

Evaluation du risque de cancer du sein à court terme avec ProFound AI[®] Risk

Théorie et performance clinique

Auteurs

Stefan Lukow, Ph.D.,

Directeur de la recherche clinique, iCAD Inc.

Jim Pike, MSEE,

Chercheur principal, iCAD Inc.

Jeffrey Hoffmeister, M.D. MSEE,

Vice-président et directeur médical, iCAD Inc.

Éléments clés à retenir

- L'évaluation du risque dans le cadre du dépistage du cancer du sein concerne les femmes susceptibles de développer un cancer de l'intervalle à un stade avancé malgré un dépistage régulier
- L'évaluation du risque est réalisée chez les femmes qui n'ont pas de cancer du sein détecté par la mammographie de dépistage, elle estime le risque de développer un cancer du sein avant ou lors du dépistage suivant
- L'évaluation du risque permet d'identifier à un stade précoce les femmes susceptibles de développer des tumeurs, ce qui pourrait entraîner une réduction du coût du traitement et une amélioration potentielle des chances de survie
- ProFound AI Risk identifie les femmes ayant besoin d'un parcours de dépistage spécifique en raison de leur risque élevé de cancer du sein
- ProFound AI Risk s'appuie sur l'analyse des images pour évaluer le risque de cancer du sein
- ProFound AI Risk a été développé pour la mammographie numérique 2D (FFDM) et la tomosynthèse (DBT). Cette solution offre un niveau de précision sans précédent de l'évaluation du risque à court terme à l'aide de plusieurs facteurs propres à l'individu
- L'aire sous la courbe (ASC) pour ProFound AI Risk pour la tomosynthèse (DBT) est de 0,83, près de 20 points au-dessus des modèles traditionnels, même en tenant compte de la densité mammaire
- ProFound AI Risk est conçu pour être utilisé par les radiologues dans le processus de dépistage mammographique et est facile à utiliser
- ProFound AI Risk est étalonné en fonction des taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein spécifiques de 17 pays
- L'utilisation de ProFound AI Risk peut offrir un niveau de soins personnalisé en adaptant les futurs dépistages au niveau de risque de cancer individuels

Introduction

Motivation pour améliorer l'évaluation du risque

Il a été démontré que le dépistage mammographique traditionnel basé sur l'âge réduit la mortalité par cancer du sein de 25 à 40 % [1]. Cependant, des cancers manqués, appelés cancers à intervalle, se produisent [2]. Le cancer du sein est l'un des cancers les plus fréquents chez la femme et est également l'une des causes de décès les plus fréquentes chez les femmes d'âge moyen [3]. Les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein, et/ou une mutation de l'un des gènes de susceptibilité établis, présentent un risque accru, cependant la majorité des cancers du sein sont diagnostiqués chez les femmes sans aucun antécédent des facteurs de risque établis [4-6]. Il existe un besoin d'estimation du risque individuel de développer un cancer du sein afin de réduire le nombre de diagnostics manqués.

Une nouvelle approche de dépistage fondée sur le risque individuel pour la détection du cancer du sein est une tâche difficile mais considéré comme étant la prochaine évolution de la médecine de précision pour le dépistage du cancer du sein. Des modèles d'estimation du risque de cancer du sein sont utilisés depuis des décennies [7], et des travaux considérables ont été entrepris pour utiliser les antécédents familiaux, le mode de vie et/ou la densité mammaire d'une femme pour évaluer son risque individuel [8]. Cependant, la réussite de ces modèles a été largement observée dans des sous-groupes plutôt que chez des individus. Les modèles basés sur l'Intelligence Artificielle (IA) sont particulièrement adaptés pour exploiter les multiples informations provenant de la mammographie elle-même pour permettre d'obtenir des estimations du risque beaucoup plus précises.

L'intégration d'une métrique fondée sur le risque, basée sur le dépistage mammographique de routine analysé par un algorithme d'IA en combinaison avec de multiples facteurs personnalisés, est un moyen efficace de prédire la probabilité de développement du cancer à court terme. Un tel modèle de risque devrait permettre de déterminer plus précisément le risque à

court terme d'une femme de développer un cancer du sein par rapport aux modèles traditionnels. En outre, il devrait accroître l'efficacité du processus de dépistage, améliorer et simplifier le flux de travail pour le clinicien, et l'expérience du patient tout en réduisant le coût global des soins. En fonction du résultat du risque pour la patiente, les fréquences de dépistage peuvent être adaptées (réduites ou augmentées) ou un examen complémentaire peut être recommandé pour mieux répondre aux besoins individuels des patients.

