

Trends in diagnostic confirmation and treatment of pre-malignant abnormalities at screening mammography

Citation for published version (APA):

Luiten, J. D. (2020). *Trends in diagnostic confirmation and treatment of pre-malignant abnormalities at screening mammography*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20201218jl>

Document status and date:

Published: 01/01/2020

DOI:

[10.26481/dis.20201218jl](https://doi.org/10.26481/dis.20201218jl)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

In the Netherlands a nation-wide biennial mammographic screening program for women aged 50-70 years was set up between 1989 and 1996. In 1998-1999, the upper age limit of the program was extended from 70 to 75 years and in 2009-2010 screen film mammography (SFM) was replaced by full field digital mammography (FFDM).

The impact of the transition to digital mammography was analyzed in **chapter 2**. The transition was characterized by an increase of the overall detection rate of ductal carcinoma in situ (DCIS) from 0.8 per 1000 to 1.6 per 1000 screens ($p < 0.001$), as well as an increase of the detection rate of invasive cancers from 4.1 per 1000 to 5.1 per 1000 screens ($p = 0.003$). The majority of the DCIS lesions detected by screening mammography was high grade (48.2%), whereas the majority of the invasive breast cancer was low grade (45.4%) or intermediate grade (41.6%). The grade distribution the years after the transition to FFDM remained stable when compared to the era of SFM screening. It is hypothesized that if high grade DCIS develops towards invasive carcinoma, it is more likely that it will become a high grade rather than a low or intermediate grade carcinoma.^{1,2} Our findings therefore suggest that screening reduces the incidence of high grade invasive carcinoma through early diagnosis and treatment of high grade DCIS.

During the transition from SFM to FFDM the cancer detection rate remained stable, while the absolute number of screening examinations gradually increased from 66,750 in the last SFM period to 131,224 in the first FFDM period. In those same periods, the recall rate increased from 1.3% to 3.3%. All recalled women require additional radiologic examinations which may be followed by percutaneous or surgical biopsy in order to obtain a definitive pathology result.

Chapter 3 evaluates the use and value of surgical excision biopsies for diagnostic purposes over the last two decades in women undergoing mammographic screening. All recalled women who underwent an excision biopsy from January 1997 to January 2017 were analyzed. It has been postulated that, with the introduction and widespread use of (stereotactic) core needle biopsy ((S)CNB), a surgical excision biopsy would become an obsolete procedure.^{3,4} Therefore, a distinction was made between primary excision biopsies (performed as first diagnostic intervention) and secondary excision biopsies (performed secondary to pathologic findings at percutaneous CNB). Indeed, the use of primary excision biopsies decreased from 4.3 per 1000 screens in 1997-1998 to 0 per 1000 screens

in 2015-2016. But reversely, the rate of secondary excision biopsies, which initially decreased from 1.0 per 1000 screens in 1997-1998 to 0.3 per 1000 in 2005-2006, was found to increased again to 0.6 per 1000 in 2015-2016 ($p=0.003$). Of all secondary excision biopsies, 61.0% had a benign pathology outcome, and this proportion increased from 40.4% to 70.2% over the years. Since the vast majority of currently performed excision biopsies reveals a benign pathology result, the use of secondary excision biopsy should be considered carefully.

Since the introduction of digital mammography SCNB is performed more often, probably because digital mammography has a higher sensitivity for the detection of small lesions and microcalcifications compared to SFM.⁵ Pathologic examination of these small lesions has given rise to a new pathologic classification of so called 'high-risk' lesions. High-risk lesions are defined as being not identical to normal breast tissue, but not fulfilling criteria of either invasive breast cancer or precursor stadia also referred to as DCIS. Examples are flat epithelial atypia, atypical ductal hyperplasia, lobular carcinoma in-situ, papillary lesions and radial scars. Optimal management of these high-risk lesions found at SCNB is controversial due to its rather unknown natural behavior.⁶⁻⁹ **Chapter 4** analyzes the incidence, management and outcome of high-risk breast lesions during the years 2011-2016. Despite a rather stable proportion of recalled women who underwent SCNB, the proportion of high-risk lesions at (S)CNB results gradually increased from 3.2% in 2011 to 9.5% in 2016 ($p<0.001$). Subsequently, the excision rate for high-risk lesions per 1000 screens increased from 0.25 to 0.70 ($p<0.001$). Since the proportion of surgical excisions showing in-situ or invasive breast cancer did not increase (overall 29%), a growing number of screened women who underwent invasive surgical excision had a benign outcome.

