

# ANNUAL SCIENCE REPORT 2024

Een rapport in opdracht van het RIVM

*Januari 2025*

## 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>5</b>
3.1 Screenen op maat (PRISMA)	5
3.2 Verwijzen op maat (IMAGINE)	7
3.3 Digitale optimalisatiestudie (ROCS)	9
3.4 Leesvolume	10
3.5 Tomosynthese (STREAM)	11
3.6 Screenen met verkorte MRI en contrast mammografie (DENSE-2)	13
3.7 Gebruik van de PVW-verwijs-grafiek bij visitaties	13
<b>HOOFDSTUK 4 - OPTIMALISEREN SCREENINGSTEST</b>	<b>15</b>
4.1 Kunstmatige intelligentie en wiskundige modellen voor beeldkwaliteit	15
4.2 Evaluatie van kunstmatige intelligentie programmatuur (MAIBAI)	16
4.3 Kwaliteitsprotocol bij mammografie en tomosynthese	17
4.4 Kwaliteitsprotocol bij contrastmammografie	17
4.5 Dosimetrie	18
4.6 Het SmartCurve compressiesysteem	18
4.7 Optimale samenwerking tussen radioloog en AI voor het beoordelen van screeningsmammogrammen (aiREAD)	19
<b>HOOFDSTUK 5 - OPTIMALISEREN ANDERE BEVOLKINGSONDERZOEKEN</b>	<b>23</b>
5.1 Triage op maat in het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker (PREFER)	23
5.2 Kwaliteitsprotocol bij echo	25
<b>HOOFDSTUK 6 - PUBLICATIES</b>	<b>26</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 dat (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 2023 of 2024.

## HOOFDSTUK 2 - BEVOLKINGSONDERZOEK BORSTKANKER IN DE MEDIA

Ook in 2024 kwam het onderwerp ‘aanvullende screening bij dicht borstweefsel’ regelmatig in het nieuws. In het voorjaar verscheen op RTV Utrecht het nieuws dat het UMC Utrecht een positief advies had gekregen van de Gezondheidsraad om te starten met een nieuw onderzoek bij vrouwen met dicht borstweefsel in het bevolkingsonderzoek borstkanker, genaamd DENSE-2 [1]. Dit onderzoek richt zich op de effectiviteit van twee aanvullende technieken: verkorte MRI en contrastmammografie.

In september publiceerde de Volkskrant een verdiepend artikel over het besluit om aanvullende MRI-screening, op basis van de oorspronkelijke DENSE-studie, voorlopig niet landelijk in te voeren [2]. Dit besluit zorgde voor veel discussie en werd door verschillende media opgepikt. In een reactie op het artikel herhaalde de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR) haar pleidooi voor een snelle invoering van aanvullende MRI-screening [3, 4]. Volgens de NVvR kunnen er nu al levens worden gered door deze techniek te gebruiken, terwijl het wachten op uitkomsten van andere technieken, zoals verkorte MRI en contrastmammografie, nog jaren zal duren.

In november stond het onderwerp opnieuw in de schijnwerpers toen een petitie met meer dan 60.000 handtekeningen werd aangeboden aan de Tweede Kamer en staatssecretaris Karremans van Preventie [5]. De petitie van Borstkankervereniging Nederland vroeg om structurele veranderingen in het bevolkingsonderzoek, waaronder het informeren van vrouwen over hun borstweefseldichtheid en het bieden van aanvullende screening bij dicht borstweefsel [6]. Tijdens een debat in de Tweede Kamer gaf staatssecretaris Karremans aan de urgentie van het probleem te begrijpen. Hij beloofde om in overleg te treden met relevante partijen om te onderzoeken hoe aanvullende screening structureel ingevoerd kan worden.

Het rapport van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ), dat in juli werd gepubliceerd, zorgde ook voor aandacht in de media [7, 8]. De IGJ constateerde dat de kwaliteit van het bevolkingsonderzoek borstkanker momenteel voldoende is, maar dat er risico's bestaan. Hoge werkdruk onder screeningsmedewerkers vormt een bedreiging voor de continuïteit van het bevolkingsonderzoek. Het rapport riep ook op tot meer inspanningen om deelname aan borstkankerscreening te stimuleren, met name onder moeilijk bereikbare doelgroepen. Een ander punt van kritiek was de gebrekkige terugkoppeling van informatie na doorverwijzing, waarbij ziekenhuizen vaak nalaten om resultaten terug te koppelen naar het bevolkingsonderzoek.

In het najaar werd er veel aandacht besteed aan de aanhoudende problemen met het verlengde screeningsinterval. De NOS berichtte dat het gemiddelde interval tussen uitnodigingen nog steeds 29 maanden bedraagt, terwijl het streven 24 maanden is [9]. Dit verlengde interval leidt volgens schattingen tot tientallen extra sterfgevallen per jaar. RTV Noord voegde hieraan toe dat de regio Noord het minst getroffen is door de vertragingen, maar dat het probleem landelijk blijft bestaan [10].

In oktober berichtte EenVandaag over de inzet van kunstmatige intelligentie (AI) bij het beoordelen van mammogrammen [11]. Uit onderzoek blijkt dat AI tumoren eerder en vaker detecteert dan radiologen. Dit verhoogt niet alleen de overlevingskansen van patiënten, maar verkleint ook de kans op intensieve behandelingen. Deskundigen verwachten dat AI een steeds grotere rol zal spelen in

screeningsprocessen en daarmee de werkdruk van radiologen kan verlichten. Ook in het nieuw verschenen Gezondheidsraadrapport werd aangegeven dat de kwaliteit van het bevolkingsonderzoek mogelijk aanzienlijk verbeterd kan worden door AI, naast risicostratificatie en nieuwe beeldvormende technieken zoals tomosynthese, mits nu voorbereidingen worden getroffen voor grootschalige implementatie [12]. Hoewel de Gezondheidsraad op dit moment geen mogelijkheden ziet om het bevolkingsonderzoek verder te verbeteren binnen de huidige screeningscapaciteit, wordt verwacht dat deze technologische innovaties in de toekomst een belangrijke rol zullen spelen in het verhogen van de effectiviteit van de borstkankerscreening.

In 2024 verschenen er ook meerdere Kamerbrieven over het bevolkingsonderzoek borstkanker. Na het verschijnen van het Gezondheidsraadrapport over 'Verbetermogelijkheden in het bevolkingsonderzoek borstkanker', werd de Tweede Kamer hierover geïnformeerd in een Kamerbrief van minister Dijkstra [13]. In september 2024 ging staatssecretaris Karremans nog verder in op de afwegingen van de Gezondheidsraad met betrekking tot vrouwen met zeer dicht borstweefsel in het bevolkingsonderzoek borstkanker [14]. Het delen van informatie over borstdichtheid wordt als onverantwoord beschouwd, gezien het risico op onnodige ongerustheid zonder handelingsopties. In de brief werd verder verwezen naar de studie die gestart is met verkorte MRI en contrastmammografie (DENSE-2). In Kamerbrieven in november werd ook nog gereageerd op het onderwerp 'vrouwen met dicht borstweefsel' [15, 16].

