

# ANNUAL SCIENCE REPORT 2023

Een rapport in opdracht van het RIVM

*Januari 2024*

## 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

<b>HOOFDSTUK 1 - INLEIDING</b>	<b>1</b>
<b>HOOFDSTUK 2 - BEVOLKINGSONDERZOEK BORSTKANKER IN DE MEDIA</b>	<b>2</b>
<b>HOOFDSTUK 3 - OPTIMALISEREN SCREENINGSBELEID</b>	<b>6</b>
3.1 Screenen op maat (PRISMA)	6
3.2 Laag-risico DCIS (LORD)	8
3.3 Scherp begrensde massa's in een screeningspopulatie	9
3.4 Verwijzen op maat (IMAGINE)	10
3.5 Digitale optimalisatiestudie (ROCS)	12
3.6 Leesvolume	13
3.7 Tomosynthese (STREAM)	14
3.8 Screenen met verkorte MRI en contrast mammografie (DENSE-2)	15
<b>HOOFDSTUK 4 - OPTIMALISEREN SCREENINGSTEST</b>	<b>16</b>
4.1 Kunstmatige intelligentie en wiskundige modellen voor beeldkwaliteit	16
4.2 Evaluatie van kunstmatige intelligentie programmatuur	17
4.3 Kwaliteitsprotocol bij tomosynthese	17
4.4 Kwaliteitsprotocol bij contrastmammografie	17
4.5 Dosimetrie	18
4.6 Visual Grading Analysis (VGA)	19
4.7 Het SmartCurve compressiesysteem	20
4.8 Optimale samenwerking tussen radioloog en AI voor het beoordelen van screeningsmammogrammen (aiREAD)	21
<b>HOOFDSTUK 5 - OPTIMALISEREN ANDERE BEVOLKINGSONDERZOEKEN</b>	<b>24</b>
5.1 Triage op maat in het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker (PREFER)	24
5.2 Kwaliteitsprotocol bij echo	25
<b>HOOFDSTUK 6 - PUBLICATIES</b>	<b>27</b>

## 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*). Daarnaast doet het LRCB onderzoek naar de optimalisatie van andere bevolkingsonderzoeken (*Hoofdstuk 5*), zoals het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker.

*Hoofdstuk 6* geeft een selectie weer van wetenschappelijke publicaties door Nederlandse onderzoekers die betrekking hebben op het bevolkingsonderzoek op borstkanker, gepubliceerd in 2022 of 2023.



## HOOFDSTUK 2 - BEVOLKINGSONDERZOEK BORSTKANKER IN DE MEDIA

In 2023 was er veel aandacht voor pijn bij mammografie. Er is een burgerinitiatief gestart, 'Bevolkingsonderzoek Borstkanker', met het verzoek om te kijken naar alternatieve screeningstesten die minder pijnlijk zouden zijn [1-3]. Het initiatief werd op 28 maart aangeboden en is op 7 september besproken in een debat in de Tweede Kamer. Hoewel het initiatief breed gesteund werd, kwam uit het debat ook duidelijk naar voren dat er nog geen goed alternatief beschikbaar is en dat mammografie momenteel de beste manier is om borstkanker te detecteren in het kader van het bevolkingsonderzoek [4]. Er wordt wel veel onderzoek gedaan naar andere methoden, maar daarvan moet nog blijken of zij de gewenste balans opleveren tussen voor- en nadelen als ze als screeningstest gebruikt zouden worden. Ook is het niet zo dat deze technieken per se comfortabeler zijn dan mammografie. Overigens is het zeker niet zo dat alle vrouwen negatieve ervaringen hebben met mammografie. Zo verscheen er in 2023 in de Libelle een artikel waarin een journalist haar eigen ervaringen deelde en daarbij ook inging op het belang van het onderzoek, waarbij ze aangaf dat naar haar mening het onderzoek goed te doen was [5].

In de loop van 2023 werd er in de media regelmatig bericht over verschillende potentiële nieuwe methoden. Zo is men in het Radboudumc in Nijmegen gestart met een 3D-fotoakoestische techniek (PAM3PLUS), die ontwikkeld is in Twente [6]. Er wordt daarbij dus geen gebruikgemaakt van röntgenstraling en mogelijk zou het comfortabeler zijn door de liggende houding in combinatie met het ontbreken van de compressieplaten. Er is echter nog veel meer onderzoek nodig voordat deze techniek echt overwogen kan worden als alternatieve screeningstest.

Verder kwam de mogelijke rol van kunstmatige intelligentie in het nieuws terug. Zo werd hier aandacht aan gegeven in een uitzending van het tv-programma Jinek (18 mei 2023), waarbij prof. dr. Mireille Broeders aan tafel zat om toelichting te geven over mogelijke toepassingen in het bevolkingsonderzoek borstkanker [7]. Ook verscheen er in de Volkskrant (2 augustus 2023) een uitgebreid artikel, naar aanleiding van de publicatie van een Zweeds onderzoek [8, 9]. De resultaten lijken veelbelovend. Zo zou kunstmatige intelligentie de borstkankerdetectie kunnen verhogen en ook zou het de werklast van radiologen kunnen verminderen. Wel zitten er nog bepaalde haken en ogen aan het gebruik van kunstmatige intelligentie, zoals bijvoorbeeld de vraag wie er verantwoordelijk is als er fouten worden gemaakt.

Verder leefde in 2023 ook weer de discussie op rondom het nut van het bevolkingsonderzoek borstkanker, naar aanleiding van een Noorse review van eerder gepubliceerde studies die geen duidelijk effect liet zien op de sterfte [10, 11]. Er zijn echter bepaalde kanttekeningen die je bij de conclusies van dit onderzoek kunt plaatsen. Zo is er in dit onderzoek gekeken naar totale sterfte, met alle doodsoorzaken bij elkaar, in plaats van sterfte specifiek aan borstkanker. Borstkankerscreening zal alleen zorgen voor een reductie in borstkankersterfte, een effect wat ook in meerdere studies is aangetoond. Er zijn echter veel andere doodsoorzaken mogelijk en als je kijkt naar al die doodsoorzaken in een grotere populatie, dan zul je daar minder goed het effect van borstkankerscreening in terug kunnen zien. Dit betekent niet dat er geen effect is en individuele deelnemers kunnen dus nog altijd veel baat hebben bij screening. Verder is door de vroege detectie van borstkanker ook minder intensieve

behandeling mogelijk. Dat voordeel van screening zul je niet terugzien in sterftcijfers, maar kan wel invloed hebben op de kwaliteit van leven van borstkankerpatiënten.

In het najaar kwam in het nieuws dat de deelname aan het bevolkingsonderzoek borstkanker in meerdere Europese landen al jaren aan het dalen is [12]. In 13 van de 20 geïnccludeerde Europese landen zijn steeds minder vrouwen gaan deelnemen tussen 2011 en 2021. Ook in Nederland is die daling zichtbaar. Door de COVID-19 pandemie bereikte de deelname in 2020 een dieptepunt. Hoewel het daarna is verbeterd, was het deelnamepercentage in 2022 nog steeds lager dan voor de pandemie [13-16]. In Den Haag is nu een pilot gestart rondom deelname aan het bevolkingsonderzoek. Dit is een samenwerking van Pink Ribbon, GGD Haaglanden en Stichting Mammamosa [17]. Het idee is dat er gericht gekeken wordt in welke wijken de deelname achterblijft. Daar wordt dan met verschillende initiatieven geprobeerd om die vrouwen te bereiken, zodat zij een goed geïnformeerde keuze kunnen maken met betrekking tot deelname aan het bevolkingsonderzoek.

In december stuurde minister Kuipers wederom een brief naar de Tweede Kamer over de ontwikkelingen in de bevolkingsonderzoeken naar kanker in het afgelopen jaar. Hoewel het streven was om begin 2024 weer een screeningsinterval van 24 maanden te hebben, blijkt nu dat dit niet haalbaar is [18, 19]. Door de personeelstekorten is de verwachting dat de daling van het screeningsinterval op een gegeven moment stagneert.

#### Referenties

1. Tweede Kamer Nieuws. (2023, 6 september). Debat over burgerinitiatief: bevolkingsonderzoek borstkanker zonder pijn. Geraadpleegd op 5 januari 2024, van <https://www.tweedekamer.nl/nieuws/kamernieuws/debat-over-burgerinitiatief-bevolkingsonderzoek-borstkanker-zonder-pijn>
2. van Zuijdam, K. (2023, 6 september). Pijnloos alternatief voor bevolkingsonderzoek borstkanker blijft lastig. *NU.nl*. Geraadpleegd op 5 januari 2024, van <https://www.nu.nl/gezondheid/6279762/pijnloos-alternatief-voor-bevolkingsonderzoek-borstkanker-blijft-lastig.html>
3. van Noorloos, J. (2023, 23 maart). Muriel startte petitie tegen 'pijnlijk' bevolkingsonderzoek borstkanker: 'Waarom gebeurt dit gewoon?' *Linda*. Geraadpleegd op 5 januari 2024, van <https://www.linda.nl/lifestyle/gezondheid/muriel-petitie-pijnlijk-bevolkingsonderzoek-borstkanker/>
4. NOS Nieuws. (2023, 7 september). Brede steun voor burgerinitiatief pijnloos borstonderzoek, maar 'voorlopig geen alternatief'. *NOS*. Geraadpleegd op 5 januari 2024, van <https://nos.nl/artikel/2489570-brede-steun-voor-burgerinitiatief-pijnloos-borstonderzoek-maar-voorlopig-geen-alternatief>
5. Goedegebuure, E. (2023, 4 oktober). "Daarom zeg ik ja tegen de mammografie". *Libelle*. Geraadpleegd op 5 januari 2024, van <https://www.libelle.nl/gezondheid/daarom-zeg-ik-ja-tegen-de-mammografie~b8bc6966/>
6. Kuitert, G. (2023, 13 november). Pijn lijden bij onderzoek borstkanker hoeft niet meer dankzij nieuwe Twentse technologie. *Algemeen Dagblad*. Geraadpleegd op 5 januari 2024, van <https://www.ad.nl/gezond/pijn-lijden-bij-onderzoek-borstkanker-hoeft-niet-meer-dankzij-nieuwe-twentse-technologie~ac8c44c7/>