iCAD Inc., en partenariat avec des chercheurs de l'Institut Karolinska en Suède, a mis au point ProFound AI Risk pour une utilisation avec les systèmes de mammographie numérique 2D (FFDM) et de tomosynthèse mammaire (DBT). ProFound AI Risk est le premier modèle au monde, basé sur l'image de tomosynthèse intégrant des caractéristiques raciales, géographiques et l'âge d'une femme afin d'estimer son risque individuel de développer un cancer du sein. ProFound AI Risk est conçu comme un outil de soutien clinique utilisé pour évaluer les caractéristiques mammographiques individuelles telles que la densité, la texture, les asymétries, les formes et les modèles ainsi que l'âge. Grâce aux données disponibles sur l'incidence et la mortalité dans de nombreux pays, l'intégration de l'âge, de la race et de la localisation géographique ProFound AI Risk analyse un risque plus individualisé, car les taux d'incidence peuvent varier considérablement en fonction de l'âge et de la localisation. En utilisant ces informations combinées, ProFound AI Risk génère un score de risque à 2 ans pour la FFDM et un score de risque à 1 an pour la DBT qui stratifie davantage les femmes qui n'ont pas déjà reçu de diagnostic de cancer du sein en 4 catégories de risque (c.-à-d. élevé, modéré, général et faible). Cette valeur fournit la probabilité qu'une femme développe un cancer du sein dans les 2 ans pour la FFDM et dans un délai de 1 an pour la DBT à partir de sa dernière mammographie normale, et son risque absolu (avec la catégorie de risque correspondante) peut être utilisé pour guider les options/protocoles de dépistage futurs. Bien que le risque à 1 an soit le résultat par défaut de ProFound AI Risk, iCAD disposera d'une extrapolation pour des intervalles variables. Étant donné que de nombreux pays ont des intervalles différents pour les recommandations de dépistage mammographique, un score de risque à 1 an, 2 ou 3 ans est possible pour compléter les protocoles de dépistage aux États-Unis, en Europe ou au Royaume-Uni.

Évaluation clinique de ProFound AI Risk

ProFound AI Risk FFDM

iCAD Inc., pionnier des algorithmes d'Intelligence Artificielle (IA) utilisant des réseaux neuronaux convolutifs

profonds pour la détection du cancer du sein, s'est associé à des chercheurs de l'Institut Karolinska de Suède qui ont mis au point un modèle d'évaluation du risque de cancer du sein sur le court terme en parallèle avec l'analyse de l'IA des mammographies numériques 2D [9]. Ce modèle a constitué la base de ce qui est désormais ProFound Risk FFDM. Le modèle initial (développé à partir d'une cohorte de 974 cancers et 9 376 femmes saines) a évalué le risque à partir de l'analyse de la mammographie elle-même et incluait des facteurs de densité, de masses et de microcalcifications, l'asymétrie entre seins gauche et droit, et l'âge pour générer un score de risque. L'avantage de ProFound AI Risk Mammographie par rapport à d'autres modèles est sa simplicité ; il ne repose que sur une évaluation de la mammographie pour obtenir ses informations et générer le score de risque. Aucune autre information sur les antécédents familiaux de cancer du sein et sur le mode de vie individuel comme l'indice de masse corporelle (IMC), le statut ménopausique, la consommation d'alcool/tabac, l'utilisation d'hormones substitutives ou des connaissances sur la prédisposition génétique, n'est nécessaire. ProFound AI Risk FFDM peut tirer parti de ces caractéristiques et, par conséquent, la performance globale pour l'évaluation du risque à court terme sera meilleure. Cependant, l'augmentation est subtile, et la performance supérieure de ce modèle basée uniquement sur des informations mammographiques est considérée comme la meilleure option.

L'évaluation de modèles tels que Tyrer-Cuzick et Gail est réalisée à l'aide de l'aire sous la courbe (ASC), de la courbe de caractéristique opérationnelle du récepteur (ROC ou Receiver Operating Characteristic). Ici, la sensibilité par rapport au taux de faux positifs (défini comme 1-spécification) est tracée et l'aire sous la courbe générée est calculée, où une valeur proche de 1 est comprise comme idéale. En termes relatifs, une ASC de 0,5 (chute sur la ligne de 45 degrés de la courbe ROC) ne présente aucune discrimination. Par exemple, une telle ASC peut être interprétée comme un modèle hypothétique composé de deux femmes dont l'une développera un cancer du sein. Avec 0,5 ASC, ce modèle permettrait d'identifier la femme correcte à une fréquence de 50 % ; décider à pile ou face est tout aussi efficace. Bien qu'il existe des niveaux d'acceptabilité variables car l'ASC approche l'unité [10-11], il existe des doutes quant à l'utilité clinique de l'ASC d'environ 0,60.