Tot slot werd er in november wederom een Kamerbrief opgesteld over de ontwikkelingen in de bevolkingsonderzoeken naar kanker [17]. Er was ook hier volop aandacht voor het verbeteren van het bevolkingsonderzoek borstkanker, onder andere door het inzetten van AI voor efficiëntere beoordeling van mammogrammen en werkdrukverlaging voor radiologen. Verder werd er stilgestaan bij het verlengde uitnodigingsinterval, dat zich nu lijkt te stabiliseren rond de 28 maanden. De mogelijkheden om het interval omlaag te brengen zijn allemaal reeds ingezet. Uiteraard kwam ook in deze Kamerbrief het onderwerp 'vrouwen met dicht borstweefsel' terug. Met betrekking tot het onderwerp 'pijn bij mammografie' werd genoemd dat dit opgenomen was in de oproeptekst van het deelprogramma Vroege Opsporing van ZonMw. Er zijn echter geen nieuwe onderzoeksvoorstellen op dit onderwerp ingediend. Verder kwam het rapport van de IGJ nog aan bod. De staatssecretaris gaf aan dat Bevolkingsonderzoek Nederland al verbeteringen heeft doorgevoerd en werkt aan een verbeterplan. De IGJ heeft het belang van het toekomstbestendig maken van het bevolkingsonderzoek benadrukt, wat ook meegenomen wordt in de gesprekken met relevante stakeholders.

### Referenties

1. RTV Utrecht. (2024, 29 mei). Positief advies voor UMC Utrecht: uitbreiding bevolkingsonderzoek naar borstkanker stap dichterbij. Geraadpleegd op 23 januari 2025, via [RTV Utrecht](#).
2. Volkskrant. (2024, 28 september). Wat vrouwen niet mogen weten over hun eigen borsten. Geraadpleegd op 23 januari 2025, via [Volkskrant](#).
3. NOS. (2024, 30 september). Radiologen: Nu al MRI bij dicht borstklierweefsel redt levens. Geraadpleegd op 23 januari 2025, via [NOS](#).
4. Nederlandse Vereniging voor Radiologie. (2024). MRI-screening bij vrouwen met dicht borstklierweefsel. Geraadpleegd op 23 januari 2025, via [Radiologen.nl](#).
5. NOS. (2024, 21 november). Staatssecretaris: Ik zie urgentie van probleem dicht borstklierweefsel. Geraadpleegd op 23 januari 2025, via [NOS](#).

6. RTL Nieuws. (2024, 4 oktober). Hoe weet ik mijn borstdichtheid?. Geraadpleegd op 23 januari 2025, via [RTL Nieuws](#).
7. NU.nl. (2024, 16 juli). Gezondheidsinspectie eist verbeteringen bij bevolkingsonderzoek borstkanker. Geraadpleegd op 23 januari 2025, via [NU.nl](#).
8. NOS. (2024, 16 juli). Borstkankeronderzoek staat onder druk, stelt inspectie. Geraadpleegd op 23 januari 2025, via [NOS](#).
9. NOS. (2024, 7 november). Vertraging borstkankeronderzoek houdt aan: tientallen extra sterfgevallen. Geraadpleegd op 23 januari 2025, via [NOS](#).
10. RTV Noord. (2024, 7 november). Noorden heeft minste vertraging in bevolkingsonderzoek borstkanker. Geraadpleegd op 23 januari 2025, via [RTV Noord](#).
11. EenVandaag. (2024, 21 oktober). AI is beter dan de radioloog: hoe kunstmatige intelligentie eerder kanker opspoot. Geraadpleegd op 23 januari 2025, via [EenVandaag](#).
12. Gezondheidsraad. (2024). Verbeter-mogelijkheden voor het bevolkingsonderzoek borstkanker. Geraadpleegd op 23 januari 2025, via [Gezondheidsraad](#).
13. Rijksoverheid. (2024, 12 juni). Kamerbrief over reactie op GR-advies over verbeter-mogelijkheden in het bevolkingsonderzoek borstkanker. Geraadpleegd op 23 januari 2025, via [Rijksoverheid](#).
14. Rijksoverheid. (2024, 6 september). Kamerbrief over reactie n.a.v. GR-advies verbeter-mogelijkheden voor het bevolkingsonderzoek borstkanker. Geraadpleegd op 23 januari 2025, via [Rijksoverheid](#).
15. Rijksoverheid. (2024, 6 november). Kamerbrief over het inlichten van vrouwen na het bevolkingsonderzoek borstkanker. Geraadpleegd op 23 januari 2025, via [Rijksoverheid](#).
16. Rijksoverheid. (2024, 19 november). Kamerbrief over SO-inbreng: reactie op verzoek commissie n.a.v. GR-advies verbeter-mogelijkheden voor het bevolkingsonderzoek borstkanker. Geraadpleegd op 23 januari 2025, via [Rijksoverheid](#).
17. Rijksoverheid. (2024, 7 november). Kamerbrief over ontwikkelingen in de bevolkingsonderzoeken naar kanker 2024. Geraadpleegd op 23 januari 2025, via [Rijksoverheid](#).

## 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 daarop de dichtheid van het borstweefsel of andere kenmerken 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 zijn 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. 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: vijf in de regio Zuid-West, acht in de regio Noord, vier in de regio Oost en drie 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 en 2023 heeft een koppeling plaatsgevonden met de kankerregistratie om de vrouwen met borstkanker in het PRISMA-cohort te identificeren. Na de eerste koppeling zijn borstkankerpatiënten die niet in gelegenheid waren om bloed af te staan, 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 risicopredictiemodellen 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 BOADICEA-model lijkt de prestatie van het model in de Nederlandse borstkankerscreening populatie enigszins te verbeteren. Al deze analyses worden nu herhaald op basis van de tweede koppeling met de kankerregistratie. Dit betekent dat de analyses gebaseerd zijn op meer borstkankerpatiënten en een langere follow-up tijd. Mogelijk kunnen de bestaande modellen ook verder



verbeterd worden door andere factoren uit de PRISMA-vragenlijst toe te voegen. Echter, nog meer wordt verwacht van modellen die met kunstmatige intelligentie de röntgenfoto's analyseren. Ook deze modellen zullen getest worden op de PRISMA-data. Het idee is om PRISMA te gebruiken als een extern validatiecohort voor deze AI-modellen. 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]. In 2024 zijn presentaties gegeven over gepersonaliseerde screening bij het 'The Future of Medical Imaging and Radiotherapy' (FMIR)-congres en het HEBON-congres [3, 4]. Verder is met financiering van KWF een project afgerond om met de PRISMA-data een infrastructuur op te zetten voor validatie van biomarkers die de aanwezigheid van of het risico op borstkanker kunnen voorspellen. Dit heeft er onder andere toe geleid dat de PRISMA-data nu zichtbaar is in de Nationale Gezondheidsdatacatalogus en er een gestandaardiseerde route is voor externe onderzoekers om beperkte toegang tot de data aan te vragen. Dit is in 2024 gepresenteerd op de jaarlijkse HealthRI Conference.