7. Jinek [Tv-show]. (2023, 18 mei). Amsterdam, Nederland: RTL. Geraadpleegd op 5 januari 2024, van <https://www.uitzendinggemist.net/aflevering/619730/Jinek.html>
8. Rensen, F. (2023, 2 augustus). Kunstmatige intelligentie ontdekt borstkanker vaker dan artsen: 'Dat we hier geen gebruik van maken, is ethisch onverantwoord'. *De Volkskrant*. Geraadpleegd op 5 januari 2024, van <https://www.volkskrant.nl/wetenschap/kunstmatige-intelligentie-ontdekt-borstkanker-vaker-dan-artsen-dat-we-hier-geen-gebruik-van-maken-is-ethisch-onverantwoord~bb0fac87/>
9. Lång K, Josefsson V, Larsson AM, Larsson S, Högberg C, Sartor H, Hofvind S, Andersson I, Rosso A. Artificial intelligence-supported screen reading versus standard double reading in the Mammography Screening with Artificial Intelligence trial (MASAI): a clinical safety analysis of a randomised, controlled, non-inferiority, single-blinded, screening accuracy study. *Lancet Oncol*. 2023;24(8):936-944.
10. Waterweg, M. (2023, 1 september). Nut van bevolkingsonderzoek naar kanker ter discussie: dit is waarom Nederland er toch mee doorgaat. EenVandaag, AVROTROS. Geraadpleegd op 5 januari 2024, van <https://eenvandaag.avrotros.nl/item/nut-van-bevolkingsonderzoek-naar-kanker-ter-discussie-dit-is-waarom-nederland-er-toch-mee-doorgaat/>
11. Bretthauer M, Wieszczy P, Løberg M, Kaminski MF, Werner TF, Helsing LM, Mori Y, Holme Ø, Adami HO, Kalager M. Estimated Lifetime Gained With Cancer Screening Tests: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med*. 2023;183(11):1196-1203.
12. Frijters, S. (2023, 13 november). Vrouwen in Europese landen doen minder vaak mee aan bevolkingsonderzoek borstkanker, ook in Nederland minder animo. *De Volkskrant*. Geraadpleegd op 5 januari 2024, van <https://www.volkskrant.nl/nieuws-achtergrond/vrouwen-in-europese-landen-doen-minder-vaak-mee-aan-bevolkingsonderzoek-borstkanker-ook-in-nederland-minder-animo~b6e5936b/?referrer=https://news.google.com/>
13. RIVM. (2023, 5 oktober). Deelname aan bevolkingsonderzoeken kanker verder gedaald. *RIVM*. Geraadpleegd op 5 januari 2024, van <https://www.rivm.nl/nieuws/deelname-aan-bevolkingsonderzoeken-kanker-verder-gedaald>
14. RTL Nieuws. (2023, 5 oktober). Weer minder deelnemers aan bevolkingsonderzoeken, RIVM onderzoekt waarom. *RTL Nieuws*. Geraadpleegd op 5 januari 2024, van <https://www.rtlnieuws.nl/nieuws/nederland/artikel/5411454/weer-minder-deelnemers-aan-bevolkingsonderzoeken>
15. NOS Nieuws. (2023, 5 oktober). Steeds minder mensen doen mee aan bevolkingsonderzoeken kanker. *NOS Nieuws*. Geraadpleegd op 5 januari 2024, van <https://nos.nl/artikel/2492964-steeds-minder-mensen-doen-mee-aan-bevolkingsonderzoeken-kanker>
16. Reijnen Rutten, E. (2023, 11 oktober). Animo voor bevolkingsonderzoek lager dan ooit: 'Een deel maakt de uitnodiging niet eens open'. *De Gelderlander*. Geraadpleegd op 5 januari 2024, van <https://www.gelderlander.nl/nijmegen/animo-voor-bevolkingsonderzoek-lager-dan-ooit-een-deel-maakt-de-uitnodiging-niet-eens-open~a9b61813/>
17. Brandriet, A. (2023, 18 november). Vrouwen nemen minder vaak deel aan bevolkingsonderzoek borstkanker: 'vrezende mannelijke arts te treffen'. *Algemeen Dagblad*. Geraadpleegd op 5 januari 2024, van [https://www.ad.nl/den-haag/vrouwen-nemen-minder-vaak-deel-aan-bevolkingsonderzoek-borstkanker-vrezende-mannelijke-arts-te-treffen~a895030f/?cb=5f41524753eb223e27b51e943c0a87c0&auth\\_rd=1](https://www.ad.nl/den-haag/vrouwen-nemen-minder-vaak-deel-aan-bevolkingsonderzoek-borstkanker-vrezende-mannelijke-arts-te-treffen~a895030f/?cb=5f41524753eb223e27b51e943c0a87c0&auth_rd=1)
18. Kuipers, E.J. (2023, 18 december). Kamerbrief over ontwikkelingen in bevolkingsonderzoeken naar kanker 2023 met de monitors van 2022. Geraadpleegd op 5 januari 2024, van

[https://www.tweedekamer.nl/kamerstukken/brieven\\_regering/detail?id=2023D49810&did=2023D49810](https://www.tweedekamer.nl/kamerstukken/brieven_regering/detail?id=2023D49810&did=2023D49810)

19. ANP. (2023, 18 december). Langere tijd tussen uitnodigingen borstkankeronderzoek blijft. *Nederlands Dagblad*. Geraadpleegd op 5 januari 2024, van <https://www.nd.nl/variavaria/1205120/langere-tijd-tussen-uitnodigingen-borstkankeronderzoek-blijft>



## HOOFDSTUK 3 - OPTIMALISEREN SCREENINGSBELEID

### 3.1 Screenen op maat (PRISMA)

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

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

Dataverzameling voor de PRISMA studie is gestart op de vaste screeningseenheid in Groningen in september 2014. In twee jaar tijd hebben 6047 vrouwen toestemming gegeven voor het opslaan van de borstfoto's, 5427 vrouwen bloed afgestaan en 5040 vrouwen de vragenlijst ingevuld. Met de financiering van KWF in 2015 is de PRISMA-studie verder uitgerold in vier van in totaal vijf screeningsregio's. In totaal hebben er 20 screeningseenheden deelgenomen: 5 in de regio Zuid-West, 8 in de regio Noord, 4 in de regio Oost en 3 in de regio Zuid-West. Op 1 juni 2019 is de inclusie van deelnemers gestopt. In totaal hebben ruim 80.000 vrouwen toestemming gegeven voor het opslaan van de borstfoto's, waarbij ongeveer 10.000 vrouwen bloed hebben afgestaan, en hebben meer dan 38.000 vrouwen de vragenlijst ingevuld. In 2020 heeft een koppeling plaatsgevonden met de kankerregistratie om de vrouwen met borstkanker in het PRISMA cohort te identificeren. De borstkankerpatiënten die niet in gelegenheid zijn geweest om bloed af te staan, zijn vervolgens benaderd voor een speekseltest waardoor ook van deze patiënten informatie over genetische varianten bepaald kan worden. Iets meer dan 95% van de patiënten heeft aan dit verzoek voldaan. In het afgelopen jaar is hard gewerkt aan het opschonen en combineren van de data uit de verschillende bronnen ter voorbereiding van de analyses.

De voorlopige resultaten laten zien dat volumetrische borstdensiteit en de borstkanker polygene risicoscore (PRS) onafhankelijke risicofactoren zijn voor borstkanker. Het discriminerend vermogen van drie bestaande risico predictiemodellen zonder densiteit (Gail, IBIS en BOADICEA) is relatief beperkt. Het toevoegen van de borstdensiteit leidt niet tot een echte verbetering van het discriminerend vermogen. Het toevoegen van de PRS aan het Gail model lijkt de prestatie van het model in de Nederlandse borstkankerscreening populatie wel iets te verbeteren. Al deze resultaten kunnen nog

veranderen, als binnenkort de tweede koppeling met de kankerregistratie is verwerkt. Dit betekent dat de analyse herhaald kan worden met meer borstkankerpatiënten en een langere follow-up tijd. Mogelijk kunnen de bestaande modellen ook nog verder verbeterd worden door andere factoren uit de PRISMA vragenlijst toe te voegen. Echter, nog meer wordt verwacht van modellen die gebaseerd zijn op kunstmatige intelligentie. Ook deze modellen zullen getest worden op de PRISMA data. Projectleider Mireille Broeders heeft in 2023 een interview gegeven aan ZonMw over deze eerste resultaten [1]. Daarnaast is dit in 2023 gepresenteerd op het jaarlijkse EUSOBI congres [2].

Het microsimulatiemodel MISCAN laat in de voorlopige resultaten zien dat screening op basis van risico en densiteit kan leiden tot een toename in gewonnen levensjaren en mogelijk een daling in kosten. Vooruitlopend op implementatie kan geconcludeerd worden dat interesse in borstkankerrisico informatie hoog is bij Nederlandse vrouwen die deelnemen aan screening. Intensiever screenen wordt door deelnemers gezien als meer acceptabel dan minder intensief screenen. Daarnaast is duidelijk dat het huidige bevolkingsonderzoek niet ingericht is op screening 'op maat' en dat substantiële wijzigingen op onder andere organisatorisch en logistiek gebied nodig zullen zijn om eventuele implementatie mogelijk te maken. Meer informatie over de PRISMA-studie is te vinden op: [www.prisma-studie.nl](http://www.prisma-studie.nl).

Als screening 'op maat' meerwaarde heeft, is het van belang om een goed beeld te hebben van de uitdagingen waar rekening mee gehouden moet worden bij de mogelijke implementatie. In eerder verschenen artikelen werd al gerapporteerd over acceptatie van screening 'op maat' door vrouwen in de doelgroep en ethische, juridische en organisatorische aspecten [3-9]. Tot slot werd vorig jaar een vragenlijsonderzoek gepubliceerd onder 325 deelnemers aan de PROCAS studie in Engeland. In deze studie is het risico op borstkanker aan de deelnemers gecommuniceerd. Daarna werd gekeken in hoeverre dit invloed had op het gedrag van de deelnemers, dat wil zeggen of deelnemers hun leefstijl aanpasten om het risico op borstkanker te verlagen en of zij deelnamen aan screening met een aangepast screeningsbeleid op basis van hun risico. Communicatie van het risico op borstkanker bleek inderdaad het gedrag van de deelnemers in de gewenste richting te beïnvloeden. Daarmee is effectieve communicatie van essentieel belang om het effect van screening op maat te realiseren.

