hooijen MJH, Tjan-Heijnen VCG, **Duijm LEM.** Trends in frequency and outcome of high-risk breast lesions at core needle biopsy in women recalled at biennial screening mammography, a multiinstitutional study. *Int J Cancer.* 2019 Nov 15;145(10):2720-2727.
- Luiten JD, Voogd AC, Tjan-Heijnen VCG, Wesseling J, Luiten EJT, **Duijm LEM.** Utility of diagnostic breast excision biopsies during two decades of screening mammography. *Breast.* 2019 Aug;46:157-162.
- Menezes GLG, Mann RM, Meeuwis C, Bisschops B, Veltman J, Lavin PT, van de Vijver MJ, **Pijnappel RM.** Optoacoustic imaging of the breast: correlation with histopathology and histopathologic biomarkers. *Eur Radiol.* 2019 Dec;29(12):6728-6740.
- Ponti A, Ronco G, Lynge E, Tomatis M, Anttila A, Ascunce N, **Broeders M, Bulliard JL, Castellano I, Fitzpatrick P, Frigerio A, Hofvind S, Májek O, Segnan N, Taplin S; ICSN DCIS Working Group.** Low-grade screen-detected ductal carcinoma in situ progresses more slowly than high-grade lesions: evidence from an international multi-centre study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Oct;177(3):761-765.

- Rainey L, Jervaeus A, Donnelly LS, Evans DG, Hammarström M, Hall P, Wengström Y, **Broeders MJM, van der Waal D**. Women's perceptions of personalized risk-based breast cancer screening and prevention: An international focus group study. *Psychooncology*. 2019 May;28(5):1056-1062.
- Rodríguez-Ruiz A, Krupinski E, Mordang JJ, Schilling K, Heywang-Köbrunner SH, **Sechopoulos I, Mann RM**. Detection of Breast Cancer with Mammography: Effect of an Artificial Intelligence Support System. *Radiology*. 2019 Feb;290(2):305-314.
- Rodríguez-Ruiz A, Lång K, Gubern-Merida A, **Broeders M**, Gennaro G, Clauser P, Helbich TH, Chevalier M, Tan T, Mertelmeier T, Wallis MG, Andersson I, Zackrisson S, Mann RM, **Sechopoulos I**. Stand-Alone Artificial Intelligence for Breast Cancer Detection in Mammography: Comparison With 101 Radiologists. *J Natl Cancer Inst*. 2019 Sep 1;111(9):916-922.
- Rodríguez-Ruiz A, Lång K, Gubern-Merida A, Teuwen J, **Broeders M**, Gennaro G, Clauser P, Helbich TH, Chevalier M, Mertelmeier T, Wallis MG, Andersson I, Zackrisson S, **Sechopoulos I, Mann RM**. Can we reduce the workload of mammographic screening by automatic identification of normal exams with artificial intelligence? A feasibility study. *Eur Radiol*. 2019 Sep;29(9):4825-4832.
- Sanderink WBG, Laarhuis BI, Strobbe LJA, **Sechopoulos I, Bult P, Karssemeijer N, Mann RM**. A systematic review on the use of the breast lesion excision system in breast disease. *Insights Imaging*. 2019 May 2;10(1):49.
- Schünemann HJ, Lerda D, Dimitrova N, Alonso-Coello P, Gräwingholt A, Quinn C, Follmann M, Mansel R, Sardanelli F, Rossi PG, Lebeau A, Nyström L, **Broeders M**, Ioannidou-Mouzaka L, Duffy SW, Borisch B, Fitzpatrick P, Hofvind S, Castells X, Giordano L, Warman S, Saz-Parkinson Z; European Commission Initiative on Breast Cancer Contributor Group. Methods for Development of the European Commission Initiative on Breast Cancer Guidelines: Recommendations in the Era of Guideline Transparency. *Ann Intern Med*. 2019 Jul 23. doi: 10.7326/M18-3445. [Epub ahead of print]
- van Geel K, Kok EM, Krol JP, Houben IPL, Thibault FE, **Pijnappel RM**, van Merriënboer JGG, Lobbes MBI. Reversal of the hanging protocol of Contrast Enhanced Mammography leads to similar diagnostic performance yet decreased reading times. *Eur J Radiol*. 2019 Aug;117:62-68.
- Vreemann S, Dalmis MU, Bult P, Karssemeijer N, **Broeders MJM**, Gubern-Mérida A, Mann RM. Amount of fibroglandular tissue FGT and background parenchymal enhancement BPE in relation to breast cancer risk and false positives in a breast MRI screening program: A retrospective cohort study. *Eur Radiol*. 2019 Sep;29(9):4678-4690.