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 [5]. 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 [6-12].

#### Referenties

1. ZonMw. (2023, oktober). Bevolkingsonderzoek borstkanker moet maatwerk worden. ZonMw. Geraadpleegd op 23 januari 2025, via [ZonMw](https://www.zonmw.nl).
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. Broeders M. Screening-op-maat; De toekomst van Borstkankerscreening. The Future of Medical Imaging and Radiotherapy (FMIR) congres, 5 juni 2024.
4. Broeders M. Bridging the gap: risk-based screening for breast cancer in the population. Hebon congres, 14 november 2024.
5. Gil Quessep E, van der Waal D, Peters J, Delalogue S, van Gils C, de Koning HJ, Broeders M, van Ravesteyn N. Subgroups varying in risk and density highlight the potential for stratified breast cancer screening. *Eur J Cancer*. 2025 Jan 4;217:115220.
6. 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.

7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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 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 op basis van de afwijkingen op het screeningsmammogram nog niet goed worden vastgesteld of er sprake is van een agressieve of milde vorm van borstkanker. Dit betekent dat alle vrouwen bij wie 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 bij 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 bij 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 zijn 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 [4], 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 [5]. 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. Op 4 september 2024 heeft Jim Peters zijn proefschrift over het IMAGINE-project met succes verdedigd.

#### 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.
4. Moriakov N, Peters J, Mann R, Karssemeijer N, van Dijck J, Broeders M, Teuwen J. Improving lesion volume measurements on digital mammograms. *Med Image Anal.* 2024 Oct;97:103269.
5. Peters J, Van Leeuwen M, Moriakov N, Van Dijck JAAM, Mann RM, Teuwen J, Lips E, Van den Belt-Dusebout A, Wesseling J, Penning de Vries B, Verboom S, Karssemeijer N, Elias S, Broeders MJM. Development of radiomics-based models on mammograms with mass lesions to predict

prognostically relevant characteristics of invasive breast cancer in a screening cohort. *British Journal of Cancer*. 2025 (accepted for publication).

### 3.3 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 2,4% nog steeds een 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 discussie 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, gebaseerd op 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 zijn 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, bij 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. Het protocol van ROCS is gepubliceerd in *European Radiology* [2].

De follow-up gegevens van de screeningsonderzoeken zijn in 2024 geleverd door BVO NL. Door de coronapandemie is een langere follow-upperiode aangehouden om rekening te houden met het verlengde screeningsinterval. De data is inmiddels gecleand en de analyses zijn gestart. De eerste resultaten laten zien dat de radiologen goed presteren met een laag verwijscijfer, maar eerste screeningsonderzoeken leiden tot aanzienlijk meer fout-positieven dan vervolgonderzoeken. Het lijkt er

ook op dat met het verhogen van het verwijscijfer er weinig extra kanker gedetecteerd zou worden, terwijl een lager verwijscijfer het aantal gedetecteerde tumoren sterk kan verminderen.

#### 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. 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.

### 3.4 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 staat ingeschreven in het Kwaliteitsregister van het LRCB. Om geregistreerd te kunnen blijven, moeten radiologen onder andere voldoen aan de eis om ten minste 3000 screeningsonderzoeken per jaar te beoordelen.

Voor screeningsradiologen in Nederland is het doorgaans geen probleem om meer dan deze minimaal vereiste hoeveelheid onderzoeken te beoordelen. Uit visitaties uitgevoerd door het LRCB 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 4000 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. Het LRCB heeft de data inmiddels ontvangen en zal in 2025 starten met de analyses.

#### Referenties

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

### 3.5 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 van 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 [2].

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 6 van de 71 screeningseenheden?

De studie naar tomosynthese, de STREAM-studie, wordt gefinancierd door ZonMw, KWF en diverse cofinanciers en is op 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. Het protocol van STREAM is gepubliceerd in *European Radiology* [3].

Na intensieve voorbereidingen in de zes deelnemende screeningseenheden zijn de eerste deelnemers half juli 2023 geïncludeerd. Onverwachte problemen met het lezen van de tomosynthesebeelden maakten het eind augustus noodzakelijk om de studie tijdelijk stil te leggen. Vanaf eind september is de studie hervat. In mei 2024 is de inclusie voor de eerste ronde afgesloten met een totaal van 18,225 deelnemers. De ervaringen van de cliënten met tomosynthese zijn positief en 98% geeft aan opnieuw deel te willen nemen in de tweede ronde van STREAM. Voor de radiologen en laboranten is de lange laadtijd van de tomosynthesebeelden problematisch, waardoor zij minder enthousiast zijn. BVO NL zal in samenwerking met de leveranciers een plan van aanpak maken om daar zoveel mogelijk verbetering in aan te brengen. De tweede ronde start naar verwachting in de tweede helft van 2025. Er zijn nog geen screeningsuitkomsten bekend van de eerste ronde, met uitzondering van het verwijscijfer. Dit ligt met 2,68% iets hoger dan het verwijscijfer met digitale mammografie van 2,40% (monitor 2023). De ervaringen van de eerste ronde worden in 2025 bij de ECR gepresenteerd [4].

De tomosynthesebeelden van de STREAM-deelnemers zijn aangeleverd bij het Radboudumc. Daar worden nu voorbereidingen getroffen om alle beelden te laten beoordelen door de AI-algoritmen van een aantal vendors. Tegelijkertijd worden op basis van de eerste ronde beeldensets samengesteld voor de leesstudies. De leesstudies vinden plaats op het LRCB en vormen de basis voor het bepalen van de optimale leesstrategie.

#### 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.
2. Libesman S, Li T, Marinovich ML, Seidler AL, Tagliafico AS, Houssami N. Interval breast cancer rates for tomosynthesis vs mammography population screening: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Radiol*. 2024 Oct 3. doi: 10.1007/s00330-024-11085-9. Epub ahead of print.
3. Kregting L, van den Oever D, Pennings L, Pijnappel R, van Ravesteyn N, Verschuur E, van Oirsouw M, Dunning L, 't Mannetje H, van Engen R, Bluekens A, Smid-Geirnaerd M, van Landsveld-Verhoeven C, Houssami N, Sechopoulos I, Broeders M. The Screening Tomosynthesis Trial with Advanced Reader Methods (STREAM): design and rationale of a population-based breast cancer screening trial. *Eur Radiol*. 2025 Jan 9. doi: 10.1007/s00330-024-11324-z. Epub ahead of print.
4. Kregting L, Heijnen E, van den Oever L, et al. Acceptability of tomosynthesis in breast cancer screening to participants and screening professionals in the Netherlands. ECR abstract 2025.