#### Referenties

1. ZonMw. (2023, oktober). Bevolkingsonderzoek borstkanker moet maatwerk worden. ZonMw. Geraadpleegd op 19 januari, van <https://www.zonmw.nl/nl/artikel/bevolkingsonderzoek-borstkanker-moet-maatwerk-worden>
2. Broeders M, van der Waal D, for the PRISMA consortium. External validation of breast cancer risk prediction models for risk-based screening in the PRISMA cohort. EUSOBI abstract 2023.
3. 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.
4. 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.
5. 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.

6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Rainey L, van der Waal D, Donnelly LS, Southworth J, French DP, Evans DG, Broeders MJM. Women's health behaviour change after receiving breast cancer risk estimates with tailored screening and prevention recommendations. *BMC Cancer*. 2022;22:69.

### 3.2 Laag-risico DCIS (LORD)

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

Laaggradig Ductaal Carcinoom In Situ (DCIS) is een type DCIS waarbij de afwijkende cellen slechts zeer langzaam tot vrijwel niet delen en vrijwel nooit leiden tot een levensbedreigende borstkanker. Het doel van de LORD-trial is om te onderzoeken of het veilig is om van behandeling (chirurgie met eventueel radiotherapie en hormoontherapie) af te zien bij DCIS Graad I en II en in plaats daarvan te volstaan met regelmatige controle (jaarlijkse mammografie). Daarnaast wordt er weefsel verzameld om te onderzoeken of er een genetisch profiel is, dat voorspelt of laaggradig DCIS zich zal ontwikkelen tot een invasief carcinoom. Binnen de LORD-studie wordt niet alleen onderzoek gedaan naar de veiligheid van alleen jaarlijkse controle t.o.v. operatie met/zonder radiotherapie voor laag-risico DCIS, maar ook naar de impact van deze behandelopties op de kwaliteit van leven van de vrouwen die meedoen aan de studie. Op 1 november 2022 stond de inclusie op meer dan 800 patiënten. In Nederland doen bijna 50 ziekenhuizen mee met de studie.

In 2023 verscheen er een publicatie over het design van de LORD trial [1]. Oorspronkelijk was het een gerandomiseerde studie, maar door de lage inclusie is ervoor gekozen om het design aan te passen. Sindsdien worden vrouwen met laaggradig DCIS niet langer gerandomiseerd en krijgen zij in plaats daarvan de keuze tussen behandeling of regelmatige controle. In de publicatie wordt gerapporteerd dat de meeste vrouwen tot dusver hebben gekozen voor regelmatige controle.

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 [2]. Het doel van PRECISION is om patiënten met DCIS een persoonlijke benadering t.a.v. de behandeling te kunnen geven, wat ook betekent dat bij een groep patiënten geen behandeling in de vorm van chirurgie gegeven zal worden.

#### Referenties

1. Schmitz RSJM, Engelhardt EG, Gerritsma MA, Sondermeijer CMT, Verschuur E, Houtzager J, Griffioen R, Retèl V, Bijker N, Mann RM, van Duijnhoven F, Wesseling J, Bleiker EMA; Grand Challenge PRECISION Consortium. Active surveillance versus treatment in low-risk DCIS: Women's preferences in the LORD-trial. *Eur J Cancer*. 2023;192:113276.

2. Byng D, Retèl VP, Schaapveld M, Wesseling J, van Harten WH; Grand Challenge PRECISION consortium. Treating (low-risk) DCIS patients: What can we learn from real-world cancer registry evidence? *Breast Cancer Res Treat.* 2021;187(1):187-196.

### 3.3 Scherp begrensde massa's in een screeningspopulatie

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

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

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

Voor de BI-RADS 0 verwijzingen is in 2017 een nieuwe route ingevoerd. Vrouwen met een BI-RADS 4 of 5 uitslag worden nog steeds rechtstreeks naar de 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  $\pm 90\%$  van de vrouwen met BI-RADS 0 wel naar het ziekenhuis voor aanvullende beeldvorming terwijl er geen borstkanker aanwezig is. Bij 15% van de BI-RADS 0 verwijzingen was in 2017 zelfs invasieve diagnostiek nodig voordat geconcludeerd kon worden dat de vrouw geen borstkanker had. Dit benadrukt dat het beperken van het aantal foutpositieve verwijzingen een belangrijk aandachtspunt blijft in de screening. Een herziening van de BI-RADS 0 verwijsstrategie in de screening is dus mogelijk nodig om het aantal foutpositieve uitslagen en de daarmee gepaarde stress verder te verlagen.

Er is een literatuuronderzoek uitgevoerd, om te onderzoeken welke type borstcarcinomen zich presenteren als een scherp begrensde massa op een mammogram en welke pathologische eigenschappen deze hebben. Tevens is een verkenning uitgevoerd door de uitkomsten van een steekproef uit de Nederlandse screeningspopulatie te vergelijken met de uitkomsten van deze literatuurstudie. Dit werd gedaan om te weten te komen wat er in de screening potentieel gemist zou kunnen worden, indien er een herziening van de BI-RADS 0 verwijsstrategie zou worden ingevoerd.

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

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

Deze resultaten en conclusies zijn verwerkt tot een manuscript. Dit is in 2023 gepubliceerd in het wetenschappelijke tijdschrift *Breast* [5].

#### Referenties

1. Sectie Mammadiologie van de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR). Nederlandse bewerking ACR BI-RADS Atlas 2013.
2. IKNL, Monitor van het bevolkingsonderzoek borstkanker over de jaren 2017-2018. <https://www.rivm.nl/documenten/monitor-bevolkingsonderzoek-borstkanker-2017-2018>
3. Geertse TD, van der Waal D, Vreuls W, Tetteroo E, Duijm LEM, Pijnappel RM, Broeders MJM. The dilemma of recalling well-circumscribed masses in a screening population: A narrative literature review and exploration of Dutch screening practice. *Breast*. 2023;69:431-440.

### 3.4 Verwijzen op maat (IMAGINE)

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

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



waarbij op het screeningsmammogram een afwijking wordt gezien, verwezen worden naar het ziekenhuis. Als er borstkanker wordt gevonden, wordt de vrouw in principe behandeld.

In juli 2019 is het IMAGINE-project, gefinancierd door KWF, van start gegaan. Het project zet de eerste stap om in borstkankerpatiënten te bepalen of computeralgoritmes in staat zijn om mammografische kenmerken te identificeren die gerelateerd zijn aan milde of juist agressievere vormen van borstkanker. Als deze kenmerken ook in andere populaties gevalideerd zijn, is de verwachting dat de computerprogramma's screeningsradiologen kunnen ondersteunen in het tijdig en gericht verwijzen van de juiste afwijkingen. Vrouwen met afwijkingen die samenhangen met een milde tumor hoeven nog niet te worden verwezen, terwijl fatale tumoren door tijdige verwijzing eerder kunnen worden ontdekt. Dit zal leiden enerzijds tot het terugdringen van overdiagnose en overbehandeling, anderzijds tot een vroegere diagnose en adequate behandeling van levensbedreigende tumoren. Voor dit onderzoek zijn series digitale screeningsmammogrammen beschikbaar van 2600 vrouwen die hebben deelgenomen aan screening en bij wie borstkanker is vastgesteld. Daarnaast zijn van vrouwen bij wie borstkanker tussen screeningsrondes in is vastgesteld, mammogrammen uit de ziekenhuizen verzameld. Op basis van de mammogrammen worden computeralgoritmes ontwikkeld voor het identificeren van vroege mammografische kenmerken van een invasieve tumor. De mammografische kenmerken worden eerst gecorreleerd aan pathologische kenmerken van tumoren, zoals subtype van borstkanker. Informatie over pathologische kenmerken is beschikbaar via PALGA, de Nederlandse Kankerregistratie en ziekenhuizen. Ook is in kaart gebracht of en wanneer patiënten met bepaalde kenmerken een uitzaaiing of terugkeer van ziekte krijgen. De beschikbare data is geanalyseerd. Daarbij is bekeken of beeldkenmerken, bijvoorbeeld op het mammogram gemeten tumorvolume, textuur van de tumor of met deep learning gevonden kenmerken, kunnen voorspellen of sprake is van een mild of agressief subtype van borstkanker. Daarnaast is gekeken of het mogelijk is om, naast pathologische subtypes, het uiteindelijke beloop van de ziekte te voorspellen op basis van kenmerken van het mammogram.

De resultaten laten zien dat mammografische kenmerken van een invasieve tumor die zich als massa op de borstfoto presenteert inderdaad informatie bevatten over de prognose van de patiënt. De voorspelmodellen presteerden redelijk wanneer ze werden gebruikt op mammogrammen waarbij verwijzing had plaatsgevonden. Dit betekent dat hiermee mogelijk overdiagnose kan worden verminderd door invasieve tumoren met een prognostisch gunstig profiel te herkennen tijdens screening. Het blijft nog onduidelijk of zulke voorspelmodellen ook bruikbaar zijn om onderdiagnose te verminderen. De modellen presteerden namelijk veel slechter als ze werden gebruikt op negatieve screeningsmammogrammen waarop de massa terugkijkend zichtbaar was. Om verwijsbeslissingen te optimaliseren zijn eerst verbeteringen nodig van de prestatie van de modellen.

Het IMAGINE-project heeft hiermee laten zien dat kenmerken van het mammogram gebruikt kunnen worden om de ernst en het beloop van invasief borstkanker te voorspellen. De resultaten van de voorspelmodellen zullen echter nog uitgebreid en verbeterd moeten worden om te kunnen komen tot een meer gerichte verwijzing in de borstkankerscreening.

#### Referenties

1. de Gelder R, Fracheboud J, Heijnsdijk EA, den Heeten G, Verbeek AL, Broeders MJ, Draisma G, de Koning HJ. Digital mammography screening: weighing reduced mortality against increased overdiagnosis. *Prev Med.* 2011;53:134-140.

2. Lannin DR, Wang S. Are Small Breast Cancers Good because They Are Small or Small because They Are Good? *NEJM*. 2017;376:2286-2291.
3. Drukker CA, Schmidt MK, Rutgers EJ, Cardoso F, Kerlikowske K, Esserman LJ, van Leeuwen FE, Pijnappel RM, Slaets L, Bogaerts J, Van 't Veer LJ. Mammographic screening detects low-risk tumor biology breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;144:103-111.

