

# Assessment of contrast enhanced mammography

Citation for published version (APA):

Houben, I. P. L. (2021). *Assessment of contrast enhanced mammography: towards a full-fledged clinical tool for breast cancer diagnosis and screening*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20211108ih>

## Document status and date:

Published: 01/01/2021

## DOI:

[10.26481/dis.20211108ih](https://doi.org/10.26481/dis.20211108ih)

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

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

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Summary

Breast cancer is one of the most common cancers in women. In the Netherlands, 1 out of 7 women (28%) will be diagnosed with breast cancer in their lifetime.

Many countries provide women with some kind of regulated breast cancer screening programme. In the Netherlands, women between 50 and 75 years are invited for biannual mammography. If an abnormality is detected on these mammograms, the women are recalled to a hospital of their choice for further workup. Previous studies have shown that CEM could be a powerful problem-solving tool in these recalled women. The current thesis focuses on further clinical implementation of CEM, mainly adding on its ability to clarify screen-related abnormalities.

In chapter 2, a study on the possibility to speed up the whole exam procedure was set up. An adverse effect of contrast administration is contrast-induced nephropathy. To prevent the development of CIN, the POC device was used. The given eGFR in combination with a questionnaire made the radiologist to proceed with or refuse the CEM exam. Although a POC measurement is considerably faster than laboratory testing, the device seemed not to be reliable in assessing the renal functionality and therefore not able to prevent CIN. In parallel to this thesis, Nijssen et al. showed that the threshold for using prophylaxis to prevent PC-AKI can be safely lowered. With this, and reviewing our raw data acquired in the CINFIBS study, we concluded that the risk of developing PC-AKI in women recalled from the breast cancer screening programme with no known renal impairments is negligible.

The superiority of CEM to FFDM was already demonstrated in a group of 113 patients assessed by 3 readers experienced in CEM. To evaluate CEM clinical feasibility and the widespread application of CEM, we studied a much larger group in chapter 3, while the exams were read by ten readers with a different level of expertise. This study showed that the earlier results could be confirmed in these novel cases and even in radiologists with different levels of experience in CEM. This suggests that the learning curve of CEM is short, especially for radiologists with some mammographic experience already.



Although the diagnostic accuracy of CEM is superior to FFDM, it is not flawless. In chapter 4, we found that women recalled from screening and imaged with CEM showed additional ('CEM-only') findings in 7.7% of a group of 839 women. The majority of these additional findings were malignant. The disadvantages of CEM consisted of the increased radiation dose and administration of contrast. We concluded that an increased radiation dose and administration of contrast did not outweigh the advantages of additional (malignant) findings. In chapter 5, the performance of CEM regarding suspicious calcifications and its disease extent were studied, as these are often associated with premalignant lesions (DCIS). These subtle precursors of invasive malignancies are often overlooked. In this chapter, the diagnostic accuracy of FFDM and CEM for calcifications was studied, specifically including assessment of the extent of disease and its (hypothetical) impact in surgery treatment. We showed that the diagnostic accuracy of CEM in suspicious calcifications is comparable to FFDM. Although CEM was more accurate in estimating the extent of disease, it did not result in any consequences in improved surgical outcome.

In chapter 6, when CEM would be feasible in clinical practice despite the risks, in the upcoming years, it will be important to improve the efficiency of breast cancer screening in women. This multicenter, prospective study will randomize the recalled women into two groups in which one group receives the standard care (conventional breast imaging) and the other group will receive CEM. The women will be assessed using questionnaires in order to monitor their state of mind during the process of the examination.

The results and conclusions of the mentioned studies above were summarized in chapter 7. Results of prior studies, current findings of the studies presented in this thesis, and a future outlook were also discussed.

## Samenvatting

Borstkanker is een van de meest voorkomende kankers bij vrouwen. In Nederland krijgt 1 op de 7 vrouwen (28%) te maken met borstkanker. De incidentie is sinds 1990 verdubbeld en zal in de komende jaren verder toenemen. Een van de redenen waarom er een grote toename is van borstkanker is te wijten aan een beter screeningsprogramma. De effectiviteit van borstkankerdetectie wordt veroorzaakt door het ontwikkelen van nieuwe technieken. Een betere ontwikkeling of introductie van een techniek leidt tot een eerdere detectie en een betere nauwkeurigheid.

Hoofdstuk 2 bespreekt een studie waarbij men kijkt naar de mogelijkheid om de gehele CEM-procedure te versnellen. Een van de nadelige effecten van CEM blijft het toedienen van contrast. Hierbij kan een contrast-geïnduceerde nefropathie (CIN) optreden. Om de ontwikkeling op CIN te voorkomen wordt de nierfunctie via bloedafname getest en het risicoprofiel van de patiënt in kaart gebracht. Aangezien men vanaf de bloedafname ongeveer een uur moet wachten alvorens het serum creatinine bekend is, werd er gekeken naar een plaatsvervangend middel. Hierbij zou men het serum creatinine op basis van een point of care (POC) meting uitvoeren middels een vingerprik. CIN is vaak reversibel en zelf limiterend met betrekking tot blijvende nierschade. Het treedt op nadat de patiënt het contrastmiddel is toegediend. Het piekt 3 tot 5 dagen na de toediening en vaak na 30 dagen weer verdwenen. De glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) werd berekend in enkele seconden en in combinatie met de vragenlijst werd door de handelend radioloog beslist het onderzoek te vervolgen of te weigeren. Uit onze studie kunnen we concluderen dat een POC-meting aanzienlijk sneller is dan een bepaling via het lab, echter zijn de waarden van het POC-apparaat niet betrouwbaar bij het beoordelen van een patiënt haar risicoprofiel op het ontwikkelen van CIN.

