

DENSE 2-STUDIE

Contrastmammografie en versnelde MRI
in het bevolkingsonderzoek borstkanker

Wouter Veldhuis



Ritse Mann



Mireille Broeders



Nicolien van Ravesteyn



Marc Lobbes



Carla van Gils

Eind 2024 gaat in vijftien Nederlandse centra de DENSE 2-trial van start. In deze trial gaan we kijken of aanvullende screening nog efficiënter en mogelijk ook goedkoper kan.

De naam zegt het al: de trial is het vervolg op de DENSE (1)-trial, die tien jaar lang naast het bevolkingsonderzoek borstkanker heeft gelopen. Vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel hebben een hoger risico op borstkanker én bij hen zijn tumoren minder goed zichtbaar op een mammogram. In de eerste DENSE-trial onderzochten we bij deze groep daarom de waarde van aanvullend MRI na een negatief mammogram. Alle mammografisch gedetecteerde kankers (6,8/1.000 vrouwen) waren er dus al uit.

Door toevoegen van MRI is vervolgens bij 16,5 op de 1.000 vrouwen alsnog een tumor gevonden. Hierdoor was het aantal vrouwen met een tussen twee screeningsrondes gevonden – prognostisch ongunstiger – intervalcarcinoom meer dan 80 procent lager dan in het gewone bevolkingsonderzoek.

De volgende stap

Op advies van de Gezondheidsraad en op verzoek van het ministerie van VWS (via een onderzoekscall van ZonMw)

gaan we nu dus kijken of de aanvullende screening nog efficiënter en mogelijk goedkoper kan.

We doen dat met een trial met drie armen. Een controlearm met deelnemers die de huidige standaard van zorg ondergaan: mammografische screening zonder aanvullend onderzoek. Daarnaast twee interventiearmen met deelnem-

sters die na een negatief mammogram worden uitgenodigd voor aanvullend onderzoek: ofwel contrastmammografie, ofwel versnelde MRI.

Contrastmammografie

Contrastmammografie (vanuit het Engels vaak afgekort als CEM, *Contrast-Enhanced Mammography*) is een techniek waarbij vlak voor het mammogram jodiumhou-

dend contrastmiddel wordt toegediend, hetzelfde contrast dat ook voor bijvoorbeeld CT-scans wordt gebruikt. Door na contrasttoediening een mammogram te maken met twee energieniveaus, beschikt de radioloog behalve over een regulier mammogram nu ook over een zogenaamd *recombined image* waarin gebieden met contrastaccumulatie zijn waar te nemen. Er is toenemend klinisch bewijs dat de di-

‘Op termijn zullen screeningsradiologen niet de beelden interpreteren, maar de interpreterende AI controleren’

agnostische nauwkeurigheid van CEM beter is dan van reguliere mammografie. De DENSE 2-trial gaat prospectief onderzoeken hoe goed de diagnostische nauwkeurigheid van CEM in *screeningssetting* is.

Versnelde MRI

De in de eerste DENSE-trial gebruikte MRI-techniek duurde 20-25 minuten per deelnemster. Met versnelde MRI duurt

de acquisitie maar 5 minuten. Dat maakt het onderzoek goedkoper en voor de deelnemster makkelijker te ondergaan. Er zijn goede aanwijzingen dat versnelde MRI een vergelijkbare sensitiviteit en specificiteit heeft als de eerder gebruikte MRI-techniek. De DENSE 2-trial gaat dit prospectief onderzoeken.

Voor- en nadelen

Zoals eerder beschreven, is met aanvullende screening (CEM of MRI) te verwachten dat meer borstkankers in een vroeg stadium ontdekt worden dan in het huidige bevolkingsonderzoek. Een nadeel is dat aanvullende screening kan leiden tot extra fout-positieve uitslagen. In de eerste DENSE-trial was het percentage fout-positieve uitslagen 8 procent in de eerste (prevalente) ronde en 2,6 procent in de tweede (incidente) ronde. We verwachten dat dit voor de versnelde MRI vergelijkbaar zal zijn. Voor CEM zijn er nog te weinig gegevens beschikbaar om dit te kunnen voorspellen.

Een ander mogelijk nadeel van aanvullende screening is overdiagnose. Dat wil zeggen dat er ook borstkankers worden gedetecteerd en behandeld die ook zonder behandeling niet tot borstkankersterfte zouden hebben geleid. Uit modelleringsstudies in de eerste DENSE-trial komt naar voren dat aanvullende screening met MRI niet tot veel meer overdiagnose leidt dan het reguliere bevolkingsonderzoek.¹ Een analyse van de specifieke voor- en nadelen per modaliteit, inclusief de ervaring van de deel-

Tabel 2: Modaliteit-specifieke voor- en nadelen van aanvullende screening.