### 3.5 Digitale optimalisatiestudie (ROCS)

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

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

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

In het voorjaar van 2019 hebben we 21 screeningsradiologen gevraagd om tijdens hun standaard leessessies bij ongeveer 2000 mammogrammen een score voor de verdenking op maligniteit toe te kennen. Dit deel van de dataverzameling werd afgerond in juni 2019, met de overgang naar ScreenIT. In totaal heeft dit geresulteerd in ruim 40.000 scores. In 2020 zijn de data verder opgeschoond ter voorbereiding op de koppeling door FSB aan de screeningsuitkomsten van de desbetreffende onderzoeken. In 2021 heeft een eerste koppeling plaatsgevonden, waarbij we informatie hebben ontvangen over welke onderzoeken daadwerkelijk hebben geleid tot een verwijzing. De volgende stap is dat we informatie opvragen over de screen-detected kankers en intervalkankers in dit cohort.

De resultaten van een eerste exploratieve analyse van de scores voor de verdenking op maligniteit zijn gepresenteerd op de SPIE 2020 [2]. In 2021 is een poster gepresenteerd op de jaarlijkse bijeenkomst

van de Vision Sciences Society over het optreden van sequentiële effecten in het lezen van de screeningsmammogrammen [3]. De resultaten laten zien dat de verdenking op maligniteit, het aantal verwijzingen, en de leestijd afnemen in de loop van een leessessie voor een radioloog. Het protocol van ROCS is gepubliceerd in European Radiology [4]. De data aanvraag bij BVO NL voor het verkrijgen van de follow up gegevens van de screeningsonderzoeken is in behandeling. Door de coronapandemie is een langere follow up periode aangehouden om rekening te houden met het verlengde screeningsinterval.

#### Referenties

1. Otten JD, Karssemeijer N, Hendriks JH, Groenewoud JH, Fracheboud J, Verbeek AL, de Koning HJ, Holland R. Effect of Recall Rate on Earlier Screen Detection of Breast Cancers Based on the Dutch Performance Indicators. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(10):748-754.
2. Abbey CK, Webster MA, Geertse T, van der Waal D, Tetteroo T, Pijnappel RM, Broeders MJM, Sechopoulos I. Sequential Reading Effects in Dutch Screening Mammography. Abstract SPIE 2020.
3. Abbey CK, Webster MA, Geertse T, van der Waal D, Tetteroo T, Pijnappel RM, Broeders MJM, Sechopoulos I. Evidence for sequential reading effects in screening mammography. Poster Vision Sciences Society Annual Meeting 2021, Journal of Vision September 2021, Vol.21, 2212.
4. Sechopoulos I, Abbey CK, van der Waal D, Geertse T, Tetteroo E, Pijnappel RM, Broeders MJM. Evaluation of reader performance during interpretation of breast cancer screening: the Recall and detection Of breast Cancer in Screening (ROCS) trial study design. *Eur Radiol.* 2022;32:7463-69.

### 3.6 Leesvolume

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

Radiologen die in het bevolkingsonderzoek borstkanker willen werken, moeten aan een aantal eisen voldoen. De radioloog is in het bezit van een certificaat mammascreening van het LRCB en hij/zij staat ingeschreven in het Kwaliteitsregister van het LRCB. Om geregistreerd te kunnen blijven moeten de radiologen o.a. aan de eis voldoen tenminste 3000 screeningsonderzoeken op jaarbasis te beoordelen.

Voor de screeningsradiologen in Nederland is het geen enkel probleem om meer dan deze minimaal vereiste hoeveelheid onderzoeken te beoordelen. Uit door het LRCB uitgevoerde visitaties blijkt bijvoorbeeld dat in 2015 de helft van alle screeningsradiologen (mediaan) 12.295 of meer onderzoeken hebben gelezen.

Bij het lezen van deze grote hoeveelheden kan men zich afvragen of vermoeidheid een rol zou kunnen gaan spelen en of er naast een minimaal vereiste hoeveelheid ook een maximale hoeveelheid te lezen onderzoeken gesteld zou moeten worden. In 2015 heeft het LRCB een literatuurstudie [1] uitgevoerd, met als doel het bepalen van het maximaal aantal uren dat een screeningsradioloog per dag verantwoord kan besteden aan het beoordelen van mammogrammen. De conclusie was dat er op dat moment onvoldoende wetenschappelijke basis was voor een norm voor het maximale aantal lezingen van de radioloog. Naar aanleiding van deze literatuurstudie adviseert het LRCB wel om tijdens het beoordelen elk uur een pauze te nemen.

Uit een recente Noorse studie uitgevoerd in het borstkankerscreeningprogramma aldaar [2], blijkt dat een jaarlijks leesvolume tussen 4.000 en 10.000 onderzoeken per jaar het meest optimaal is om een

hoge screeningsperformance te krijgen. Deze studie laat verder zien dat bij leesvolumes boven de 10.000 onderzoeken per jaar de sensitiviteit steeds verder afneemt. Omdat de omstandigheden in het Noorse borstkankerscreeningprogramma mogelijk anders zijn dan in Nederland, is het de vraag of de resultaten van deze studie één op één vertaald mogen worden naar de Nederlandse situatie. En bovendien kijkt deze studie alleen naar de totale gelezen onderzoeken per jaar en niet naar het aantal gelezen onderzoeken per dag (ofwel per leessessie). Dit is wel een factor die van belang zou kunnen zijn, omdat het niet ondenkbaar is dat het uitmaakt of een radioloog bijvoorbeeld 50 maal 200 onderzoeken per jaar leest, of 20 maal 500 onderzoeken.

Het LRCB heeft van het RIVM de opdracht gekregen om in 2022 een retrospectieve studie uit te voeren, om te bepalen wat het verband is tussen het aantal lezingen van de radiologen en de screeningsperformance wetenschappelijk te onderzoeken. De resultaten van deze studie zullen mogelijk leiden tot een aanpassing van de richtlijnen voor de visitatie en voor de registratie in het Kwaliteitsregister voor screeningsradiologen.

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

#### Referenties

1. Hoff SR, Myklebust TÅ, Lee CI, Hofvind S. Influence of Mammography Volume on Radiologists' Performance: Results from BreastScreen Norway. *Radiology*. 2019; 292(2): 289–296.

### 3.7 Tomosynthese (STREAM)

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

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

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

De volgende primaire onderzoeksvragen zullen worden beantwoord:

- A. Wat is het effect van tomosynthese op borstkankers die in een gevorderd stadium of tussen screeningsronden in gediagnosticeerd worden?
- B. Wat is het effect van tomosynthese op het verwijscijfer?
- C. Wat zijn mogelijke barrières in de acceptatie van screening met tomosynthese door deelnemers, screeningslaboranten en screeningsradiologen, en hoe kunnen we daar het beste op inspelen?

- D. Kan een optimale leesstrategie de hogere werkdruk van het beoordelen van tomosynthese beelden in de screening verminderen of zelfs voorkomen?
- E. Uitgaand van een positief effect van tomosynthese op de lange termijn en een optimale leesstrategie, is screening met tomosynthese kosteneffectief?

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

De studie naar tomosynthese, de STREAM studie, wordt gefinancierd door ZonMw, KWF en diverse co-financiers en is 1 januari 2023 gestart. Op basis van een positief advies van de Gezondheidsraad is een vergunning voor de STREAM studie afgegeven per 1 mei 2023. Na intensieve voorbereidingen in de zes deelnemende screeningseenheden zijn de eerste deelnemers half juli 2023 geïncorporeerd. Onverwachte problemen met het lezen van de tomosynthese beelden maakten het eind augustus noodzakelijk om de studie tijdelijk stil te leggen. Vanaf eind september is de studie weer herstart. Tot en met half december hebben 7.210 cliënten deelgenomen aan de STREAM studie.

#### Referenties

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

### 3.8 Screenen met verkorte MRI en contrast mammografie (DENSE-2)

*Projectleider: prof. dr. Carla van Gils (UMCU)*

Zoals bekend is de mammografie een minder geschikte screeningstest voor cliënten met zeer dicht borstweefsel. De DENSE trial heeft aangetoond dat MRI beter geschikt is voor deze doelgroep, dat wil zeggen dat meer borstkankers vroeg worden opgespoord bij screening terwijl er minder borstkankers tussen de screeningsronden worden gevonden. Echter, de minister van VWS heeft in 2022 al besloten om MRI niet in te voeren in het bevolkingsonderzoek borstkanker. Zoals nogmaals toegelicht in de recente Kamerbrief van december 2023 werd MRI niet gezien als een toekomstbestendige oplossing en bovendien waren er onvoldoende capaciteit en onvoldoende financiële middelen beschikbaar. De minister wilde eerst een proefbevolkingsonderzoek met contrastmammografie laten uitvoeren om te zien hoe deze techniek zich verhoudt tot MRI.

In september 2023 werd bekend dat ZonMw het onderzoeksvoorstel ingediend door het DENSE-2 consortium, onder leiding van prof. dr. Carla van Gils (UMCU), heeft toegekend. In de DENSE-2 studie zal naast contrastmammografie ook gekeken worden naar een verkorte versie van de MRI als mogelijke screeningstest voor cliënten met zeer dicht borstweefsel. De DENSE-2 studie is 1 november 2023 gestart. De voorbereidingen in de deelnemende centra zijn in volle gang. Daarnaast wordt gewerkt aan de vergunningaanvraag.



## HOOFDSTUK 4 - OPTIMALISEREN SCREENINGSTEST

### 4.1 Kunstmatige intelligentie en wiskundige modellen voor beeldkwaliteit

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

Dit betreft een samenwerking met de Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB), het nationale metrologie instituut van Duitsland. Conventionele fysische methodes om beeldkwaliteit te bepalen zijn geschikt om de technische prestaties van beeldvormende systemen vast te stellen, maar zijn vanwege de steeds geavanceerdere beeldbewerkings- en beeldreconstructietechnieken steeds minder bruikbaar om een relatie te leggen tussen de uitkomst van fysische metingen en de diagnostische prestaties.