Les résultats ASC du modèle ProFound AI Risk FFDM pour un risque de cancer à 2 ans sont présentés dans le tableau 1 en parallèle des modèles traditionnels Tyrer-Cuzick et Gail (tous traités sur le même ensemble de données). ProFound AI

Le modèle FFDM du risque montre une augmentation de 11 et 12 points de l'ASC par rapport aux modèles

Tyrer-Cuzick et Gail même lorsqu'ils sont tous deux augmentés par des facteurs de densité mammaire. Pour mieux établir la validité de l'ASC déterminée par ProFound AI Risk FFDM, trois ensembles de données externes et indépendantes (comportant respectivement 104, 613 et 179 cas de cancer du sein incidents et échantillons aléatoires de 9 745, 8 489 et 9 491 femmes en bonne santé) ont été utilisés. Pour les trois ensembles de données, l'ASC déterminée correspondait étroitement à la valeur initialement déterminée [9].

Tableau 1 : Comparaison de l'ASC entre les modèles de risque FFDM et les modèles de risque traditionnels avec les intervalles de confiance à 95 % fournis

Modèle	AUC (95% CI)
ProFound AI Risk FFDM	0.73 (0.71, 0.74)
Tyrer-Cuzick*	0.58 (0.56, 0.60)
Tyrer-Cuzick avec densité*	0.62 (0.60, 0.64)
Gail*	0.56 (0.54, 0.58)
Gail avec densité*	0.61 (0.60, 0.63)

* Les modèles ont été ajustés pour obtenir un score de risque sur un intervalle de 2 ans

ProFound AI Risk Tomosynthèse

En s'appuyant sur le succès de ProFound AI Risk FFDM et de ses grands ensembles de données, un ensemble de données supplémentaire a été utilisé pour développer la solution ProFound AI Risk Tomosynthèse (DBT). Un ensemble de données sur 563 cancers (les « cas ») et de 3 609 non-cancers (les « témoins »), provenant de quatre sites utilisant trois fabricants de systèmes de DBT, a été utilisé pour former l'algorithme. Dans cet ensemble de données, l'âge moyen de tous les cas et témoins était de 59 ± 10 ans avec un intervalle d'un an entre les examens de dépistage DBT. Un ensemble de tests supplémentaire, ayant un âge moyen de 58 ± 10 ans, consistant en 240 cancers et 1 551 non-cancers obtenus sur les systèmes DBT de trois fabricants, à partir de quatre sites de dépistage annuel des femmes, a été utilisé pour tester l'algorithme. Les cas étaient des examens préalables de dépistage DBT de femmes qui ont développé ultérieurement un cancer lors du dépistage suivant ou un cancer à intervalle avant le dépistage suivant, alors que les témoins étaient des examens de dépistage DBT de femmes qui se sont avérées être en bonne santé lors du dépistage suivant. Les données DBT ont été analysées rétrospectivement avec ProFound AI Risk DBT afin d'évaluer la capacité de l'algorithme à estimer le risque de développer un cancer du sein dans l'intervalle précédant ou lors des examens de sélection suivants par rapport à ceux qui restent en bonne santé.

Dans l'étude, ProFound AI Risk DBT a rapporté une ASC à 1 an de 0,83 qui dépasse l'ASC de 0,73 sur 2 ans obtenue sur l'algorithme ProFound AI Risk FFDM de 10 points et le modèle Tyrer-Cuzick modifié de 21 points (Figure 1).