### 3.6 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 onderzoeksvorstel 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. Op basis van een positief advies van de Gezondheidsraad is een vergunning voor de DENSE-2-trial afgegeven per 1 juli 2024. Vrouwen die in aanmerking komen voor DENSE-2 krijgen een uitnodiging van BVO NL. In oktober 2024 zijn de eerste deelnemers aan de DENSE-2 trial geïncludeerd. In totaal werken 15 ziekenhuizen in Nederland mee aan deze trial.

### 3.7 Gebruik van de PVW-verwijs-grafiek bij visitaties

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

Het LRCB voert in opdracht van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) een aantal taken uit binnen het bevolkingsonderzoek borstkanker, waaronder de medisch-inhoudelijke visitaties van de beoordelingseenheden (BE's). Het doel van deze visitaties is dat een extern, onafhankelijk visitatieteam, op grond van aangeleverde gegevens en mammografische beelden, zich een beeld vormt van de kwaliteit van de professionals en de apparatuur, en daarbij feedback en aanbevelingen geeft tot verbetering. Het leereffect van de visitatie is hierbij van groot belang.

Als onderdeel van deze visitaties levert Bevolkingsonderzoek Nederland gegevens aan het LRCB over kwaliteitsindicatoren van de gevisiteerde BE's, zoals het verwijscijfer, detectiecijfer en de positief voorspellende waarde (PVW). Deze indicatoren worden bij voorkeur gecombineerd gemonitord, omdat ze onderling samenhangen. In 2001 introduceerden Blanks en collega's een grafiek met het verwijscijfer op de X-as, de PVW op de y-as en het detectiecijfer als 'isobaren' weergegeven [1]. Een aantal jaren geleden is het LRCB deze zogenaamde Blanks-curve (of PVW-verwijs-grafiek) bij de visitaties gaan gebruiken als hulpmiddel om screeningsresultaten te visualiseren en verbeterpunten te identificeren. Om het gebruik van deze Blanks-curve bij de visitaties te evalueren is een retrospectief onderzoek uitgevoerd.

Deze studie werd uitgevoerd met een dataset verzameld vanuit de visitaties, met de verwijscijfers, detectiecijfers en PVW's van 2010 tot en met 2019 van 12 BE's. Voor zowel de eerste



screeningsonderzoeken als de vervolgscreeningsonderzoeken werden aparte Blanks-curves gemaakt. Deze werden opgesteld voor elk afzonderlijk jaar binnen de studieperiode en voor elke individuele BE over de 10-jaarsperiode. Met de Blanks-curves voor de afzonderlijke jaren kon geëvalueerd worden hoe de BE's ten opzichte van elkaar presteerden. In de Blanks-curves van de afzonderlijke BE's, werden ook de visitatiedatum en aanbevelingen naar aanleiding van die visitatie aangegeven. Hiermee konden de prestatieveranderingen na visitaties geëvalueerd worden. Op deze manier kon gekeken worden naar het screeningsgedrag van elke BE.

De Blanks-curves lieten aanzienlijke variatie zien in de individuele BE-prestaties over de 10-jaarsperiode, met PVW's variërend van 4,9-23,7% voor eerste screeningsonderzoeken en 21,2-54,3% voor vervolgscreeningsonderzoeken. Streefwaarden werden minder vaak gehaald voor eerste screeningsonderzoeken (2010: 0 BE's; 2019: 5 BE's) dan voor vervolgscreeningsonderzoeken (2010: 8 BE's; 2019: 10 BE's), wat resulteerde in meer aanbevelingen met betrekking tot de eerste screeningsonderzoeken (24 versus 13 aanbevelingen). Alle aanbevelingen waren gericht op het bijstellen van het verwijscijfer. Het verwijscijfer veranderde in het jaar na de visitatie vaak in de aanbevolen richting, hoewel niet altijd voldoende om aan de streefwaarden te voldoen.

De studie heeft laten zien dat de Blanks-curve een geschikt instrument is voor het monitoren van de kwaliteitsindicatoren van BE's binnen de borstkankerscreening. De Blanks-curve geeft inzicht in de onderlinge relatie tussen het verwijscijfer, detectiecijfer en PVW en helpt het visitatieteam bij het identificeren van verbeterpunten. Voor de screeningsradiologen lijkt feedback op basis van alleen de Blanks-curve (op groepsniveau) niet altijd voldoende om de verbeterpunten te kunnen bereiken. Om radiologen beter te ondersteunen, zou deze feedback op groepsniveau gecombineerd kunnen worden met feedback over de individuele prestaties. Daarnaast zouden specifieke actieplannen voor verbetering kunnen worden verstrekt en zou de feedback op een duidelijkere en intuïtievare manier kunnen worden gepresenteerd. Het manuscript over de resultaten van de studie wordt binnenkort ingediend voor publicatie.

#### Referenties

1. Blanks RG, Moss SM, Wallis MG. Monitoring and evaluating the UK National Health Service Breast Screening Programme: evaluating the variation in radiological performance between individual programmes using PPV-referral diagrams. *J Med Screen*. 2001;8(1):24-8.

## 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, die in 2020 gestart is. 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.

In dit project worden wiskundige modellen voor de beeldvormende keten en de menselijke waarnemer (model observers) ontwikkeld en geëvalueerd. Dit gebeurt in samenwerking met de AXTI-groep van het Radboudumc en de beeldkwaliteitgroep van PTB in Braunschweig, Duitsland. 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 fantoombeelden gesimuleerd kunnen worden van meerdere typen mammografen. Hierbij wordt van AI-technieken gebruikgemaakt [1].

Daarnaast worden er door PTB, in samenwerking met het LRCB, methoden ontwikkeld om ruis en contrast (fysische parameters) in klinische beelden te kunnen kwantificeren door toepassing van speciale statistische technieken ('order statistics'). Een artikel waarin beschreven wordt hoe enkele fysische parameters uit klinische beelden bepaald kunnen worden, is gepubliceerd [2]. Verdere uitwerking en validatie worden momenteel uitgevoerd.

Er is ook samengewerkt met de groep 'Data-analyse en meetonzekerheid' van PTB om een op kunstmatige 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. Mauter F, Pinto M, Reginatto M, van Engen R, Anton M, Sechopoulos I. System specific simulation of mammography 'for processing' images. Proceedings VITM 2024.
2. Anton M, Reginatto M, Schopphoven S, Abou Jaoude C, Mäder U, Fiebich M, Mauter F, Sechopoulos I, van Engen R. A nonparametric measure of contrast in X-ray images. Phys Med Biol. 2024;69(15):155013.
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(4):045001.

## 4.2 Evaluatie van kunstmatige intelligentie programmatuur (MAIBAI)

*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-intelligentieprogrammatuur 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.