Het LRCB is in 2020 een samenwerking gestart om mathematische modellen voor de menselijke waarnemer (model observers) te ontwikkelen en evalueren, waarbij (ook) kunstmatige intelligentie technieken gebruikt worden. Dit gebeurt in samenwerking met de AXTI-groep uit het Radboud ziekenhuis en de beeldkwaliteit groep van PTB in Braunschweig, Duitsland [1]. In juli 2020 is een promovenda op dit onderwerp begonnen, die een volledige simulatie van de beeldvormende keten in de mammografie heeft gemaakt, waarbij klinische en fantoom beelden gesimuleerd kunnen worden van meerdere typen mammografen. Hierbij wordt ook van kunstmatige intelligentie technieken gebruikgemaakt [2].

Daarnaast is er door PTB in samenwerking met het LRCB een methode ontwikkeld om ruis en contrast in klinische beelden te kwantificeren door toepassing van speciale statistische methoden ('order statistics'). Dit concept lijkt veelbelovend, al moet de nieuwe methode nog meer uitgebreid gevalideerd worden. Een conceptartikel, die deze nieuwe methode beschrijft, is gereed en deze zal begin 2024 voor publicatie naar een tijdschrift toegezonden worden.

Er is ook samengewerkt met de 'Data-analyse en meetonzekerheid' groep van PTB om een op kunstmatig intelligentie gebaseerde bepaling van beeldkwaliteit in digitale mammografie te verbeteren. Hierbij is gebruikgemaakt van series gesimuleerde beelden in de trainingsfase van de kunstmatige intelligentie programmatuur. Over dit onderzoek verscheen in 2023 een artikel [3].

#### Referenties

1. Anton M, Reginatto M, Elster C, Mäder U, Schopphoven S, Sechopoulos I, van Engen R. The Regression Detectability Index RDI for mammography images of breast phantoms with calcification-like objects and anatomical background. *Phys Med Biol.* 2021;66(22).
2. Mauter F, Reginatto M, Mäder U, Schopphoven S, van Engen R, Sechopoulos I, Anton M. Qualitätsbewertung nachbearbeiteter Bilder in der Mammographie. Presentatie op het Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik e.V. (DGMP) congres, 27 september 2023.
3. Faller J, Amanova N, van Engen R, Martin J, Elster C. About the generalizability of deep learning based image quality assessment in mammography. *Mach. Learn.: Sci. Technol.* 2023;4:045001.

## 4.2 Evaluatie van kunstmatige intelligentie programmatuur

*Projectleider: dr. Alessandra Manzin (Istituto Nazionale di Ricerca Metrologica (IMRIN))*

In september 2023 is het ‘Developing a metrological framework for assessment of image-based Artificial Intelligence systems for disease detection’ (MAIBAI) project van start gegaan [1]. Het consortium, dat gefinancierd wordt door de Europese Unie, is samengesteld uit 12 instituten uit 9 landen. In het MAIBAI project onderzoeken diverse Europese metrologie instituten samen met onder andere het LRCB hoe kunstmatige intelligentie programmatuur in de mammografie geëvalueerd kan worden met betrekking tot de robuustheid, de stabiliteit van de uitkomst, het begrip van de elementen in de beelden die een bepaalde uitkomst geven en de onzekerheid in de uitkomst als gevolg van variaties in de invoer. Voor de evaluatie van de kunstmatige intelligentie programmatuur zal een speciaal platform gebouwd worden gebaseerd op het MEVIS-werkstation. Dit is het werkstation dat ook op het LRCB en in de Nederlandse borstkankerscreening gebruikt wordt. Bij dit onderzoek zal gebruikgemaakt worden van de OPTIMAM-database met ruim 600.000 geannoteerde mammogrammen. In 2023 is voorbereidend werk verricht, zoals het regelen van de toegang tot de OPTIMAM-database voor het consortium en de bepaling van interessante subgroepen uit de database voor het testen van de kunstmatige intelligentie programmatuur. Daarnaast is een begin gemaakt met het creëren van artificiële beelden die gebruikt zullen worden om het onderzoek naar ‘explainability’ van kunstmatige intelligentie programmatuur verder te ontwikkelen.

### Referenties

1. Website MAIBAI project: <https://www.maibaiproject.eu/>

## 4.3 Kwaliteitsprotocol bij tomosynthese

*Projectleider: 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. In 2023 is het werk afgerond en is het protocol door EFOMP gepubliceerd [1]. In 2024 zal dit protocol geïmplementeerd worden in het LRCB-protocol en in de leidraad van de Nederlandse Vereniging van Klinisch Fysici (NVKF).

### Referenties

1. Quality control in digital breast tomosynthesis, EFOMP protocol version 01.03.2023. Beschikbaar via: <https://www.efomp.org/index.php?r=fc&id=protocols>.

## 4.4 Kwaliteitsprotocol bij contrastmammografie

*Projectleiders: dr. Cecile Jeukens (MUMC), Ruben van Engen (LRCB)*

Afgelopen jaren zijn verschillende contrastmammografiesystemen op de markt gekomen als mogelijk alternatief voor de MRI. Samen met Cecile Jeukens, klinisch fysicus van het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC), is het LRCB al geruime tijd bezig met het ontwikkelen en evalueren van

metingen om de kwaliteit van contrastmammografiesystemen te kwantificeren. Hiertoe is een prototype fantoom ontwikkeld en is een voorlopig kwaliteitsprotocol opgesteld.

In 2023 zijn het protocol en fantoom geëvalueerd op alle commercieel beschikbare typen contrastmammografiesystemen. Hieruit bleek dat er op diverse punten verschillen zijn tussen de verschillende contrastmammografiesystemen, die van belang kunnen zijn in de prestaties van de systemen.

Als resultaat van de evaluatie zijn enkele verfijningen aangebracht in het voorlopige kwaliteitsprotocol en is het ontwerp van het fantoom geoptimaliseerd, zodat zo min mogelijk opnamen noodzakelijk zijn voor de evaluatie van een systeem. Op RSNA 2023 is er gesproken met een fantoom fabrikant, die deze nieuwe versie mogelijk kan produceren.

#### 4.5 Dosimetrie

*Projectleider dosimetrie model: prof. dr. Ioannis Sechopoulos (Radboudumc/Universiteit Twente), werkgroep lid: Ruben van Engen (LRCB)*

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

In 2015 is uit een publicatie, waarin gebruik is gemaakt van driedimensionale CT-mammografie beelden, gebleken dat het gangbare dosimetriemodel in de mammografie de stralingsdosis systematisch te hoog schat. Hieruit blijkt dat het huidige dosimetriemodel een gemiddelde overschatting van de dosis in het klierweefsel van circa 30% geeft [1]. 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, onder andere als voorzitter(s) van deze werkgroepen. In december 2023 is het nieuwe dosimetriemodel gepubliceerd als 'task group report' van de AAPM en EFOMP [2]. Dit nieuwe dosimetriemodel zal in 2024 geïmplementeerd worden in het LRCB protocol en de leidraad van de Nederlandse Vereniging van Klinisch Fysici (NVKF)

Bij het herziene dosimetriemodel worden ook bijbehorende fantomen ontwikkeld, die alle typen belichtingsautomaten op eenzelfde wijze als een gemiddelde borst stimuleren. Bij de evaluatie van het prototype fantoom in 2022 bleek dat de resultaten op één merk mammografiesysteem afweek van de verwachte waarde. Dit resultaat is in 2023 intensief met betreffende fabrikant besproken, wat tot een update van het ontwerp van het fantoom heeft geleid. Tijdens het RSNA congres in 2023 is een fantoomfabrikant benaderd om een finaal prototype fantoom te maken, die in 2024 op alle merken mammografiesystemen geëvalueerd zal worden.

#### Referenties

1. Hernandez AM, Seibert JA, Boone JM. Breast dose in mammography is about 30% lower when realistic heterogeneous glandular distributions are considered. *Med Phys.* 2015; 42(11) 6337-48.
2. Sechopoulos I, Dance DR, Boone JM, Bosmans HT, Caballo M, Diaz O, van Engen R, Fedon C, Glick SJ, Hernandez AM, Hill ML, Hulme KW, Longo R, Rabin C, Sanderink WBG, Seibert JA. Joint AAPM

Task Group 282/EFOMP Working Group Report: Breast dosimetry for standard and contrast-enhanced mammography and breast tomosynthesis. *Med Phys.* 2023 Nov 29. doi: 10.1002/mp.16842.

## 4.6 Visual Grading Analysis (VGA)

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

Voor een optimale diagnostische nauwkeurigheid is een goede beeldkwaliteit van de mammograaf een vereiste. Om dit te bewerkstelligen moet een nieuw type systeem goedgekeurd zijn voordat deze gebruikt mag worden in de Nederlandse screening. Deze zogenaamde typetest wordt uitgevoerd om te controleren of een type apparaat aan de LRCB-eisen kan voldoen of dat (meerdere) aanpassingen noodzakelijk zijn. Een typetest bestaat uit twee onderdelen: een objectieve fysische evaluatie van het mammografiesysteem en een subjectieve beoordeling van de beeldkwaliteit van een set mammogrammen door een panel experts. De experts geven hierbij van een reeks mammogrammen aan hoe goed de beeldkwaliteit is aan de hand van de weergave van structuren op de opnamen. Omdat de relatie tussen waargenomen subjectieve beeldkwaliteit (wat nu gemeten wordt) en de impact hiervan op de klinische prestatie (wat je zou willen meten) niet bekend is, kan dit onderdeel van de typetest de klinische prestatie niet voorspellen. In 2016 is een studie gestart om een 'visual grading analysis' (VGA) test te ontwikkelen en te valideren die daadwerkelijk de klinische prestatie van digitale mammografie kan voorspellen. Bij de VGA geven radiologen een score voor een lijst van specifieke kenmerken van onderdelen van het beeld, bijvoorbeeld van microcalcificaties. De huidige VGA testen kunnen de klinische prestatie niet voorspellen, omdat bij de ontwikkeling de relatie tussen de geëvalueerde beeldkenmerken en de klinische prestatie niet is meegenomen. Bij het ontwikkelen van een nieuwe VGA test willen we dan ook de beeldkenmerken identificeren, die radiologen meenemen in hun klinische beslissing en daarmee gerelateerd zijn aan detectie.