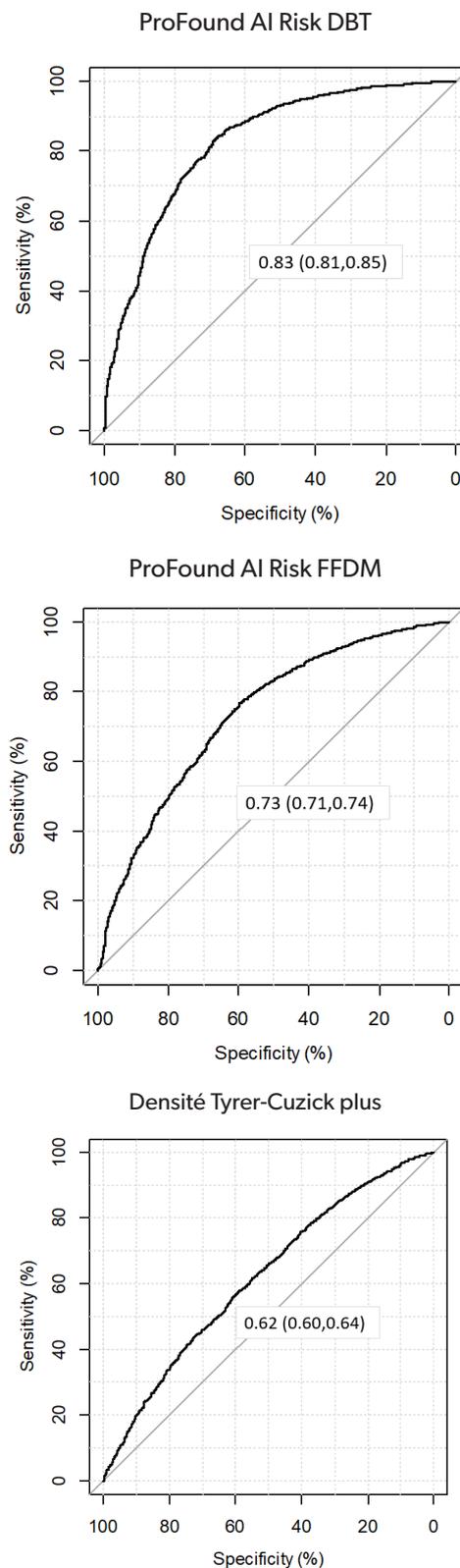


Figure 1: Courbes comparatives ROC pour ProFound AI Risk DBT et FFDM ainsi que le modèle de risque Tyrer-Cuzick modifié. L'ASC ainsi que les limites d'intervalle de confiance à 95 % pour chaque modèle sont présentées.

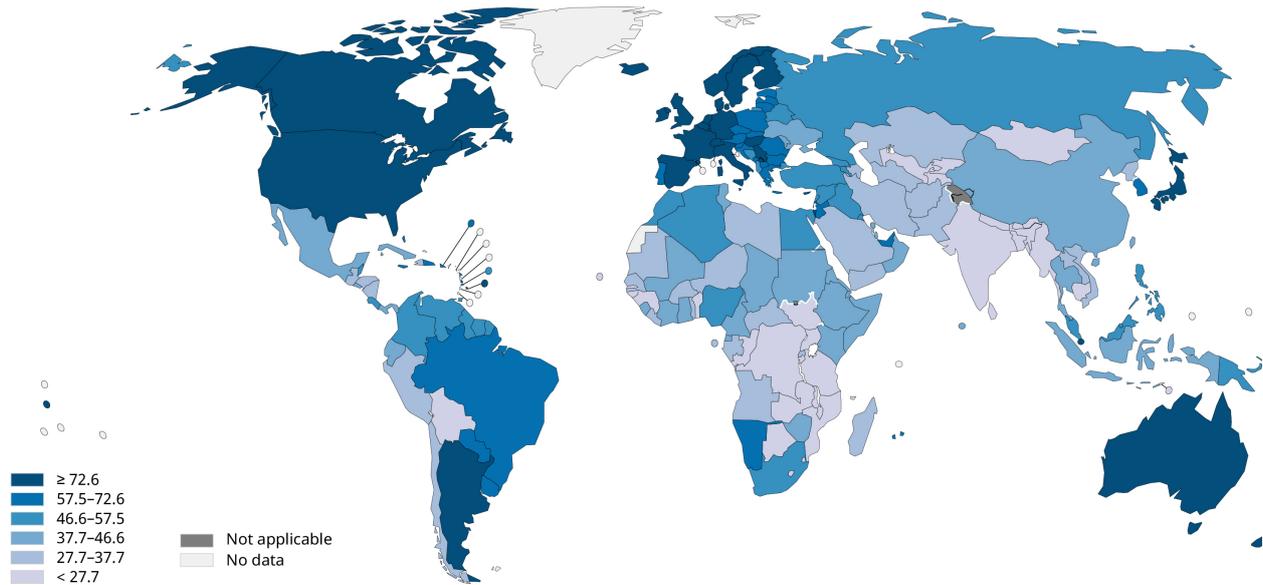


Figure 2 : Taux d'incidence standardisé par âge pour le cancer du sein dans le monde. Les valeurs sont par cas pour 100 000. Données extraites de : <https://gco.iarc.fr/aujourd'hui/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>

ProFound AI Risk DBT et FFDM incluent les estimations spécifiques à plusieurs pays. Les taux d'incidence et de mortalité basés sur l'âge de 17 pays (Tableau 2) permettent des calculs de risque plus personnalisés pour les femmes. Les pays correspondent aux incidences les plus élevées du cancer du sein comme le montre la figure 2. L'Amérique du Nord, l'Europe de l'Ouest et du Nord et des parties de l'Asie de l'Est et de l'Océanie constituent les incidences les plus élevées du cancer du sein dans le monde [12]. En incorporant des données spécifiques de ces régions aux produits ProFound AI Risk, des outils de prédiction plus efficaces peuvent être développés.