Bij dit onderzoek zal gebruikgemaakt worden van de OPTIMAM-database met ruim 600.000 geannoteerde mammogrammen. In 2024 is de variabiliteit van de beeldbewerking van de diverse merken mammografiesystemen in de Engelse borstkankerscreening onderzocht. Dit met het oog op verschillen in uiterlijk en perceptie, die van invloed kunnen zijn op de resultaten van AI-software. Hieruit bleek dat er een grote variatie in beeldbewerking bestaat tussen de verschillende merken, maar ook binnen een merk. De resultaten zijn in een conference proceeding gepubliceerd [2].

Daarnaast is een report opgeleverd, een deliverable van MAIBAI, waarin uitgewerkt is welke groepen en subgroepen patiënt-/cliëntbeelden in een beeldenset aanwezig moeten zijn om AI-software in de mammografie goed te kunnen evalueren. Een artikel hierover is in conceptvorm gereed. Om voldoende beelden in alle subgroepen voor een AI software evaluatie te hebben, kan het noodzakelijk zijn om extra data te genereren uit een bestaande dataset. Voor het maken van deze (gedeeltelijk) synthetische mammogrammen is met National Physical Laboratory (NPL), het Engelse nationale metrologie instituut en het Istituto Nazionale di Ricerca Metrologica (IMRIN), het Italiaanse nationale metrologie instituut samengewerkt. Deze instituten onderzoeken ieder verschillende methoden voor de generatie van de (gedeeltelijk) synthetische mammogrammen. IMRIN maakt hierbij gebruik van een fysisch model, waarbij met behulp van breast-CT-beelden en de VICTRE-pijplijn van de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) mammogrammen gesimuleerd worden. De eerste uitkomsten zijn gepresenteerd in een workshop [3] en een artikel is in voorbereiding. Met NPL wordt onderzocht of transfer learning, een techniek in de kunstmatige intelligentie, gebruikt kan worden bij het creëren van grotere datasets. Ook van dit onderzoek wordt momenteel een conceptartikel geschreven.

### Referenties

1. MAIBAI-project [Website]. Beschikbaar via [MAIBAI](#).
2. Mackenzie A, Loveland J, van Engen R. Survey of image processing settings used for mammography systems in the United Kingdom: how variable is it? Proceedings IWBI. 2024.
3. Oria M, Andreis C, Ferrero R, Vicentini M, van Engen R, Roozmond C, Lamberti P, Manzin A. Image-based reconstruction of anthropomorphic breast phantoms for synthetic mammogram generation. M4H workshop. 7-8 November 2024.

### 4.3 Kwaliteitsprotocol bij mammografie en 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 tomosyntheseapparatuur te ontwikkelen. Dit initiatief is een vervolg op de eerdere ontwikkeling van kwaliteitsprotocollen in de EUREF-context. Een medewerker van het LRCB was voorzitter van deze werkgroep. In 2023 is het werk afgerond en is het protocol door EFOMP gepubliceerd [1]. In 2024 is een oproep gedaan door de Nederlandse Vereniging van Klinisch Fysici (NVKF) om de leidraad mammografie te updaten, die dan parallel met het LRCB-meetprotocol aangepast zal worden. De NVKF-werkgroep zal geleid worden door een medewerker van het LRCB. In beide protocollen zal, naast een hoofdstuk over tomosynthese, ook het nieuwe dosimetriemodel voor de mammografie en een korte paragraaf met betrekking tot contrastmammografie geïmplementeerd worden.

#### Referenties

1. European Federation of Organisations for Medical Physics (EFOMP). (2023). *Quality control in digital breast tomosynthesis* (Version 01.03.2023). Geraadpleegd op 23 januari 2025, via [EFOMP](#).

### 4.4 Kwaliteitsprotocol bij contrastmammografie

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

De 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. Hiervoor is een prototype fantoom ontwikkeld en is een voorlopig kwaliteitsprotocol opgesteld.

In 2023 en 2024 zijn het prototype protocol en fantoom geëvalueerd op alle commercieel beschikbare typen contrastmammografiesystemen. Hieruit bleek dat er op diverse punten grotere en kleinere verschillen in performance zijn tussen de verschillende contrastmammografiesystemen, die van belang kunnen zijn in de klinische prestaties van de systemen.

Als resultaat van de evaluatie zijn enkele verfijningen aangebracht in het voorlopige kwaliteitsprotocol en is het fantoom geoptimaliseerd, zodat zo min mogelijk opnamen noodzakelijk zijn voor de evaluatie van een systeem. Samen met twee klinisch fysici in opleiding zullen de contrastmammografiesystemen uit de DENSE-2-trial gekarakteriseerd worden en zal de fysische performance van de verschillende merken en typen systemen vergeleken worden. Daarnaast zullen metingen verricht worden aan de contrastmammografiesystemen die niet in de DENSE-2-trial deelnemen, zodat een goed overzicht van de toepasbaarheid van het protocol en fantoom kan worden verkregen en de relatieve performance van alle contrastmammografiesystemen kan worden bepaald.

Het LRCB participeert in werkgroep 419 van de American Association of Physicists in Medicine (AAPM), die bestaande meetmethoden en commercieel verkrijgbare fantomen beoordeelt. In dit kader evalueert

het LRCB deze fantomen en meetmethoden op de contrastmammografiesystemen die niet in de VS beschikbaar zijn.

## 4.5 Dosimetrie

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

In december 2023 is het nieuwe dosimetriemodel gepubliceerd als 'Task Group Report' van de AAPM en EFOMP [1]. Dit nieuwe dosimetriemodel zal in 2025 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 [2]. Bij de evaluatie van het prototype fantoom bleek dat de resultaten op één merk mammografiesysteem afweken van de verwachte waarde. Dit resultaat is intensief met de betreffende fabrikant besproken, wat tot een update van het ontwerp van het fantoom heeft geleid. Ter evaluatie van dit vernieuwde fantoom worden op alle merken mammografiesystemen opnamen gemaakt van het dosimetriefantoom, waarvan de resultaten vergeleken zullen worden met de patiënt/cliëntgebaseerde dosimetrie op de betreffende merken.

### Referenties

1. 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.
2. De Leo V. Development of breast phantoms for dosimetry quality control in state-of-art mammography. Master thesis. Universiteit van Triëste, Italië, 2022.

## 4.6 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], waaraan een beperkt aantal vrouwen 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, die bepaalt of het SmartCurve™-compressiesysteem in de Nederlandse screening gebruikt mag worden.

Na het toekennen van de vergunning hebben het LRCB, Bevolkingsonderzoek Noord en Bevolkingsonderzoek Zuid-West verdere voorbereidingen getroffen 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 er 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 daarvoor 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. Het artikel over de SmartCurve™-studie is in augustus 2024 gepubliceerd in Radiology [2].