Nadelen aanvullende screening met versnelde MRI
- kans op klinisch-relevante contrastreactie op Gadolinium (in < 0,06 per 1.000)
- claustrofobie
- scan maakt lawaai
- niet altijd mogelijk bij pacemakers of neurostimulatoren
Voordelen aanvullende screening met versnelde MRI
- 3D-techniek
- exacte contrasttiming met dynamische (inflow) informatie
- zeer hoge CNR
- geen borstcompressie
Nadelen aanvullende screening met contrastmammografie
- kans op klinisch-relevante contrastreactie op Jodium (in < 0,4 per 1.000)
- gebruik ioniserende straling
- borstcompressie
- niet altijd mogelijk bij pacemakers of borstimplants
Voordelen aanvullende screening met contrastmammografie
- gecombineerde acquisitie standaardmammogram en recombined image
- interpretatie meer vergelijkbaar met mammografie

neemsters en van de laboranten en radiologen, vormt een belangrijk onderdeel van het DENSE 2-onderzoeksprotocol (zie ook tabel 2).

Deelnemers betrekken

Om een zo goed mogelijk beeld te krijgen van wat aanvullende screening in de praktijk gaat betekenen, vragen we zowel aan de deelnemers als aan radiologen en laboranten om vragenlijsten in te vullen over hun ervaringen met versnelde MRI dan wel CEM. Ook denkt een groep screeningsdeelnemers en patiënten vanaf de start van de DENSE 2-trial actief mee over bijvoorbeeld de informatiematerialen. Deze groep zal later opnieuw worden betrokken, onder andere bij de interpretatie van de resultaten. Daarnaast organiseren we focusgroepen van deelnemers om ervaringen uit de eerste ronde op te halen en, zo mogelijk, verbeteringen in informatievoorziening of procedures in de tweede ronde aan te brengen.

Kosteneffectiviteit

In de eerste DENSE-trial hebben we op basis van modellering met het MISCAN-model van Erasmus MC laten zien dat aanvullende screening met een gewone (niet-versnelde) MRI kosteneffectief is. In het DENSE 2-onderzoek bepalen we, opnieuw met behulp van het MISCAN-model, de kosteneffectiviteit van versnelde MRI en van CEM. Beide soorten screenings zullen goedkoper zijn om uit te voeren dan de gewone MRI. Doordat er meer scans per uur zijn te doen, vragen beide technieken minder personeelscapaciteit dan aanvullende screening met de gewone MRI.

Kansen voor AI

Voor radiologen is het lezen van grote aantallen screeningsonderzoeken een

tijdsintensieve bezigheid. Hierbij is zowel de beeldacquisitie als de beoordeling sterk gestandaardiseerd. Screening is daardoor bij uitstek een terrein waarop automatisering van de interpretatie van medische beelden kansrijk is. Voor de huidige mammografische screening zijn inmiddels commerciële algoritmen op de markt die voor het maken van de keuze wel of niet verwijzen ten minste net zo goed zijn als screeningsradiologen. Het is te voorzien dat deze algoritmen een belangrijk deel van het leeswerk van radiologen over gaan nemen.

Het belangrijkste voorbeeld hiervan is de Zweedse MASAI-trial. De eerste resultaten laten zien dat met triage van kunstmatige intelligentie (AI) het aantal (door radiologen) dubbel te lezen mammogrammen is te beperken tot alleen de volgens AI 10 procent meest verdachte onderzoeken. De totale werklast wordt gereduceerd met ongeveer 45 procent, terwijl de kankeropsporing met bijna 30 procent toeneemt. Het is de verwachting dat ook voor MRI- en CEM-screening zulke AI-algoritmen beschikbaar komen. De in DENSE 2 gebruikte versnelde MRI is daarbij geschikter voor AI-analyse dan de langere gewone MRI uit DENSE 1. Inmiddels zijn verscheidene bedrijven AI-prototypes aan het testen, voornamelijk op de in versnelde MRI gebruikte sequenties.

Op niveau

Ook voor CEM zijn inmiddels meerdere studies gepubliceerd die laten zien dat de beeldinterpretatie in principe deels door AI is uit te voeren. Hoewel op dit moment noch voor MRI noch voor CEM de AI-algoritmen het niveau van screeningsradiologen behalen, is de verwachting dat met meer trainingsdata het ver- ▶

Tabel 1: Deelnemende centra DENSE-2 Trial.

Centrum	Locatie
Amsterdam UMC	Amsterdam
Albert Schweitzer	Dordrecht
Antoni van Leeuwenhoek	Amsterdam
Catharina Ziekenhuis	Eindhoven
Erasmus MC	Rotterdam
Elisabeth-TweeSteden Zhs	Tilburg
Jeroen Bosch Ziekenhuis	Den Bosch
Maastricht UMC	Maastricht
Radboudumc	Nijmegen
Rijnstate	Arnhem
St. Antonius Ziekenhuis	Utrecht
UMC Groningen	Groningen
UMC Utrecht	Utrecht
Ziekenhuisgroep Twente	Hengelo
Zuyderland Medisch Centrum	Sittard-Geleen
Andere Consortiumpartners	
Borstkankervereniging Nederland	
Stichting Bevolkingsonderzoek Nederland	
Onderzoeksfinanciering	
ZonMw (0555041231002)	

eiste niveau wel is te behalen. Door niet te wachten, maar direct te beginnen met AI-implementatie waarbij, zoals in de MASAI-trial, AI stapsgewijs samenwerkt met radiologen, is dit niveau zelfs op relatief korte termijn te bereiken.