Incidence et mortalité Pays		
Australie	Allemagne	Espagne
Belgique	Israël	Suède
Canada	Italie	Suisse
Danemark	Japon	Royaume-Uni
Finlande	Pays-Bas	États-Unis
France	Norvège	Reste du monde

Table 2: Pays avec données d'incidence et de mortalité incluses avec ProFound AI Risk DBT

Les données de ces 17 pays classent la probabilité pour une femme de développer un cancer du sein par région, âge et aux États-Unis, selon les différentes origines raciales également [13].

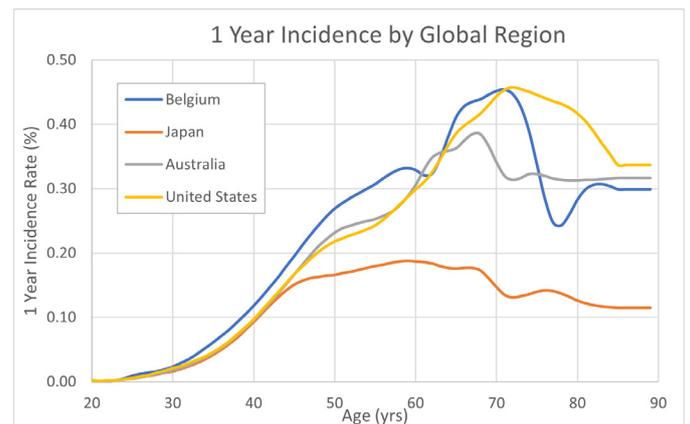


Figure 3: Données sur l'incidence et la mortalité du cancer du sein selon l'âge pour les régions géographiques du monde

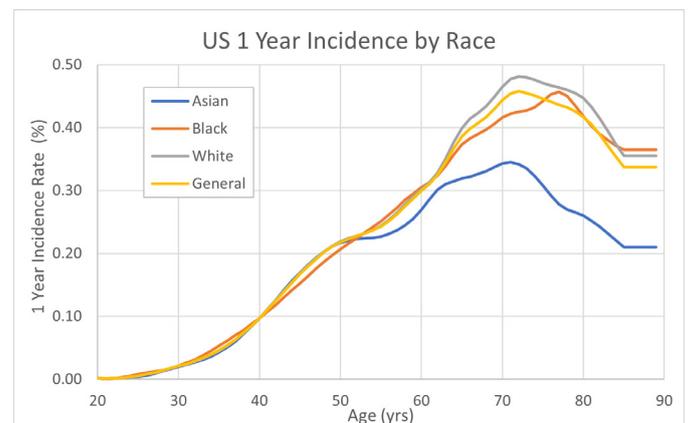


Figure 4: Données sur l'incidence et la mortalité du cancer du sein selon l'âge selon la race pour les États-Unis

Les figures 3 et 4 soulignent la criticité de la prédiction précise du risque en fonction des variables d'âge, de localisation et de race. Il ressort clairement des

graphiques que tous sont des facteurs critiques du risque de cancer du sein et doivent être pris en compte dans tout modèle de risque. Selon l'emplacement, le taux d'incidence maximal à 1 an se produira à différents âges et la tendance générale et l'ampleur de l'incidence en fonction de l'âge peuvent varier considérablement. Une femme asiatique aux États-Unis n'a pas le même risque basé sur l'âge qu'une femme asiatique au Japon. Associé à ces informations spécifiques concernant les données géographiques, l'âge et les données raciales, l'algorithme ProFound AI Risk DBT devient mieux adapté à l'individu.

Suggestions de mise en œuvre clinique

Plusieurs entités dont le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) du Royaume-Uni, ont classé le risque de cancer du sein à des fins cliniques [14-15]. Elles stratifient le risque dans les trois groupes (général, modéré, élevé) que l'iCAD a étendu à quatre groupes en ajoutant une catégorie à risque faible (Tableau 3).

En utilisant ProFound AI Risk DBT et la catégorisation. En NICE, 33 % des femmes sont alignées avec le niveau de risque le plus faible, alors que près de 10 % appartiennent à la catégorie de risque le plus élevé. Ici, les femmes à risque élevé ont 32 fois plus la probabilité de développer un cancer du sein au cours de l'année suivante ou lors du prochain dépistage que celles qui présentent le niveau de risque le plus faible.