#### Referenties

1. Smith A. Improving Patient Comfort in Mammography. Hologic WP-00119 Rev 003, 2017.
2. van der Waal D, van Landsveld-Verhoeven C, Tetteroo E, van Engen RE, Sechopoulos I, Pijnappel RM, Broeders MJM. Pain Experience and Image Quality with Curved versus Standard Compression for Breast Cancer Screening Mammography: A Randomized Controlled Trial. Radiology 2024 Aug;312(2):e232680. doi: 10.1148/radiol.232680.

## 4.7 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 prestaties van de radiologen verbeteren.

In 2020 is het project getiteld 'aiREAD – Accurate and Intelligent Reading for EARlier breast cancer Detection' gestart en zal in 2025 worden afgerond. 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.

Een 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 prestaties vergeleken met het willekeurig koppelen van radiologen [1-3]. 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 [4, 5]. Daarentegen lijkt het erop 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 leesstudies gaan uitvoeren. In de leesstudies werd onderzocht of de interpretatie van screeningsmammogrammen kan worden verbeterd door de mammogrammen in de volgorde van de continue karakteristiekcores te laten beoordelen. De resultaten laten zien dat de prestaties van radiologen verbeteren en dat zij sneller lezen wanneer ze de screeningsmammogrammen beoordelen in een volgorde van lage naar hoge borstdensiteit [6-8]. Op dit moment worden er bij het LRCB aanvullende leesstudies uitgevoerd om te onderzoeken wat het effect is van andere densiteitsvolgordes, zoals het beoordelen van hoge naar lage borstdensiteit.

Opvolgend op de vorige leesstudies is de eerste promovendus verdergegaan met het uitvoeren van leesstudies waarin screeningsradiologen toegang hebben tot AI-resultaten. Hieruit blijkt dat de radiologen hun prestaties verbeteren wanneer ze gebruik kunnen maken van AI-markeringen [9]. Tegelijkertijd blijkt dat, wanneer AI-informatie beschikbaar is, radiologen minder rondkijken in de borst, terwijl ze meer aandacht besteden aan de laesie locatie. Om te bepalen op welk moment de AI-informatie het beste getoond kan worden, worden er binnenkort aanvullende lezer studies uitgevoerd. In deze lezer studies zal AI op verschillende momenten worden getoond, bijvoorbeeld direct na het openen van een onderzoek of pas wanneer de radioloog hierom vraagt. Ook zal onderzocht worden hoe radiologen reageren op onjuiste AI-informatie.

Om de vraag te kunnen beantwoorden hoe AI en radiologen uiteindelijk het beste samen kunnen werken, moeten we ook meer inzicht hebben in wanneer een AI-systeem minder betrouwbaar is. Hiervoor hebben we twee onderzoeken uitgevoerd. Als eerste hebben we een AI-model gecreëerd en geëvalueerd, dat naast een interpretatie ook een score geeft voor de mate van onzekerheid. Dit model is geëvalueerd voor laesies en complete mammogrammen [10-12]. Wanneer mammogrammen alleen beoordeeld worden door AI wanneer AI zeker is van zijn interpretatie en door radiologen als AI niet zeker is, kan AI 40% van de screeningsmammogrammen beoordelen zonder dat de kankerdetectie en het aantal verwijzingen veranderen. AI-systemen kunnen mogelijk ook minder betrouwbaar worden wanneer de beeldkwaliteit niet vergelijkbaar is met de kwaliteit van de trainingsdata. Voorbeelden daarvan zijn meer ruis of ander contrast. Om dit te testen hebben we twee commerciële AI-systemen geëvalueerd op mammogrammen waarvan we de beeldkwaliteit achteraf verslechterd hadden. Op deze kleine set is er aanwijzing dat AI-systemen meer worden beïnvloed door de slechtere kwaliteit dan radiologen [13, 14]. Een evaluatie op een grotere set en per beeldkwaliteitsprobleem is nog nodig om verdere conclusies te trekken.

Bij vrouwen met dicht borstweefsel kan het voorkomen dat laesies niet goed zichtbaar zijn op een mammogram, omdat de laesie gemaskeerd wordt door het borstweefsel. Als we van tevoren weten wat het risico is op het maskeren van laesies, zouden we daarop de beoordeling van het mammogram kunnen aanpassen. In Canada is een algoritme ontwikkeld dat het risico op het maskeren van laesies berekent op basis van het mammogram. We hebben een studie uitgevoerd om te testen of dit algoritme ook toepasbaar kan zijn in het Nederlandse bevolkingsonderzoek. Uit de resultaten blijkt dat dit algoritme in Nederland net zo goed onderscheid kan maken tussen mammogrammen met een laag risico en een hoog risico op maskering als in de originele studie [15].

#### Referenties

1. Gommers J, Abbey C, Strand F, Broeders M, Sechopoulos I. Optimizing the pairs of radiologists that double read screening mammograms. RSNA abstract 2021.
2. Gommers J, Abbey C, Strand F, Taylor-Phillips S, Larsen M, Hofvind S, Broeders M, Sechopoulos I. Optimizing the set of pairs of radiologists that double read screening mammograms. ECR abstract 2022.
3. 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.
4. Gommers J, Abbey C, Strand F, Taylor-Phillips S, Larsen M, Hofvind S, Broeders M, Sechopoulos I. Optimizing double reading in screening mammography through pairing strategies explored by modelled radiologists' assessments. RSNA abstract 2023.
5. Gommers JJJ, Abbey CK, Strand F, Taylor-Phillips S, Jenkinson DJ, Larsen M, Hofvind S, Broeders MJM, Sechopoulos I. Modeling Radiologists' Assessments to Explore Pairing Strategies for Optimized Double Reading of Screening Mammograms. *Med Decis Making*. 2024 Oct;44(7):828-842.
6. Gommers J, Verboom S, Webster M, Abbey C, Broeders M, Sechopoulos I. Ordering mammograms for improved mammography screening performance. SPIE abstract 2024.
7. Gommers J, Verboom S, Webster M, Abbey C, Broeders M, Sechopoulos I. Reading screening mammograms ordered by breast density improves interpretation. ECR abstract 2024.
8. Gommers JJJ, Verboom SD, Duvivier KM, van Rooden JK, van Raamt AF, Houwers JB, Naafs DB, Duijm LEM, Abbey CK, Webster MA, Broeders MJM, Sechopoulos I. Enhancing Radiologist Reading



Performance by Ordering Screening Mammograms Based on Characteristics That Promote Visual Adaptation. *Radiology*. 2024 Oct;313(1):e240237.