The introduction of digital screening mammography resulted in a higher specificity and sensitivity for small lesions, including a better discrimination of fine microcalcifications.¹⁰ However, the information on trends in the detection of suspicious microcalcifications at mammography screening and the yield of these lesions after recall is limited. Therefore, in **chapter 5** we analyzed these trends during 20 years of mammography screening. A fivefold increase in the recall for suspicious microcalcifications from 0.1% in 1997-1998 to 0.5% in 2015-2016 ($p<0.001$) was found. The recalls yielding DCIS increased from 0.3 per 1000 screens to 1.1 per 1000 screens respectively ($p<0.001$), resulting in a decrease in the positive predictive value for recall for suspicious microcalcifications from 51% to 33% ($p<0.001$).

If DCIS is diagnosed and surgical treatment is required, accurate pre-operative localization of the lesion is of utmost importance in order to facilitate adequate resection when breast conserving surgery (BCS) is performed. In **chapter 6** two methods for the localization of non-palpable DCIS lesions were compared: wire-guided localization (WGL), which is currently the most frequently used localization technique, and radioactive iodine-125 seed guided localization (I-125 GL). Patients in the I-125 GL group had a significantly lower risk of extensively involved resection margins compared to patients in the WGL group (4.4% vs. 12.8%; $p=0.048$). This resulted in fewer patients in the I-125 GL group who needed an additional surgical treatment. I-125 GL proved to be an attractive alternative to WGL for the resection of non-palpable DCIS in BCS.

In **chapter 7** we evaluated the patterns of care in treatment of DCIS since the introduction of the national screening program, using the national data of the Netherlands Cancer Registry. The proportion of DCIS patients undergoing of BCS has increased over the years (47.7% in 1995-1996 to 72.7% in 2017-2018; $p<0.001$) with a decline in the use of adjuvant radiotherapy in more recent years (89.6% in 2011-2012 to 74.9% in 2017-2018; $p<0.001$) especially for low grade DCIS.

Survival analyses showed that the risk of invasive local recurrence was strongly dependent on the use adjuvant radiotherapy, especially for the patients diagnosed in the period 1989-2010 (1.3% [95% CI 1.0%-1.6%] for patients with vs. 5.8% [95% CI 4.8%-6.7%] for patients without radiotherapy; $p<0.001$). The absolute difference in the risk of local recurrence between patients with and without adjuvant radiotherapy was much smaller for the patients treated in more recent years (0.7% [95% CI 0.5%-0.9%] vs. 1.2% [95% CI 0.6%-1.8%]; $p=0.01$). We also observed a de-escalating trend in axillary treatment in DCIS patients, with the replacement of axillary lymph node dissection by sentinel lymph node biopsy. In the most recent years we observed an increasing trend of patients not receiving any axillary staging 36.9% in 2005-2006 to 55.8% in 2017-2018 ($p<0.001$).

In order to avoid overtreatment in patients with DCIS, tailoring treatment to the probability of progression is the next step in preventing overtreatment. The main aim for future research should be improving our ability to refrain from invasive treatment, when possible.

Finally, in **chapter 8** the results of this thesis are summarized and discussed in **chapter 9**.