Pour mesurer efficacement la performance de ProFound AI Risk, et comparer ses résultats avec d'autres modèles, une simulation à venir est en cours d'investigation [16] dans laquelle la même cohorte de dépistage utilisée pour le développement de ProFound AI Risk DBT a été extrapolée à deux autres modèles (ProFound AI Risk FFDM et Tyrer-Cuzick avec densité). L'analyse des données de simulation par rapport aux seuils de risque permet de comprendre l'efficacité d'un modèle dans la détection des cancers. Plus précisément, dans les limites de la simulation, si une certaine proportion de femmes à risque plus élevé sont choisies pour un dépistage complémentaire (en supposant une sensibilité à 100 % de l'examen), la proportion de cancers pouvant être détectés peut être déterminée.

De nouvelles recommandations de l'American College of Radiology et de l'American Cancer Society pointent vers le dépistage complémentaire pour les femmes présentant un risque à vie >20 % [17-18]. D'après les données de cohortes de simulation, ce seuil représente 12 % des femmes. En supposant que ce pourcentage de femmes est orienté vers le dépistage complémentaire, la simulation indique que le Tyrer-Cuzick avec un modèle de densité peut identifier jusqu'à 24 % des cancers (dans un délai de 1 an). Par comparaison, la valeur pour ProFound AI Risk FFDM est de 39 % et pour ProFound AI Risk DBT de 59 %. Grâce à cette comparaison, la supériorité des produits ProFound Risk est clairement évidente avec plus de deux fois la capacité par rapport au modèle Tyrer-Cuzick.

ProFound AI est un outil d'aide à la décision clinique qui utilise les résultats de complexité des caractéristiques du sein ProFound AI, la densité mammaire automatisée et l'âge pour calculer le risque absolu à court terme de cancer du sein. La production de ProFound AI Risk est un score sous la forme d'un pourcentage de développement d'un cancer dans un délai précis ; 1 an pour la DBT et 2 ans pour la FFDM. Sur l'écran ci-dessous (Figure 5) le risque à 1 an, mesuré par ProFound AI Risk DBT, est estimé et décrit comme « Général » chez une femme âgée de 45 ans. Le risque moyen d'une femme de 45 ans est présenté sous la forme de 0,21 % et le risque de cancer du sein pour cette femme particulière est de 0,24 %. Cela signifie que cette femme appartient à un groupe où 2,4 femmes sur 1 000 développeront un cancer du sein au cours de l'année à venir.

En fonction du score de risque obtenu, les options de dépistage futures peuvent être personnalisées pour chaque patient (Figure 6). Si un score de risque faible est présenté, la poursuite du plan de surveillance actuel de la femme ou l'allongement des intervalles entre les dépistages à la discrétion du médecin, conformément aux normes régionales ou nationales, peuvent être recommandés. En ce qui concerne les catégories de risques généraux et modérés, il est probable que la poursuite du plan d'examen préalable actuel soit recommandée, mais un dépistage supplémentaire peut être discuté. Cependant, pour les femmes

	Stratification (Risque absolu)	Femmes à risque (%)	Risque absolu moyen (%)	Risque relatif
NICE	Faible (<0,075 %)	33 :	0,04 :	1,0 (Réf.)
	Général (0,075 % - <0,3 %)	39 :	0,16 :	4,4x
	Modéré (0,3% - <0,8 %)	18 :	0,48 :	13,4x
	Élevé (>0,8 %)	9,6 :	1,16 :	32,1x

Tableau 3 - Stratification des femmes en utilisant ProFound AI Risk DBT et les directives NICE. Les catégories de risque, les femmes à risque et le risque absolu moyen et le risque relatif sont décrits.



Figure 5: Affichage de ProFound AI Risk DBT mettant en évidence la catégorie de risque globale, le score de risque et l'alignement avec le risque de population pour l'âge de la femme sélectionnée