In eerdere studies werd duidelijk dat CEM superieur is ten opzichte van FFDM. Om de klinische haalbaarheid en prestaties van CEM nog beter te evalueren, werd een grotere groep geïncludeerd in hoofdstuk 3. De groep bestond uit 199 patiënten. De groep van radiologen en assistenten in opleiding tot radiologen bestond uit vier ervaren CEM-lezers, drie niet-ervaren CEM-lezers en drie beoordelaars met beperkte training in mammografie en CEM. De fout positieven en fout negatieven van een of meer lezers werden opnieuw beoordeeld. Hierin bleek dat de fout positieven het gevolg waren van enige 'enhancement' van de laesie, de meerderheid

van deze laesies betrof een fibroadenoom. De fout negatieven waren te wijten aan een suboptimale locatie afgebeeld in de rand van het onderzoek (twee gevallen) of ‘non-enhancement’ (mucineus carcinoom, een geval). De ‘enhancement’ van goedaardige laesies kan resulteren in een valkuil voor CEM-gebruikers. Dit kan resulteren in onnodige biopten. Alhoewel sommige fout-positieven en –negatieven optreden bij het gebruiken van CEM, blijkt de techniek wederom beter te zijn dan digitale mammografie. De toename in sensitiviteit en specificiteit laten een minder steile leercurve zien bij onervaren CEM-gebruikers en gebruiker met minimale training in de mammaradiologie zoals de assistenten in opleiding tot radioloog.

In Hoofdstuk 4 zijn alle vrouwen die zijn verwezen van de nationale screening op borstkanker tussen december 2012 en december 2015 geïncludeerd. De CEM onderzoeken werden beoordeeld door een expert. Er werden meerdere nevenbevindingen gedaan. Namelijk in 7,7% van de extra bevindingen in een groep van 839 vrouwen vertoonden een meerderheid van kwaadaardige laesies. Rekening werd gehouden met de nadelen die een CEM onderzoek met zich meebrengt en dit werd in kaart gebracht. Zo bestonden de nadelen die een patiënt kan ondervinden uit de verhoogde stralingsdosis, contrast toediening en onnodige biopten op basis van een fout positief onderzoek. Ondanks de toename van de gegeven stralingsdosis kan men concluderen dat de hoeveelheid nog steeds te verwaarlozen was en binnen de gestelde richtlijnen valt. Het toedienen van contrast kan leiden tot ongewenste effecten zoals CIN of allergische reacties. Echter het optreden van zulke bijwerkingen is minimaal. Onnodige biopten gebaseerd op fout positieve bevindingen tijdens het CEM-onderzoek kunnen, gezien hun invasieve aard, leiden tot enige complicaties. Echter het optreden van complicaties zoals een bloeding of ontsteking is nagenoeg nihil. We concludeerden dat ondanks de benoemde nadelen van CEM, deze niet opwegen tegen de voordelen van het aantal toegenomen (kwaadaardige) nevenbevindingen.

In hoofdstuk 5 werden de prestaties van CEM met betrekking tot verdachte fijne calcificaties en de uitbreiding van ziekte. Deze subtiele voorlopers van invasieve maligniteiten worden vaak gemist. Het missen van verdachte micro calcificaties kan resulteren in een occulte manifestatie van borstkanker gedurende de tijd tussen de 2 screenings. Om de gevonden laesie chirurgisch te verwijderen, is de grootte van het gebied van het betrokken weefsel belangrijk, een onderschatting van het aangedane gebied kan resulteren in een incomplete verwijdering van de laesie. Dit kan leiden tot nieuwe operatie, die vaak ingrijpender verloopt of een verandering

van therapie. Om het aangedane gebied dat door de CEM-gebruiker werd beoordeeld en de impact ervan op chirurgische behandelingen te beoordelen, werd een multidisciplinaire vergadering gesimuleerd met twee ervaren oncologische borstchirurgen. Samenvattend zijn de prestaties van CEM met betrekking tot de verdachte fijne calcificaties vergelijkbaar met FFDM, alhoewel CEM nauwkeuriger is in het schatten van de ziekte uitbreiding. Echter zal dit geen gevolgen hebben in de chirurgische uitkomst. Aangezien het verschil in schatting tussen FFDM en CEM kleiner is dan de gehanteerde chirurgische marge van 4 mm om de kans op volledige verwijdering te vergroten.

Om te bewijzen dat CEM, ondanks de verbonden risico's, haalbaar is in de klinische praktijk, zal de komende jaren zijn efficiëntie bij het screenend naar borstkanker verbeterd moeten worden. Dit wordt besproken in hoofdstuk 6. Deze prospectieve, multicentrische studie zal de doorverwezen vrouwen vanuit de nationale screening in twee groepen splitsen, waarbij één groep de standaardzorg (conventionele borstbeeldvorming) ontvangt en de andere groep CEM krijgt. De ervaringen van de vrouwen zullen worden beoordeeld met behulp van vragenlijsten

De resultaten en conclusies van genoemde onderzoeken worden besproken in hoofdstuk 7. Aan het einde van de discussie zal de mogelijke visie tot implementatie van CEM in de dagelijkse klinische praktijk op basis de besproken hoofdstukken worden gegeven.