References

1. Ellis IO. Intraductal proliferative lesions of the breast: morphology, associated risk and molecular biology. *Mod Pathol*. 2010;23 Suppl 2:S1-7.
2. Weigel S, Hense HW, Heidrich J, Berkemeyer S, Heindel W, Heidinger O. Digital Mammography Screening: Does Age Influence the Detection Rates of Low-, Intermediate-, and High-Grade Ductal Carcinoma in Situ? *Radiology*. 2016;278(3):707-713.
3. van Breest Smallenburg V, Nederend J, Voogd AC, Coebergh JW, van Beek M, Jansen FH, et al. Trends in breast biopsies for abnormalities detected at screening mammography: a population-based study in the Netherlands. *Br J Cancer*. 2013;109(1):242-248.
4. Crowe JP, Jr., Rim A, Patrick R, Rybicki L, Grundfest S, Kim J, et al. A prospective review of the decline of excisional breast biopsy. *Am J Surg*. 2002;184(4):353-355.
5. Weber RJ, Nederend J, Voogd AC, Strobbe LJ, Duijm LE. Screening outcome and surgical treatment during and after the transition from screen-film to digital screening mammography in the south of The Netherlands. *Int J Cancer*. 2015;137(1):135-143.
6. Neal L, Sandhu NP, Hieken TJ, Glazebrook KN, Mac Bride MB, Dilaveri CA, et al. Diagnosis and management of benign, atypical, and indeterminate breast lesions detected on core needle biopsy. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(4):536-547.
7. Calhoun BC. Core Needle Biopsy of the Breast: An Evaluation of Contemporary Data. *Surg Pathol Clin*. 2018;11(1):1-16.
8. Falomo E, Adejumo C, Carson KA, Harvey S, Mullen L, Myers K. Variability in the Management Recommendations Given for High-risk Breast Lesions Detected on Image-guided Core Needle Biopsy at U.S. Academic Institutions. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2018.
9. Gao Y, Albert M, Young Lin LL, Lewin AA, Babb JS, Heller SL, et al. What Happens after a Diagnosis of High-Risk Breast Lesion at Stereotactic Vacuum-assisted Biopsy? An Observational Study of Postdiagnosis Management and Imaging Adherence. *Radiology*. 2018;287(2):423-431.
10. Yaffe M, Boyd N. Mammographic breast density and cancer risk: the radiological view. *Gynecol Endocrinol*. 2005;21 Suppl 1:6-11.

Summary in Dutch - Nederlandse samenvatting

In de periode 1989 tot 1996 werd het landelijk bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland geïmplementeerd. Aanvankelijk werden alleen vrouwen van 50 tot 70 jaar tweejaarlijks uitgenodigd voor een screeningsmammogram. In de jaren 1998 en 1999 werd de leeftijdsgrens verhoogd van 70 naar 75 jaar. En in de jaren 2009 en 2010 werd de analoge mammografie overal vervangen door de digitale mammografie.

De invloed van de overgang van de analoge naar digitale mammografie werd geanalyseerd in **hoofdstuk 2**. Het absolute aantal screeningsmammogrammen nam toe van 66,750 in de laatste analoge periode (2005-2007) naar 131,224 in de eerste digitale periode (2013-2015). In diezelfde periode nam het percentage patiënten dat verwezen werd vanuit screening toe van 1.3% naar 3.3%. De overgang naar digitale mammografie werd gekarakteriseerd door een toename in de detectie van ductaal carcinoma in situ (DCIS) van 0,8 naar 1,6 per 1000 screeningsmammogrammen ($p < 0,001$) en daarnaast ook de detectie van invasieve carcinomen nam toe van 4,1 naar 5,1 gevallen per 1000 screeningsmammogrammen ($p = 0,003$). De meerderheid van de door screening gedetecteerde DCIS laesies bleek slecht gedifferentieerd te zijn (48.2%), in tegenstelling tot de situatie bij invasieve carcinomen waarbij de meerderheid goed (45.4%) of matig gedifferentieerd was (41.6%).

Er wordt verondersteld dat slecht gedifferentieerd DCIS een grotere neiging heeft om te ontaarden in een slecht gedifferentieerd invasief carcinoom en dat een goed gedifferentieerd DCIS zich vaker ontwikkelt tot een goed gedifferentieerd invasief carcinoom.^{1,2} Onze bevindingen suggereren dat het huidige screeningsprogramma resulteert in een vroegtijdige opsporing en behandeling van met name slecht gedifferentieerde DCIS, waarvan een deel zich zonder screening tot slecht gedifferentieerd invasief carcinoom ontwikkeld zou hebben.