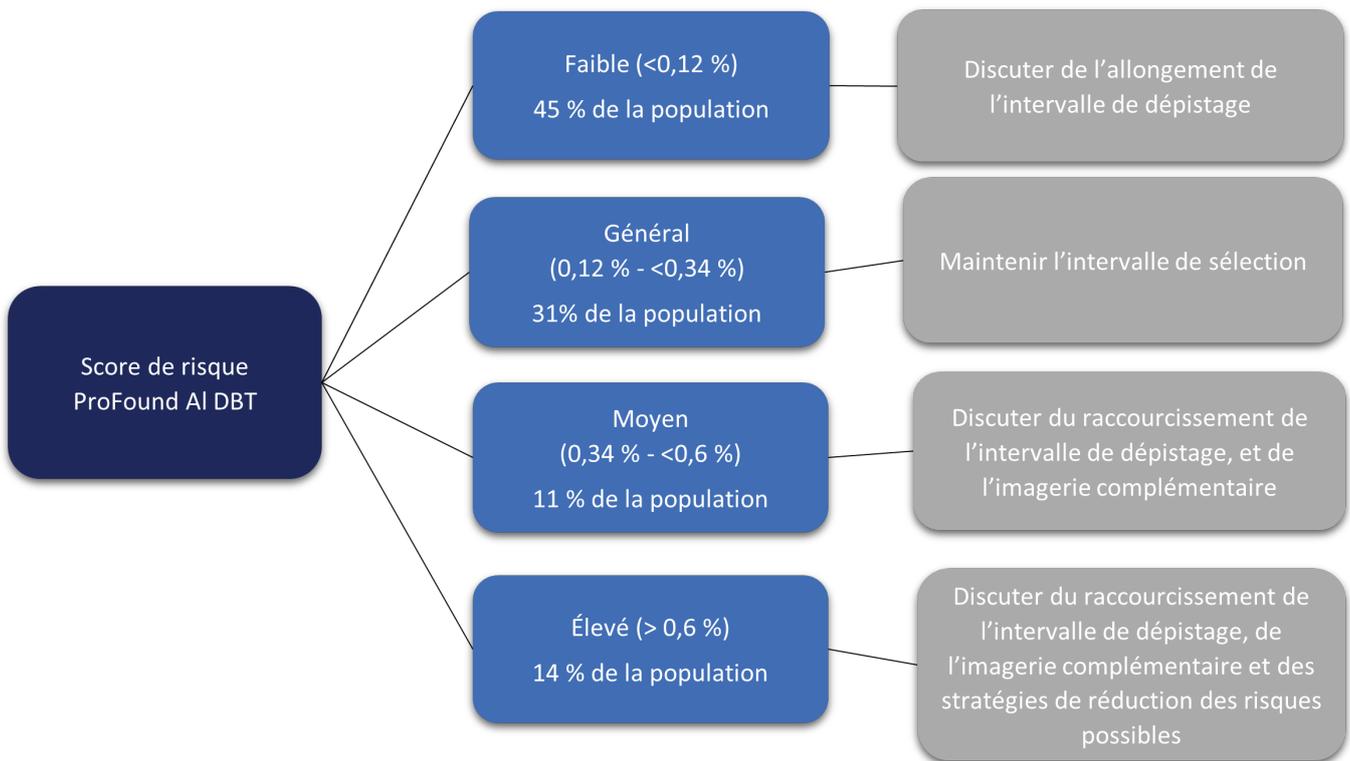


Figure 6: Stratifications du risque pour ProFound AI Risk DBT et les éventuelles recommandations de dépistage en fonction du score de risque