Een PhD student heeft de afgelopen jaren aan dit onderwerp gewerkt. Als start van dit traject is een serie mammogrammen gemaakt met verschillende versies van hetzelfde klinische beeld, waarvan de beeldkwaliteit is veranderd door beeldmanipulaties. Met de manipulaties zijn problemen, zoals het maken van opnamen met (te) lage dosis en beeldbewerkingsproblemen gesimuleerd. Met hulp van de groep uit Guildford is verder een algoritme ontwikkeld waarmee beeldacquisitie en beeldbewerkingsproblemen gesimuleerd kunnen worden [1-3].

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

Op basis van de interviews met de radiologen is verder een lijst van 29 kandidaat kenmerken opgesteld voor de VGA test. De relevantie van deze kenmerken is beoordeeld aan de hand van de 'content validity

index' en de kappa. Dit heeft geresulteerd in een kandidaat VGA test waarin 18 kenmerken zijn opgenomen. Tegelijkertijd zijn lezer studies gestart in 5 landen waarbij 14 radiologen sets met verschillende beeldkwaliteit hebben gelezen. Vervolgens hebben 8 radiologen en 7 fysici een subset van deze beelden beoordeeld met de VGA test. De scores op de VGA test en de uitkomsten van de lezer studie zijn daarna vergeleken. Hoewel de verschillen tussen de sets met verschillende beeldkwaliteit niet groot waren, gaven zowel de VGA test als de lezer studie dezelfde rangorde aan. De scores van de radiologen en de fysici bleken vergelijkbaar, al scoorden de fysici systematisch lager (gemiddelde op de VAS score is 10% lager). Dit betekent dus dat de fysici kritischer lijken te zijn. De resultaten van deze studie laten zien dat de kandidaat kenmerken uit de VGA test daadwerkelijk gerelateerd zijn aan de klinische prestatie van de radiologen [6]. Op 6 juli 2023 heeft onderzoeker haar proefschrift met succes verdedigd.

### Referenties

1. Boita J, Mackenzie A, Sechopoulos I. Validation of a method to simulate the acquisition of mammographic images with different techniques. Presentatie SPIE congress 2019.
2. Mackenzie A, Dunn HL, Boita J, Dance DR, Young KC. A method to modify mammography images to appear as if acquired using different radiographic factors. Presentatie SPIE congress 2019.
3. Boita J, Mackenzie A, van Engen RE, Broeders M, Sechopoulos I. Validation of a mammographic image quality modification algorithm using 3D-printed breast phantoms. *J Med Imaging*. 2021;8:033502.
4. Boita J, van Engen RE, Mackenzie A, Tingberg A, Bosmans H, Bolejko A, Zackrisson S, Wallis MG, Ikeda DM, Van Ongeval C, Pijnappel R, Broeders M, Sechopoulos I, for the VISUAL group. How does image quality affect radiologists' perceived ability for image interpretation and lesion detection in digital mammography? *Eur Radiol*. 2021;31:5335-43.
5. Boita J, Bolejko A, Zackrisson S, Wallis MG, Ikeda DM, van Ongeval C, van Engen RE, Mackenzie A, Tingberg A, Bosmans H, Pijnappel R, Sechopoulos I, Broeders M. Development and content validity evaluation of a candidate instrument to assess image quality in digital mammography: a mixed-method study. *Eur J Radiol*. 2021;134:109464.
6. Boita J, van Engen RE, Mackenzie A, Tingberg A, Bosmans H, Bolejko A, Zackrisson S, Wallis MG, Ikeda DM, van Ongeval C, Pijnappel R, Broeders M, Sechopoulos I. Validation of a candidate instrument to assess image quality in digital mammography using ROC analysis. *Eur J Radiol*. 2021;139:109686.

## 4.7 Het SmartCurve compressiesysteem

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

Naast het standaard compressiesysteem waarmee de borst wordt aangedrukt tijdens het maken van een mammogram bestaat tegenwoordig ook het SmartCurve™ compressiesysteem. Volgens de firma Hologic is het SmartCurve™ compressiesysteem compatibel met de screeningspraktijk en ervaren vrouwen de mammografie als minder oncomfortabel met dit systeem. Dit is onderbouwd door eigen onderzoek van de firma Hologic [1], waar een beperkt aantal vrouwen aan heeft deelgenomen (n=68). Het onderzoek is uitgevoerd zowel in de screening als in de ziekenhuissetting, waardoor ook diagnostische opnamen zijn geïncorporeerd. Verder is in dit onderzoek slechts één van de twee versies van het SmartCurve™ compressiesysteem gebruikt, namelijk de 'kleine' compressieplaat van 18 cm x 24 cm.



Het LRCB heeft in samenwerking met de screeningsorganisatie een voorstel geschreven voor onderzoek naar het SmartCurve™ systeem en ingediend bij het ministerie van VWS voor een vergunning. Deze vergunning is in 2019 toegekend. In dit onderzoeksproject is er in een groep van 2500 vrouwen naast de vier standaardopnamen van het screeningsonderzoek een extra opname gemaakt met het SmartCurve™ compressiesysteem (MLO of CC van de linker- of rechterborst) of met een placebosysteem. De doelstelling van het onderzoeksproject was om de pijnbeleving bij de cliënt, de kwaliteit van de opname en de stralingsdosis bij gebruik van het SmartCurve™ compressiesysteem te vergelijken met het gebruik van het standaard compressiesysteem. De kwaliteit van de opnamen en de stralingsdosis vallen binnen de typekeuring, welke bepaalt of het SmartCurve™ compressiesysteem in de Nederlandse screening gebruikt mag worden.

Na het toekennen van de vergunning zijn het LRCB, Bevolkingsonderzoek Noord en Bevolkingsonderzoek Zuid-West verdere voorbereidingen gaan treffen voor dit onderzoeksproject. Begin 2020 is deze studie van start gegaan, maar door het stilleggen van de screening per 16 maart in verband met de coronapandemie is ook de studie gestopt. In mei 2021 is overleg geweest met de screeningsregio's Noord en Zuid-West om te kijken wanneer de SmartCurve™ studie herstart zou kunnen worden. In de regio Zuid-West bleek het op korte termijn niet mogelijk om deze studie te faciliteren, in de regio Noord kon in principe een herstart plaatsvinden op één screeningseenheid. In overleg met de screeningorganisatie is besloten dat de regio's Noord en Oost zouden bijdragen aan het vervolg van de SmartCurve™ studie. De inclusie is toen ook opgehoogd omdat de onderbreking van 1,5 jaar tot gevolg heeft dat er veel factoren veranderd zijn. VWS heeft daartoe een verlenging van de vergunning verleend. In het najaar van 2021 is de inclusie van cliënten opnieuw gestart. Het betreft één screeningseenheid in de regio Noord en twee screeningseenheden in de regio Oost. De inclusie is begin 2022 op alle eenheden afgerond. De beelden waren vanaf half maart beschikbaar op het LRCB en zijn beoordeeld door twee radiologen en twee laboranten. Daarnaast zijn de toestemmingsformulieren en pijnscores digitaal verwerkt. In 2022 zijn de analyses van de SmartCurve™ studie afgerond en gepresenteerd aan de belangrijkste partijen. De resultaten lieten een zeer beperkte pijnreductie met het SmartCurve™ systeem zien, maar ook een verminderde zichtbaarheid van structuren op de foto. Het LRCB adviseert om die reden het SmartCurve™ systeem niet te gebruiken in het bevolkingsonderzoek borstkanker. De resultaten van de SmartCurve™ studie zijn gepresenteerd bij de ECR in maart 2023. Daarnaast is een manuscript over de SmartCurve™ studie ingediend.

#### Referenties

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

## 4.8 Optimale samenwerking tussen radioloog en AI voor het beoordelen van screeningsmammogrammen (aiREAD)

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

Met de introductie van artificiële intelligentie (AI) kan een computer, net als een radioloog, mammogrammen beoordelen. Deze AI-methoden kunnen ingezet worden om de balans tussen de voor- en nadelen van borstkankerscreening te verbeteren. In het bevolkingsonderzoek krijgt 1 op de 4

gescreende vrouwen een borstkankerdiagnose buiten de screening om. Een deel van deze borstkankers ontstaat na het voorgaande screeningsonderzoek, maar 50% van de intervalekankers was achteraf al zichtbaar op het eerdere mammogram. De introductie van AI, samen met nieuwe leesstrategieën, kan dit probleem aanpakken en de prestatie van de radiologen verbeteren.

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

Eén promovendus is gestart met een onderzoek naar de individuele sensitiviteit en specificiteit van screeningsradiologen en hoe deze radiologen het beste samen kunnen lezen. Op basis van de resultaten in een Zweedse, Engelse en Noorse dataset lijkt er geen radiologen koppelstrategie op basis van sensitiviteit en specificiteit te zijn die resulteert in betere presentaties vergeleken met het willekeurig koppelen van radiologen [1]. Uit resultaten waarin we de beoordeling van screeningsradiologen simuleren blijkt wel dat het niet verstandig is om radiologen die redelijk hetzelfde scoren op sensitiviteit te koppelen, omdat meer mammogrammen met laesies dan gemist kunnen worden [2]. Daarentegen lijkt het er op dat het aantal fout-positieve verwijzingen verlaagd kan worden door radiologen die redelijk hetzelfde scoren op specificiteit te koppelen.

De tweede promovendus heeft met behulp van kunstmatige intelligentie karakteristieken in mammogrammen die de visuele adaptatie van screeningsradiologen mogelijk kunnen beïnvloeden geïdentificeerd. Echter om het algoritme te kunnen ontwikkelen, is eerst aan een methode gewerkt die het mogelijk maakt om het borstweefsel te onderscheiden van de borstspier. Deze methode werkt inmiddels goed voor verschillende fabrikanten en verschillende opnames [3]. Met behulp van de karakteristieken die de tweede promovendus heeft geïdentificeerd is de eerste promovendus lezer studies gaan uitvoeren. In de lezer studies wordt onderzocht of de interpretatie van screeningsmammogrammen kan worden verbeterd door de mammogrammen in de volgorde van de continue karakteristiekcores te laten beoordelen. Uit de resultaten blijkt dat de prestaties van radiologen verbeteren wanneer ze de screeningsmammogrammen beoordelen in een volgorde van lage naar hoge borstdensiteit [4-5].

Opvolgend op de vorige lezer studies is de eerste promovendus verder gegaan met het uitvoeren van lezer studies waarin screeningsradiologen toegang hebben tot AI resultaten. Hieruit blijkt dat de radiologen hun prestaties verbeteren wanneer ze gebruik kunnen maken van AI markeringen.