Tot slot is in een zeer recent paper in *Nature Medicine* een AI-analyse van screeningsmammogrammen gebruikt om deelnemers te selecteren voor het wel of niet ondergaan van aanvullende MRI-screening.² Dit leidde tot een sterke verdere verhoging van het aantal gede-

liggen op het aanleggen van IT- en onderzoeksinfrastructuur in alle centra, het trainen van radiologen en laboranten, en het opzetten van logistiek voor densiteitsmetingen en versturen van uitnodigingen door BVO Nederland. Eind september verwachten we te kunnen beginnen met inclusie: in 2 tot 3 jaar tijd worden 7.000 screeningsdeelnemers met zeer dicht borstklierweefsel en een negatief screeningsmammogram uitgenodigd; de ene helft voor aanvullende versnelde MRI, de andere helft voor aanvullende contrastmammografie. De daar-

efficiënte IT-infrastructuur, kwaliteitscontrole door het LRCB, en met goede informatievoorziening en brede bekendheid, zal diagnostische *work-up* na verwijzing voor de deelnemster goed werkbaar en voor de ziekenhuizen goed behapbaar zijn.

De behapbaarheid, zowel voor deelnemster als zorgsysteem, neemt verder toe door personalisering van het bevolkingsonderzoek. Het op basis van goede voorlichting kunnen besluiten over deelname en het kunnen kiezen tussen CEM of versnelde MRI zullen daarbij kunnen helpen. Ook het stapsgewijs invoeren van bovengenoemde AI-modellen voor risicoprofilering kan helpen voor iedere deelnemster de juiste (aanvullende) screeningsmethode en de juiste screeningsfrequentie te bepalen – en daarmee de beste kosten-batenverhouding voor deelnemster en maatschappij. ■

‘Eind september verwachten we te kunnen beginnen met inclusie: in 2 tot 3 jaar tijd worden 7.000 screeningsdeelnemers uitgenodigd’

tecteerde tumoren. Dat zal gepaard gaan met een vergelijkbaar sterke, verdere verbetering van de kosteneffectiviteit. Reële kansen dus voor AI, op meerdere vlakken. Voor de toekomst betekent dit dat screeningsradiologen op termijn waarschijnlijk niet de beelden interpreteren, maar de interpreterende AI controleren.

Tijdslijn

Voor het uitvoeren van de DENSE 2-trial is onder de Wet op het bevolkingsonderzoek een vergunning van de minister van VWS nodig. De Gezondheidsraad heeft onze vergunningsaanvraag daartoe beoordeeld en heeft op 29 mei 2024 een positief advies gestuurd aan de minister van VWS.³ De vergunning van VWS is verkregen op 9 juli 2024, en gaat met terugwerkende kracht in per 1 juli 2024.

7.000 deelnemers

Tot begin september zal de aandacht

opvolgende 2 tot 3 jaar worden dezelfde 7.000 vrouwen nogmaals uitgenodigd, wederom na een negatief mammogram in het reguliere bevolkingsonderzoek.

De primaire uitkomst van de trial is (verschil in) het aantal intervalcarcinomen tussen de drie armen. Het onderzoek loopt daarmee tot het najaar van 2030. Dan zijn de uitkomsten van ronde 1 en 2 bekend, inclusief de primaire uitkomst: de intervalkankers tussen ronde 1 en 2, en de kosteneffectiviteitsanalyse.

Goed behapbaar

Onze hoop is dat DENSE 2 aantoont dat zowel versnelde MRI als CEM kosteneffectieve screeningsmethoden zijn, die borstkankerscreening kwalitatief beter maken.

Met een landelijke aanvullende screeningsopzet, ondersteund door een

Wouter Veldhuis

Ritse Mann

Mireille Broeders

Nicolien van Ravesteyn

Marc Lobbes

Carla van Gils

Referenties

1. Geuzinge, H.A., Bakker, M.F., Heijnsdijk, E.A.M., et al; DENSE trial study group. Cost-Effectiveness of magnetic resonance imaging screening for women with extremely dense breast tissue. *J Natl Cancer Inst.* 2021 Nov 2;113(11):1476-83.
2. Salim, M., Liu, Y., Sorkhei, M., et al. AI-based selection of individuals for supplemental MRI in population-based breast cancer screening: the randomized ScreenTrustMRI trial. *Nat Med* (2024).
3. WBO: Aanvullende screening voor vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel. <https://bit.ly/aanvullendescreening>. Bezocht op: 21 augustus 2024.