Alle vrouwen die op basis van de bevindingen op het screeningsmammogram worden verwezen, ondergaan aanvullende radiologische diagnostiek in het ziekenhuis. Bij persisterende twijfel omtrent de aard van de gevonden afwijking kan worden besloten tot het verrichten van een stereotactisch dikke naald biopt of zelfs een chirurgisch biopt om zodoende een definitieve diagnose ter verkrijgen middels pathologisch onderzoek.

Hoofdstuk 3 beschrijft het gebruik en de waarde van een chirurgisch excisiebiopt als diagnosticum bij vrouwen verwezen vanwege een afwijkend screenings-

mammogram. Alle verwezen vrouwen die een chirurgisch excisiebiopt ondergingen van januari 1997 tot januari 2017 werden geïncludeerd. Er werd verwacht dat vanwege de introductie van het (stereotactische) dikke naald biopt (*SCNB; stereotactic core needle biopsy*) eind 20^e eeuw, het aloude chirurgisch excisiebiopt een achterhaalde procedure zou worden.^{3,4} Zodoende hebben we onderscheid gemaakt tussen primaire excisiebiopten (uitgevoerd als eerste diagnostische interventie) en secundaire excisiebiopten (uitgevoerd na een SCNB met een afwijkende uitslag, waarbij de aard van de definitieve diagnose onduidelijk bleef). Zoals werd verwacht daalde het gebruik van primaire excisie biopten van 4,3 per 1000 screeningsmammogrammen in 1997-1998 naar 0 per 1000 screeningsmammogrammen in 2015-2016. Het aantal secundaire excisiebiopten daarentegen dat in eerste instantie ook daalde van 1,0 per 1000 in 1997-1998 naar 0,3 per 1000 in 2005-2006 toonde vervolgens weer een stijgende trend tot 0,6 per 1000 screeningsmammogrammen in de periode 2015-2016 ($p=0,003$). Van alle secundaire excisiebiopten toonde 61,0% een benigne pathologie uitslag. Dit percentage nam de afgelopen jaren toe van 40,4% tot 70,2%. Aangezien heden ten dage de overgrote meerderheid van de secundaire excisiebiopten een benigne pathologie uitslag laat zien, dient het gebruik hiervan zorgvuldiger te worden overwogen.

Sinds de introductie van de digitale screening wordt steeds vaker een SCNB verricht. Waarschijnlijk omdat digitale screening een hogere gevoeligheid heeft voor het detecteren van kleine afwijkingen en microcalcificaties vergeleken met analoge mammografie⁵. Histologisch onderzoek van deze kleine afwijkingen heeft geleid tot een nieuwe pathologische classificatie van zogenaamde 'hoog-risico laesies'. Hoog-risico laesies worden gedefinieerd als afwijkingen die enerzijds niet kunnen worden geclassificeerd als eenduidig benigne laesies, maar anderzijds ook niet voldoen aan de criteria van invasieve borstkanker of DCIS. Voorbeelden van hoog-risico laesies zijn cilindercellaesies, atypische ductale hyperplasie, lobulair carcinoom in situ, papillaire laesies en complex scleroserende laesies. Aangezien de natuurlijke ontwikkeling van deze hoog-risico laesies nog grotendeels onbekend is,⁶⁻⁹ is de optimale behandeling van deze laesies onderwerp van discussie en geeft aanleiding tot wisselende behandelvoorstellen in een multidisciplinair overleg. **Hoofdstuk 4** beschrijft de incidentie, behandeling en definitieve weefseluitkomst van hoog-risico laesies gediagnostiseerd op basis van een SCNB de afgelopen jaren (2011-2016). Ondanks een gelijkblijvend percentage verwezen vrouwen dat een SCNB onderging, steeg het aantal hoog-risico laesies dat hierbij gevonden werd van 3,2% in 2011 naar 9,5% in 2016 ($p<0,001$). Ook het aantal chirurgische excisies bij hoog-risico laesies steeg in deze periode van 0,25 naar 0,70 per 1000

screeningsmammogrammen ($p < 0,001$). Het aandeel in-situ of invasieve borstkanker steeg niet en bedroeg gemiddeld 29%. Dit betekende dat een toenemend aantal gescreende vrouwen een invasieve chirurgische excisie heeft ondergaan vanwege een uiteindelijk benigne afwijking, waarbij de vraag zich opdringt of en in hoeverre hier sprake is van overbehandeling.