9. Gommers J, Verboom S, Broeders M, Sechopoulos I. The effect of an artificial intelligence decision support system on radiologists' screening mammography performance and visual search patterns. ECR abstract 2025.
10. Verboom S, Kroes J, Broeders M, Sechopoulos I. Estimating deep learning model uncertainty of breast lesion classification to guide reading strategy in breast cancer screening. SPIE abstract 2024
11. 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.
12. 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. RSNA abstract 2024.
13. Verboom S, Boita J, Broeders M, Sechopoulos I. Artificial intelligence mammography interpretation systems are more affected by mammographic image quality issues than radiologists. RSNA abstract 2024
14. Verboom S, Boita J, Broeders M, Sechopoulos I. Artificial intelligence mammography interpretation systems are more affected by mammographic image quality issues than radiologists. ECR abstract 2025
15. Verboom S, Mainprize J, Peters J, Broeders M, Yaffe M, Sechopoulos I. External validation of a mammographic masking prediction model in the Dutch Breast Cancer Screening Program. ECR abstract 2025

## 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 terug moet keren naar de huisarts voor een controle-uitstrijkje (tegenwoordig na 12 maanden) als het aantal verwijzingen naar de gynaecoloog is namelijk sterk toegenomen: van respectievelijk 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 klinisch 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 vijf thema's gevonden die vrouwen belangrijk vinden voor de acceptatie van een vervolgtraject 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 2023 heeft de inclusie en dataverzameling plaatsgevonden. Er zijn 3120 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 3273 inclusies wat het gestelde aantal van 3000 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. De wervingsmethode en resultaten daarvan worden in 2025 bij het EUROGIN-congres gepresenteerd [4].

In 2024 hebben we de vragenlijstdata gekoppeld aan PALGA om te achterhalen welke vrouwen een hrHPV-positieve test in de screening hebben gehad en welke afwijking daarbij gevonden is. Op basis van deze koppeling hebben we een relatief groot aantal deelnemers toch moeten uitsluiten omdat ze de vragenlijst meerdere malen hadden ingevuld (n=279), er geen koppeling mogelijk was (n=309) of de deelnemer niet HPV-positief bleek te zijn getest in de screening (n=1081). Het aantal vrouwen met (een voorstadium van) baarmoederhalskanker in de uiteindelijke dataset is alsnog ruim voldoende om een predictiemodel te kunnen ontwikkelen. Deze analyses zijn eind 2024 gestart. De eerste resultaten van het predictiemodel worden in 2025 bij het EUROGIN-congres gepresenteerd [5].

#### Referenties

1. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). (2019). Monitor Bevolkingsonderzoek Baarmoederhalskanker 2018. Geraadpleegd op 23 januari 2025, via [Monitor](#).
2. van der Waal D, Bekkers RLM, Dick S, Lenselink CH, Massuger LFAG, Melchers WJG, Schmeink CE, Siebers AG, Broeders MJM. Risk prediction of cervical abnormalities: The value of sociodemographic and lifestyle factors in addition to HPV status. *Prev Med.* 2020 Jan;130:105927.
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 Aug 16;18(8):e0289647.
4. Kregting LM, van der Waal D, Broeders MJM. Comparison of traditional and social media recruitment methods for an online questionnaire study in hrHPV positive women. EUROGIN abstract 2025.
5. Kregting LM, Boonstra MS, Broeders, MJM, van der Waal D. Using additional risk factors in the creation of cervical (pre)malignancy risk profiles for the triage of high risk Human Papillomavirus positive women in screening. EUROGIN abstract 2025.

## 5.2 Kwaliteitsprotocol bij echo

*Projectleider: Ruben van Engen (LRCB), dr. Gert Weijers (Radboudumc/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 het gebruikt mag worden in de prenatale screening.

In 2022 heeft het LRCB, in samenwerking met de MUSICA-groep van het Radboudumc, een meetprotocol ontwikkeld voor zowel de technische evaluaties van echoapparaten als voor het uitvoeren van typekeuringen. Hierbij werden de leidraad van de Nederlandse Vereniging van Klinisch Fysici (NVKF) en de software en kennis van de MUSICA-groep als uitgangspunt genomen. Voor het fantoom is een samenwerking aangegaan met Mirion, dat recent is ontstaan uit de fusie van de twee grootste fantoomproducenten: CIRS en SunNuclear. Mirion heeft een nieuw echofantoom gemaakt, waarvan het LRCB in 2023 diverse prototypen heeft geëvalueerd en waarbij de 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 aanpassingen van de programmatuur en verfijning van het meetprotocol [1]. Eind 2025 zal het kwaliteitssysteem volledig zijn geïmplementeerd in de prenatale screening. Met de NVKF is afgesproken dat een gezamenlijke evaluatie van de kwaliteitsmetingen aan de hand van de leidraad en het LRCB-protocol zal plaatsvinden, waarna beide eventueel worden geüpdatet.

### Referenties

1. LRCB. (2023). Meetprotocol: Fysisch technische testen van ultrasound apparatuur (Versie 1.01, april 2023). Geraadpleegd op 23 januari 2025, via [Meetprotocol](#).

## HOOFDSTUK 6 - PUBLICATIES

Hieronder staat een selectie van wetenschappelijke publicaties uit 2023 en 2024 die betrekking hebben op de bevolkingsonderzoeken, uitgevoerd zijn door Nederlandse onderzoekers en waarbij medewerkers van het LRCB betrokken zijn geweest (vetgedrukte namen).

### 2024

- Anton M, Reginatto M, Schopphoven S, Abou Jaoude C, Mäder U, Fiebich M, Mauter F, **Sechopoulos I, van Engen R**. A nonparametric measure of contrast in x-ray images. *Phys Med Biol*. 2024 Jul 19;69(15). doi: 10.1088/1361-6560/ad6119.
- Camps-Herrero J, **Pijnappel R**, Balleyguier C. MR-contrast enhanced mammography (CEM) for follow-up of breast cancer patients: a "pros and cons" debate. *Eur Radiol*. 2024 Oct;34(10):6264-6270. doi: 10.1007/s00330-024-10684-w.
- 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*. 2024 Mar 7;116(3):370-378. doi: 10.1093/jnci/djad230.
- den Dekker BM, **Broeders MJM**, Meeuwis C, Setz-Pels W, Venmans A, van Gils CH, **Pijnappel RM**. Diagnostic accuracy of supplemental three-dimensional breast ultrasound in the work-up of BI-RADS 0 screening recalls. *Insights Imaging*. 2024 May 31;15(1):131. doi: 10.1186/s13244-024-01714-8.
- Díaz O, Rodríguez-Ruíz A, **Sechopoulos I**. Artificial Intelligence for breast cancer detection: Technology, challenges, and prospects. *Eur J Radiol*. 2024 Jun;175:111457. doi: 10.1016/j.ejrad.2024.111457.
- Gommers JJJ, Abbey CK, Strand F, Taylor-Phillips S, Jenkinson DJ, Larsen M, Hofvind S, **Broeders MJM, Sechopoulos I**. Modeling Radiologists' Assessments to Explore Pairing Strategies for Optimized Double Reading of Screening Mammograms. *Med Decis Making*. 2024 Oct;44(7):828-842. doi: 10.1177/0272989X241264572.
- Gommers JJJ, Verboom SD, Duvivier KM, van Rooden JK, van Raamt AF, Houwers JB, Naafs DB, Duijm LEM, Abbey CK, Webster MA, **Broeders MJM, Sechopoulos I**. Enhancing Radiologist Reading Performance by Ordering Screening Mammograms Based on Characteristics That Promote Visual Adaptation. *Radiology*. 2024 Oct;313(1):e240237. doi: 10.1148/radiol.240237.
- Irzaldy A, Otten JDM, Kregting LM, van der Molen DRM, Verkooijen HM, van Ravesteyn NT, Heijnsdijk EAM, Doeksen A, van der Pol CC, Evers DJ, Ernst MF, Korfage IJ, de Koning HJ, **Broeders MJM**. Quality of life of women with a screen- detected versus clinically detected breast cancer in the Netherlands: a prospective cohort study. *Qual Life Res*. 2024 Sep 17. doi: 10.1007/s11136-024-03783-0. Epub ahead of print.
- Moriakov N, Peters J, Mann R, Karssemeijer N, van Dijck J, **Broeders M**, Teuwen J. Improving lesion volume measurements on digital mammograms. *Med Image Anal*. 2024 Oct;97:103269. doi: 10.1016/j.media.2024.103269.
- Peters J, van Dijck JAAM, Elias SG, Otten JDM, **Broeders MJM**; IMAGINE Consortium. The prognostic potential of mammographic growth rate of invasive breast cancer in the Nijmegen breast cancer screening cohort. *J Med Screen*. 2024 Sep;31(3):166-175. doi: 10.1177/09691413231222765.