Om de vraag te kunnen beantwoorden hoe AI en radiologen uiteindelijk het beste samen kunnen werken, moeten we ook meer inzicht hebben in wat een mammogram moeilijk maakt om te interpreteren voor zowel een radioloog als voor AI. Een onderdeel daarvan is de moeilijkheid van het karakteriseren van een laesie in een mammogram voor een radioloog. Bij de Perception Labs tijdens ECR en EUSOBI 2022 zijn lezer studies uitgevoerd waar radiologen gevraagd zijn om mammogrammen met een laesie te beoordelen en hoe moeilijk ze dat vonden op een schaal van 1-10. Wanneer radiologen een laesie moeilijk vonden om te beoordelen was de sensitiviteit lager en de specificiteit hoger [6]. Vervolgens zijn deze moeilijkheid-scores voor elke laesie gebruikt om een model te trainen

die op basis van een laesie de moeilijkheid-score kan voorspellen met een gemiddelde fout van 1.8 [7]. Daarnaast is er ook een maat van de onzekerheid van een AI interpretatie gecreëerd en geëvalueerd voor laesies en complete mammogrammen [8-9]. Wanneer mammogrammen alleen beoordeeld worden door AI wanneer AI zeker is van zijn interpretatie en door radiologen als AI niet zeker is, kan AI de helft van de screeningsmammogrammen beoordelen zonder dat de kanker detectie en het aantal verwijzingen verandert.

#### Referenties

1. Gommers J, Abbey C, Strand F, Taylor-Phillips S, Jenkinson D, Larsen M, Hofvind S, Sechopoulos I, Broeders M. Optimizing the pairs of radiologists that double read screening mammograms. *Radiology*. 2023;309(1):e222691.
2. Gommers J, Abbey C, Strand F, Broeders M, Sechopoulos I. Optimizing double reading in screening mammography through pairing strategies explored by modelled radiologists' assessments. RSNA abstract 2023.
3. Verboom S, Caballo M, Broeders MJM, Teuwen J, Sechopoulos I. Deep learning-based breast region segmentation in raw and processed digital mammograms: generalization across views and vendors. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2024;11(1):014001.
4. Gommers J, Verboom S, Webster M, Abbey C, Broeders M, Sechopoulos I. Ordering mammograms for improved mammography screening performance. SPIE abstract 2024.
5. Gommers J, Verboom S, Webster M, Abbey C, Broeders M, Sechopoulos I. Reading screening mammograms ordered by breast density improves interpretation. ECR abstract 2024.
6. Gommers J, Verboom S, Caballo M, Broeders M, Sechopoulos I. Comparing perceived breast lesion characterization difficulty to actual radiologist performance – results from the ECR & EUSOBI Perception Labs. ECR abstract 2023.
7. Verboom S, Gommers J, Caballo M, Teuwen J, Broeders M, Sechopoulos I. One or two screening readers? Using deep learning to predict difficulty of lesion characterization in mammography. ECR abstract 2023.
8. Verboom. Estimating deep learning model uncertainty of breast lesion classification to guide reading strategy in breast cancer screening. SPIE abstract 2024
9. Verboom S, Kroes J, Pires S, Broeders M, Sechopoulos I. Artificial intelligence should only read a mammogram when it is certain: a hybrid breast cancer screening reading strategy. ECR abstract 2024.

## HOOFDSTUK 5 - OPTIMALISEREN ANDERE BEVOLKINGSONDERZOEKEN

### 5.1 Triage op maat in het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker (PREFER)

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

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

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

De PREFER-studie wordt geleid door twee LRCB-onderzoekers. Als eerste onderdeel is een literatuuronderzoek uitgevoerd om een overzicht te maken van alle risicofactoren voor baarmoederhalskanker die mogelijk van belang zijn. In aanvulling daarop zijn online focusgroepen uitgevoerd om bij vrouwen in de doelgroep na te vragen of zij bereid zouden zijn om informatie over deze risicofactoren te delen om de verwijzing meer 'op maat' in te kunnen richten. Daarnaast is in de focusgroepen besproken hoe vragen over de risicofactoren het beste geformuleerd kunnen worden en welke vragen meer of minder acceptabel zijn. Er zijn 5 thema's gevonden die vrouwen belangrijk vinden voor de acceptatie van een vervolgetraject voor vrouwen met HPV op basis van risico in het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. Deze thema's zijn: A) een gebalanceerd bevolkingsonderzoek gebaseerd op wetenschappelijk bewijs, B) de persoonlijke informatie die gevraagd wordt, C) de emotionele impact, zowel angst en geruststelling, D) communicatie en transparantie en E) autonomie en vrijheid om een keuze te maken. De resultaten van deze studie zijn inmiddels gepubliceerd [3].

Op basis van het literatuuronderzoek en de focusgroepen is een vragenlijst ontwikkeld. Het doel is om deze vragenlijst in 2022 aan te bieden aan alle vrouwen met een hrHPV-positieve uitslag. De medisch-ethische toetsingscommissie Oost Nederland heeft dit onderzoek als niet WMO-plichtig beoordeeld. Parallel hieraan is een gegevensaanvraag gedaan bij het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (gecombineerd dataverzoek en attendering op een vragenlijst). Na uitgebreide afstemming met BVO-NL en RIVM is vastgesteld dat het uitzetten van de vragenlijst niet mogelijk is via de infrastructuur van het bevolkingsonderzoek. Om de PREFER studie toch doorgang te laten vinden is aan ZonMw een voorstel gedaan voor een aangepaste wervingsstrategie (via huisartsen, gynaecologen, social media, en voor een kleine groep (n=1.000) via BVO-NL). Dit voorstel is door ZonMw goedgekeurd en per 15 december 2022 is de PREFER studie herstart.

In het afgelopen jaar heeft de inclusie en dataverzameling plaatsgevonden. Hierbij zijn er 3.120 deelnemers geïncludeerd die de vragenlijst volledig hebben ingevuld en aanvullend 153 deelnemers die de vragenlijst ver genoeg hebben ingevuld dat zij in de analyses meegenomen kunnen worden. Hierbij komen we op een totaal van 3.273 inclusies wat het gestelde aantal van 3.000 ruim overschrijdt. De social media campagne is de meest succesvolle route gebleken voor de werving, goed voor ruim 85% van de inclusie. ZonMw heeft eind december 2023 laten weten dat de inclusie voldoende is om de studie verder voort te zetten.

#### Referenties

1. Monitor Bevolkingsonderzoek Baarmoederhalskanker 2018. Gepubliceerd in 2019. Beschikbaar via: <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2019/12/20/monitor-bevolkingsonderzoek-baarmoederhalskanker-2018>
2. van der Waal D, Bekkers RLM, Dick S, Lenselink CH, Massuger LFAG, Melchers WJG, Schmeink CE, Siebers AG, Broeders MJM. Risk prediction of cervical abnormalities: The value of sociodemographic and lifestyle factors in addition to HPV status. *Prev Med.* 2020;130:105927.
3. Bas S, Sijben J, Bischoff EWMA, Bekkers RLM, de Kok IMCM, Melchers WJG, Siebers AG, van der Waal D, Broeders MJM. Acceptability of risk-based triage in cervical cancer screening: A focus group study. *PLoS One.* 2023;18(8):e0289647.

## 5.2 Kwaliteitsprotocol bij echo

*Projectleider: Ruben van Engen (LRCB)*

In 2019 heeft het RIVM aan het LRCB de opdracht gegeven om nieuwe kwaliteitseisen te maken voor de echoapparatuur, die in de prenatale screening gebruikt wordt. Onderdeel van de nieuwe kwaliteitseisen is de invoering van een kwaliteitssysteem, waarbij technische evaluaties (testen) worden uitgevoerd op alle individuele echoapparaten in de prenatale screening en waarbij elk type echoapparaat een keuring (de zogenaamde typekeuring) moet ondergaan voordat deze gebruikt mag worden in de prenatale screening.

In 2022 heeft het LRCB, in samenwerking met de MUSICA groep van het Radboudziekenhuis, een meetprotocol ontwikkelt voor zowel de technische evaluaties aan echoapparaten als voor het uitvoeren van typekeuringen. Hierbij werden de leidraad van de Nederlandse Vereniging van Klinisch Fysici en de software en kennis van de MUSICA groep als uitgangspunt genomen. Voor het fantoom is een

samenwerking aangegaan met Mirion, recent ontstaan uit de fusie van de twee grootste fantoomproducenten: CIRS en SunNuclear. Mirion heeft een nieuw echofantoom gemaakt, waarvan wij in 2023 diverse prototypen hebben geëvalueerd en waarbij onze wensen met betrekking tot de objecten en plaatsing daarvan zijn meegenomen.

In 2023 is begonnen met de uitrol van de technische evaluaties en typekeuringen volgens het nieuwe kwaliteitssysteem. Feedback uit deze evaluaties heeft geleid tot aanpassing van de programmatuur en verfijning van het meetprotocol [1].

#### Referenties

1. LRCB. Meetprotocol: Fysisch technische testen van ultrasound apparatuur, versie 1.01: april 2023. Beschikbaar via: <https://lrcb.nl/wp-content/uploads/2023/04/Meetprotocol-ultrasoundssystemen.pdf>.



## HOOFDSTUK 6 - PUBLICATIES

Hieronder staat een selectie van wetenschappelijke publicaties uit 2022 en 2023 die betrekking hebben op de bevolkingsonderzoeken, uitgevoerd zijn door Nederlandse onderzoekers en waarbij medewerkers van het LRCB betrokken zijn geweest (vetgedrukte namen).