De introductie van digitale screening resulteerde in een toegenomen gevoeligheid voor de detectie van kleine afwijkingen, waaronder microcalcificaties¹⁰. Er was in de literatuur echter slechts beperkte informatie beschikbaar over de trends in detectie van verdachte microcalcificaties op screeningsmammogrammen. Zodoende hebben we in **hoofdstuk 5** deze trends over een periode van twintig jaar screening geanalyseerd. De afgelopen jaren werd een vervijfvoudiging in het aantal verwijzingen vanwege verdachte microcalcificaties gevonden van 0,1% in 1997-1998 naar 0,5% in 2015-2015 ($p < 0,001$). Het aantal verwijzingen dat daadwerkelijk DCIS betrof steeg minder hard, namelijk van 0,3 per 1000 naar 1,1 per 1000 screeningsmammogrammen ($p < 0,001$), wat resulteerde in een afname van de positief voorspellende waarde van verwijzing vanwege verdachte microcalcificaties van 51% naar 33% ($p < 0,001$).

Als DCIS is gediagnostiseerd en een chirurgische behandeling noodzakelijk blijkt te zijn en de afwijking zich leent om te worden behandeld middels een borstsparende operatie, is nauwkeurige preoperatieve lokalisatie van deze afwijkingen van groot belang om in één sessie een radiale resectie te kunnen verrichten. Indien blijkt dat de DCIS zich in ruime mate bevindt in de snijrand van het verwijderde borstklierweefsel, spreken we van “meer dan focale irradicaliteit” en is een tweede operatie noodzakelijk om uiteindelijk te komen tot een radicale excisie. In **hoofdstuk 6** worden twee lokalisatie methoden voor niet-palpabele DCIS retrospectief vergeleken. Dit betrof de draad-geleide lokalisatie (*WGL; wire-guided localization*), wat tot voor kort een veel gebruikte lokalisatiemethode was en radioactieve jodiumzaadjes-125 geleide lokalisatie (*I-125GL; iodone-125 guided localization*). Patiënten in de I-125 GL-groep bleken significant minder kans te hebben op meer dan focaal irradicale resectievlakken vergeleken met patiënten in de WGL-groep (4,4% vs. 12,8%; $p = 0,048$). Dit resulteerde in minder patiënten in de I-125 GL-groep die een aanvullende chirurgische behandeling moesten ondergaan. I-125 GL blijkt zodoende een aantrekkelijk alternatief voor WGL bij patiënten met niet-palpabele DCIS die in aanmerking komen voor een borstsparende operatie. Het gebruik van licht radioactief materiaal is echter onderworpen aan strenge wet- en regelgeving. Inmiddels wordt er ook ervaring opgedaan met andere lokalisatie

technieken waaronder het gebruik van een magnetisch in plaats van een radioactief zaadje ¹¹.

In **hoofdstuk 7** worden de ontwikkelingen in de behandeling van DCIS sinds de introductie van het bevolkingsonderzoek beschreven, gebruikmakend van nationale data van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Het aantal patiënten met DCIS dat borstsparend werd behandeld is gedurende de jaren fors toegenomen, namelijk van 47,7% in 1995-1996 tot 72,7% in 2017-2018 ($p < 0,001$). Het gebruik van aanvullende radiotherapie na een borstsparende behandeling daalde de laatste jaren van 89,6% in 2011-2012 naar 74,9% in 2017-2018 ($p < 0,001$), met name bij patiënten met goed gedifferentieerd DCIS. Het risico op invasieve ziekte na borstsparende behandeling van DCIS bleek sterk afhankelijk te zijn van het gebruik van adjuvante radiotherapie, met name bij patiënten die behandeld waren in de periode 1989-2010 (1,3% [95% CI 1,0%-1,6%] voor behandeling met radiotherapie versus 5,8% [95% CI 4,8%-6,7%] voor behandeling zonder radiotherapie; $p < 0,001$). Dit verschil is echter veel kleiner voor patiënten waarbij de laatste jaren (2011-2018) DCIS gediagnostiseerd is (0,7% [95% CI 0,5%-0,9%] versus 1,2% [95% CI 0,6%-1,8%]; $p = 0,01$).