- Rubio IT, Marotti L, Biganzoli L, Aristei C, Athanasiou A, Campbell C, Cardoso F, Cardoso MJ, Coles CE, Eicher M, Harbeck N, Karakatsanis A, Offersen BV, **Pijnappel R**, Ponti A, Regitnig P, Santini D, Sardanelli F, Spanic T, Varga Z, Vrancken Peeters MJTFD, Wengström Y, Wyld L, Curigliano G. EUSOMA quality indicators for non-metastatic breast cancer: An update. *Eur J Cancer*. 2024 Feb;198:113500. doi: 10.1016/j.ejca.2023.113500.
- Sawall S, Baader E, Wolf J, Maier J, Schlemmer HP, Schönberg SO, **Sechopoulos I**, Kachelrieß M. Image quality of opportunistic breast examinations in photon-counting computed tomography: A phantom study. *Phys Med*. 2024 Jun;122:103378. doi: 10.1016/j.ejmp.2024.103378.
- Schiaffino S, Cozzi A, Clauser P, Giannotti E, Marino MA, van Nijnatten TJA, Baltzer PAT, Lobbes MBI, Mann RM, Pinker K, Fuchsjäger MH, **Pijnappel RM**; European Society of Breast Imaging (EUSOBI). Current use and future perspectives of contrast-enhanced mammography (CEM): a survey by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI). *Eur Radiol*. 2024 Aug;34(8):5439-5450. doi: 10.1007/s00330-023-10574-7.
- **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*. 2024 Feb;51(2):712-739. doi: 10.1002/mp.16842.
- Siebers CCN, Appelman L, Appelman PTM, Go S, van Oirsouw MCJ, **Broeders MJM**, Mann RM. Women's Experiences with Digital Breast Tomosynthesis and Targeted Breast Ultrasound for Focal Breast Complaints: A Survey Study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2024 Apr;33(4):499-501. doi: 10.1089/jwh.2023.0502.
- Siebers CCN, Appelman L, Kočo L, Palm M, Rainey L, **Broeders MJM**, Appelman PTM, Go S, Van Oirsouw MCJ, Mann RM. Patients' perceptions of targeted breast ultrasound and digital breast tomosynthesis in the diagnostic setting: A mixed methods study. *PLoS One*. 2024 Aug 14;19(8):e0308840. doi: 10.1371/journal.pone.0308840.
- Sijben J, Huibertse LJ, Rainey L, **Broeders MJM**, Peters Y, Siersema PD. Oesophageal cancer awareness and anticipated time to help-seeking: results from a population-based survey. *Br J Cancer*. 2024 May;130(11):1795-1802. doi: 10.1038/s41416-024-02663-1.
- Sijben J, Rainey L, Maas F, **Broeders MJM**, Siersema PD, Peters Y. The Public's Intended Uptake of Hypothetical Esophageal Adenocarcinoma Screening Scenarios: A Nationwide Survey. *Am J Gastroenterol*. 2024 Sep 1;119(9):1802-1812. doi: 10.14309/ajg.0000000000002812.
- **van der Waal D**, van Landsveld-Verhoeven C, Tetteroo E, **van Engen RE**, **Sechopoulos I**, **Pijnappel RM**, **Broeders MJM**. Pain Experience and Image Quality with Curved versus Standard Compression for Breast Cancer Screening Mammography: A Randomized Controlled Trial. *Radiology*. 2024 Aug;312(2):e232680. doi: 10.1148/radiol.232680. PMID: 39162635.
- Veenhuizen SGA, van Grinsven SEL, Laseur IL, Bakker MF, Monninkhof EM, de Lange SV, **Pijnappel RM**, Mann RM, Lobbes MBI, Duvivier KM, de Jong MDF, Loo CE, Karssemeijer N, van Diest PJ, Veldhuis WB, van Gils CH; DENSE Trial Study Group. Re-attendance in supplemental breast MRI screening rounds of the DENSE trial for women with extremely dense breasts. *Eur Radiol*. 2024 Oct;34(10):6334-6347. doi: 10.1007/s00330-024-10685-9.
- 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. doi: 10.1117/1.JMI.11.1.014001.

- Walker MJ, Blackmore KM, Chang A, Lambert-Côté L, Turgeon A, Antoniou AC, Bell KA, **Broeders MJM**, Brooks JD, Carver T, Chiquette J, Després P, Easton DF, Eisen A, Eloy L, Evans DG, Fienberg S, Joly Y, Kim RH, Kim SJ, Knoppers BM, Lofters AK, Nabi H, Paquette JS, Pashayan N, Sheppard AJ, Stockley TL, Dorval M, Simard J, Chiarelli AM. Implementing Multifactorial Risk Assessment with Polygenic Risk Scores for Personalized Breast Cancer Screening in the Population Setting: Challenges and Opportunities. *Cancers (Basel)*. 2024 May 31;16(11):2116. doi: 10.3390/cancers16112116.
- Wang H, H M van der Velden B, Verburg E, Bakker MF, **Pijnappel RM**, Veldhuis WB, van Gils CH, Gilhuijs KGA. Automated rating of background parenchymal enhancement in MRI of extremely dense breasts without compromising the association with breast cancer in the DENSE trial. *Eur J Radiol*. 2024 Jun;175:111442. doi: 10.1016/j.ejrad.2024.111442.
- 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*. 2024 Jul;34(7):4730-4737. doi: 10.1007/s00330-023-10321-y.

## 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 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 Ravesteyn 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.
- 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.