### 2023

- Appelman L, Siebers CCN, Appelman PTM, Go HLS, **Broeders MJM**, van Oirsouw MCJ, Bult P, Mann RM. US and Digital Breast Tomosynthesis in Women with Focal Breast Complaints: Results of the Breast US Trial (BUST). *Radiology*. 2023 May;307(4):e220361.
- Balta C, Reiser I, **Broeders MJM**, Veldkamp WJH, **van Engen RE**, **Sechopoulos I**. Lesion detection in digital breast tomosynthesis: human reader experiments indicate no benefit from the integration of information from multiple planes. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2023 Feb;10(Suppl 1):S11915.
- Bas S, Sijben J, Bischoff EWMA, Bekkers RLM, de Kok IMCM, Melchers WJG, Siebers AG, **van der Waal D**, **Broeders MJM**. Acceptability of risk-based triage in cervical cancer screening: A focus group study. *PLoS One*. 2023 Aug 16;18(8):e0289647.
- de Munck L, Eijkelboom AH, Otten JDM, **Broeders MJM**, Siesling S. Method of primary breast cancer detection and the disease-free interval, adjusting for lead time. *J Natl Cancer Inst*. 2023 Nov 3:djad230.
- De Troeyer K, Silversmit G, Roskamp M, Truyen I, Van Herck K, Goossens MM, Martens P, Kellen E, Hendrickx E, Rummens E, De Smet F, **Broeders M**, Verdoodt F, De Schutter H. The effect of the Flemish breast cancer screening program on breast cancer-specific mortality: A case-referent study. *Cancer Epidemiol*. 2023 Feb;82:102320.
- Eijkelboom AH, de Munck L, Larsen M, Bijlsma MJ, Tjan-Heijnen VCG, van Gils CH, **Broeders MJM**, Nygård JF, Lobbes MBI, Helsper CW, **Pijnappel RM**, Strobbe LJA, Wesseling J, Hofvind S, Siesling S; NABON-COVID-19 Consortium & The COVID and Cancer Care-NL Consortium. Impact of the COVID-19 pandemic on breast cancer incidence and tumor stage in the Netherlands and Norway: A population-based study. *Cancer Epidemiol*. 2023 Dec;87:102481.
- Eijkelboom AH, de Munck L, Menke-van der Houven van Oordt CW, **Broeders MJM**, van den Bongard DHJG, Strobbe LJA, Mureau MAM, Lobbes MBI, Westenend PJ, Koppert LB, Jager A, Siemerink EJM, Wesseling J, Verkooijen HM, Vrancken Peeters MTFD, Smidt ML, Tjan-Heijnen VCG, Siesling S; NABON-COVID-19 Consortium; COVID and Cancer Care-NL Consortium. Changes in breast cancer treatment during the COVID-19 pandemic: a Dutch population-based study. *Breast Cancer Res Treat*. 2023 Jan;197(1):161-175.
- Faller J, Amanova N, **van Engen R**, Martin J, Elster C. About the generalizability of deep learning based image quality assessment in mammography. *Mach. Learn.: Sci. Technol*. 2023;4:045001.
- **Geertse TD**, **van der Waal D**, Vreuls W, Tetteroo E, Duijm LEM, **Pijnappel RM**, **Broeders MJM**. The dilemma of recalling well-circumscribed masses in a screening population: A narrative literature review and exploration of Dutch screening practice. *Breast*. 2023 Jun;69:431-440.
- Gommers JJJ, Abbey CK, Strand F, Taylor-Phillips S, Jenkinson DJ, Larsen M, Hofvind S, **Sechopoulos I**, **Broeders MJM**. Optimizing the Pairs of Radiologists That Double Read Screening Mammograms. *Radiology*. 2023 Oct;309(1):e222691.

- Goossens MM, Kellen E, **Broeders MJM**, Vandemaele E, Jacobs B, Martens P. The effect of a pre-scheduled appointment on attendance in a population-based mammography screening programme. *Eur J Public Health*. 2023 Dec 9;33(6):1122-1127.
- Kregting LM, van Ravesteijn NT, Chootipongchaivat S, Heijnsdijk EAM, Otten JDM, **Broeders MJM**, de Koning HJ. Cumulative risks of false positive recall and screen-detected breast cancer after multiple screening examinations. *Int J Cancer*. 2023 Jul 15;153(2):312-319.
- Lutomski JE, Rainey L, de Jong M, Manders P, **Broeders MJM**. Expanding the boundaries of previously obtained informed consent in research: Views from participants in the Personalised Risk-based Mammascreeing study. *Health Expect*. 2023 Jun;26(3):1308-1317.
- Mann RM, **Sechopoulos I**. Risk Prediction in Mammography: Detecting Cancers before They Become Clinically Apparent. *Radiology*. 2023 Jun;307(5):e231137.
- Michalopoulou E, Clauser P, Gilbert FJ, **Pijnappel RM**, Mann RM, Baltzer PAT, Chen Y, Fallenberg EM. A survey by the European Society of Breast Imaging on radiologists' preferences regarding quality assurance measures of image interpretation in screening and diagnostic mammography. *Eur Radiol*. 2023 Nov;33(11):8103-8111.
- Milman RJ, McCollough CH, **Sechopoulos I**. Radiation safety: minimise risks by properly positioning patients, equipment, and operators. *BMJ*. 2023 Jun 29;381:p1472.
- Otten JDM, Verbeek ALM, **Broeders MJM**. Long-term cause of death patterns and mode of breast cancer detection in The Netherlands, 2004-2019. *J Med Screen*. 2023 Dec;30(4):217-219.
- Pinto MC, Mauter F, Michielsen K, Biniazan R, Kappler S, **Sechopoulos I**. A deep learning approach to estimate x-ray scatter in digital breast tomosynthesis: From phantom models to clinical applications. *Med Phys*. 2023 Aug;50(8):4744-4757.
- Pinto MC, Michielsen K, Biniazan R, Kappler S, **Sechopoulos I**. Generative compressed breast shape model for digital mammography and digital breast tomosynthesis. *Med Phys*. 2023 May;50(5):2928-2938.
- Portnow LH, Choridah L, Kardinah K, Handarini T, **Pijnappel R**, Bluekens AMJ, Duijm LEM, Schoub PK, Smilg PS, Malek L, Leung JWT, Raza S. International Interobserver Variability of Breast Density Assessment. *J Am Coll Radiol*. 2023 Jul;20(7):671-684.
- **Sechopoulos I**, Dance DR, Boone JM, Bosmans HT, Caballo M, Diaz O, **van Engen R**, Fedon C, Glick SJ, Hernandez AM, Hill ML, Hulme KW, Longo R, Rabin C, Sanderink WBG, Seibert JA. Joint AAPM Task Group 282/EFOMP Working Group Report: Breast dosimetry for standard and contrast-enhanced mammography and breast tomosynthesis. *Med Phys*. 2023 Nov 29. doi: 10.1002/mp.16842. Epub ahead of print.
- Sijben J, Peters Y, Bas S, Siersema P, Rainey L, **Broeders M**. Dutch individuals' views of screening for oesophageal cancer: a focus group study. *BMJ Open Gastroenterol*. 2023 May;10(1):e001136.
- Sijben J, Peters Y, Rainey L, Gashi M, **Broeders MJM**, Siersema PD. Professionals' views on the justification for esophageal adenocarcinoma screening: A systematic literature search and qualitative analysis. *Prev Med Rep*. 2023 May 26;34:102264.
- Sijben J, Rainey L, Peters Y, Fitzgerald RC, Wani S, Kolb JM, **Broeders MJM**, Siersema PD. Dutch, UK and US professionals' perceptions of screening for Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: a concept mapping study. *BMC Cancer*. 2023 Nov 14;23(1):1111.
- Verboom SD, Caballo M, Peters J, Gommers J, van den Oever D, **Broeders MJM**, Teuwen J, **Sechopoulos I**. Deep learning-based breast region segmentation in raw and processed digital

mammograms: generalization across views and vendors. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2024 Jan;11(1):014001.

- Verburg E, van Gils CH, van der Velden BHM, Bakker MF, **Pijnappel RM**, Veldhuis WB, Gilhuijs KGA. Validation of Combined Deep Learning Triaging and Computer-Aided Diagnosis in 2901 Breast MRI Examinations From the Second Screening Round of the Dense Tissue and Early Breast Neoplasm Screening Trial. *Invest Radiol*. 2023 Apr 1;58(4):293-298.
- Wang H, van der Velden BHM, Verburg E, Bakker MF, **Pijnappel RM**, Veldhuis WB, van Gils CH, Gilhuijs KGA. Assessing Quantitative Parenchymal Features at Baseline Dynamic Contrast-enhanced MRI and Cancer Occurrence in Women with Extremely Dense Breasts. *Radiology*. 2023 Aug;308(2):e222841.
- Wielema M, Sijens PE, **Pijnappel RM**, De Bock GH, Zorgdrager M, Kok MGJ, Rainer E, Varga R, Clauser P, Oudkerk M, Dorrius MD, Baltzer PAT. Image quality of DWI at breast MRI depends on the amount of fibroglandular tissue: implications for unenhanced screening. *Eur Radiol*. 2023 Nov 27. doi: 10.1007/s00330-023-10321-y. Epub ahead of print.

## 2022

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

- Schreuder A, Jacobs C, Lessmann N, **Broeders MJM**, Silva M, Išgum I, de Jong PA, van den Heuvel MM, Sverzellati N, Prokop M, Pastorino U, Schaefer-Prokop CM, van Ginneken B. Scan-based competing death risk model for re-evaluating lung cancer computed tomography screening eligibility. *Eur Respir J*. 2022 May 12;59(5):2101613.
- **Sechopoulos I**, Abbey CK, **van der Waal D**, **Geertse T**, Tetteroo E, **Pijnappel RM**, **Broeders MJM**. Evaluation of reader performance during interpretation of breast cancer screening: the Recall and detection Of breast Cancer in Screening (ROCS) trial study design. *Eur Radiol*. 2022 Nov;32(11):7463-7469.
- Sijben J, Peters Y, van der Velden K, Rainey L, Siersema PD, **Broeders MJM**. Public acceptance and uptake of oesophageal adenocarcinoma screening strategies: A mixed-methods systematic review. *EClinicalMedicine*. 2022 Apr 4;46:101367.
- Verburg E, van Gils CH, van der Velden BHM, Bakker MF, **Pijnappel RM**, Veldhuis WB, Gilhuijs KGA. Deep Learning for Automated Triaging of 4581 Breast MRI Examinations from the DENSE Trial. *Radiology*. 2022 Jan;302(1):29-36.
- Wanders AJT, Mees W, Bun PAM, Janssen N, Rodríguez-Ruiz A, Dalmış MU, Karssemeijer N, van Gils CH, **Sechopoulos I**, Mann RM, van Rooden CJ. Interval Cancer Detection Using a Neural Network and Breast Density in Women with Negative Screening Mammograms. *Radiology*. 2022 May;303(2):269-275.