Naar analogie met de behandeling voor invasieve borstkanker heeft bij DCIS een verschuiving in de chirurgische behandeling van de oksel plaatsgevonden, waarbij de okselklierdissectie werd vervangen door een schildwachtklierprocedure. Op basis van het feit dat een pure DCIS, als premaligne laesie geen uitzaaiing naar de okselklier kan geven heeft de laatste jaren ook een toenemend aantal patiënten geen operatieve behandeling van de oksel meer ondergaan. Dit percentage steeg van 36,9% in 2005-2006 naar 55,8% in 2017-2018 ($p < 0,001$).

Om overbehandeling van patiënten met DCIS te verminderen zal nog meer maatwerk nodig zijn, gebaseerd op de kans op progressie naar invasief carcinoom. Toekomstig onderzoek zal zich voornamelijk moeten focussen op het verbeteren van het vermogen om waar mogelijk af te zien van operatieve behandeling.

Tot slot worden in **hoofdstuk 8** de resultaten uit dit proefschrift samengevat en in **hoofdstuk 9** bediscussieerd.

References

1. Ellis IO. Intraductal proliferative lesions of the breast: morphology, associated risk and molecular biology. *Mod Pathol*. 2010;23 Suppl 2:S1-7.
2. Weigel S, Hense HW, Heidrich J, Berkemeyer S, Heindel W, Heidinger O. Digital Mammography Screening: Does Age Influence the Detection Rates of Low-, Intermediate-, and High-Grade Ductal Carcinoma in Situ? *Radiology*. 2016;278(3):707-713.
3. van Breest Smallenburg V, Nederend J, Voogd AC, Coebergh JW, van Beek M, Jansen FH, et al. Trends in breast biopsies for abnormalities detected at screening mammography: a population-based study in the Netherlands. *Br J Cancer*. 2013;109(1):242-248.
4. Crowe JP, Jr., Rim A, Patrick R, Rybicki L, Grundfest S, Kim J, et al. A prospective review of the decline of excisional breast biopsy. *Am J Surg*. 2002;184(4):353-355.
5. Weber RJ, Nederend J, Voogd AC, Strobbe LJ, Duijm LE. Screening outcome and surgical treatment during and after the transition from screen-film to digital screening mammography in the south of The Netherlands. *Int J Cancer*. 2015;137(1):135-143.
6. Neal L, Sandhu NP, Hieken TJ, Glazebrook KN, Mac Bride MB, Dilaveri CA, et al. Diagnosis and management of benign, atypical, and indeterminate breast lesions detected on core needle biopsy. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(4):536-547.
7. Calhoun BC. Core Needle Biopsy of the Breast: An Evaluation of Contemporary Data. *Surg Pathol Clin*. 2018;11(1):1-16.
8. Falomo E, Adejumo C, Carson KA, Harvey S, Mullen L, Myers K. Variability in the Management Recommendations Given for High-risk Breast Lesions Detected on Image-guided Core Needle Biopsy at U.S. Academic Institutions. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2018.
9. Gao Y, Albert M, Young Lin LL, Lewin AA, Babb JS, Heller SL, et al. What Happens after a Diagnosis of High-Risk Breast Lesion at Stereotactic Vacuum-assisted Biopsy? An Observational Study of Postdiagnosis Management and Imaging Adherence. *Radiology*. 2018;287(2):423-431.
10. Yaffe M, Boyd N. Mammographic breast density and cancer risk: the radiological view. *Gynecol Endocrinol*. 2005;21 Suppl 1:6-11.
11. Harvey JR, Lim Y, Murphy J, Howe M, Morris J, Goyal A, et al. Safety and feasibility of breast lesion localization using magnetic seeds (Magseed): a multi-centre, open-label cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;169(3):531-536.