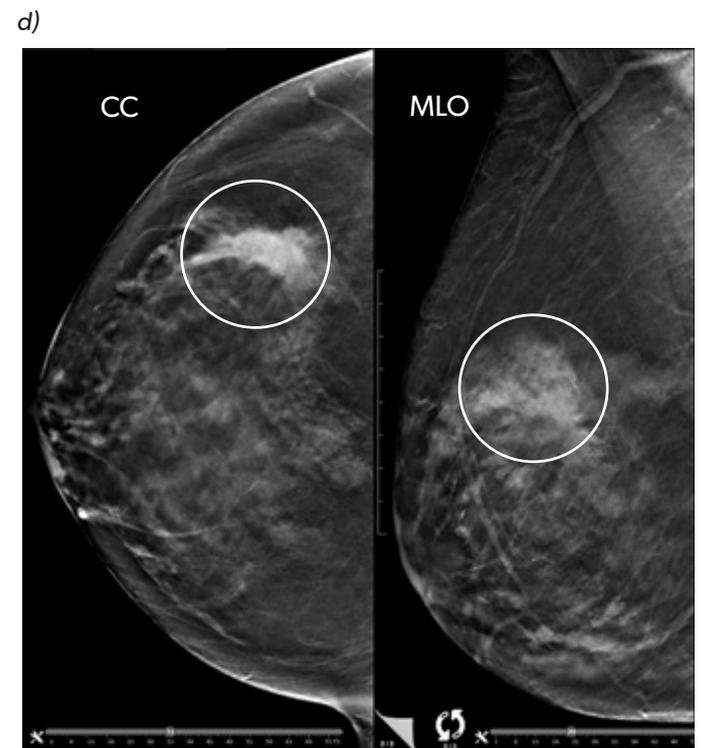
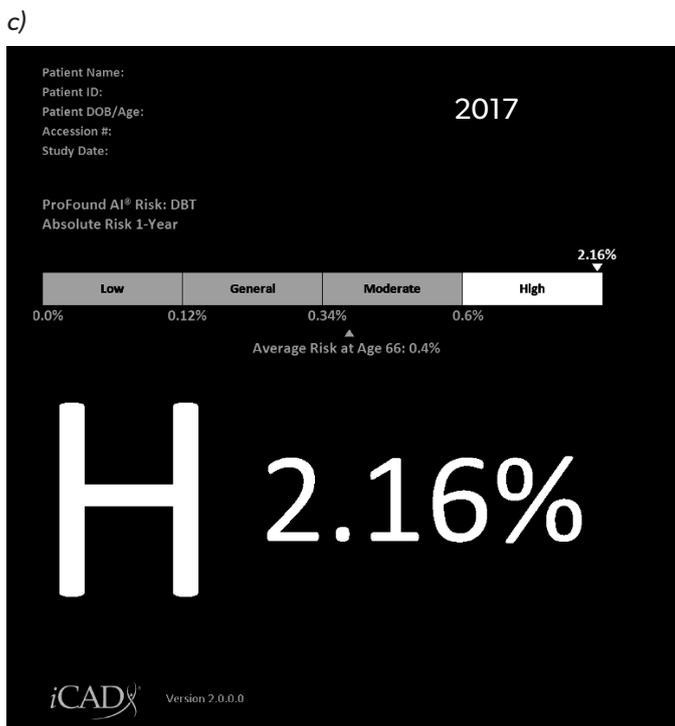
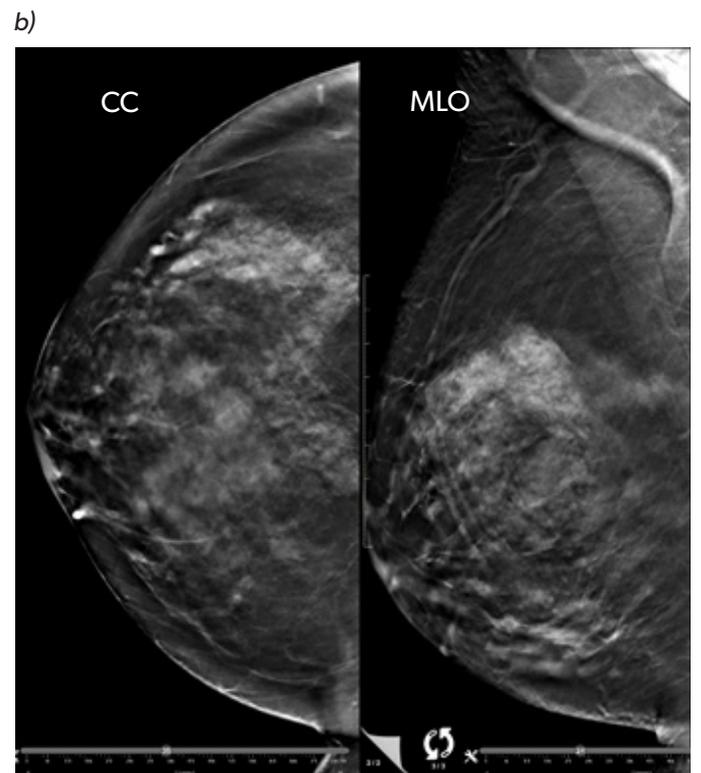
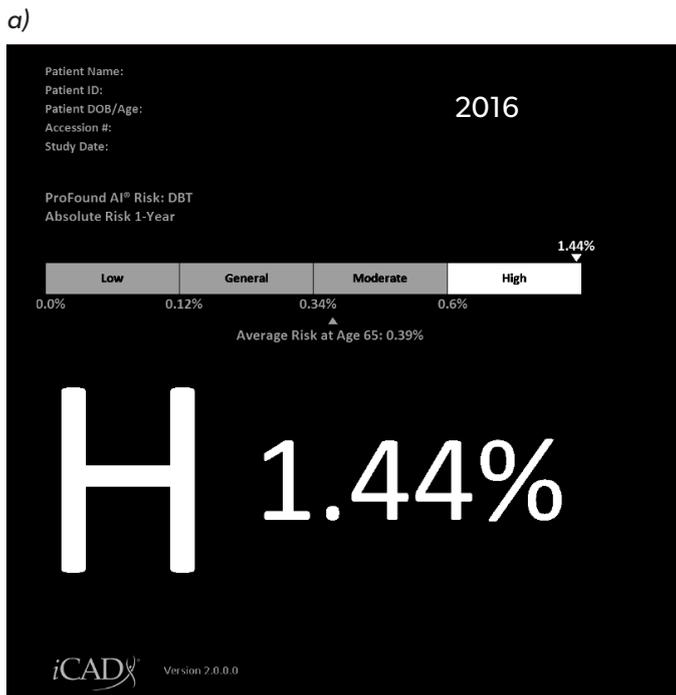


Figure 7: Exemple clinique de ProFound AI Risk DBT.

Résultat du score de risque initial (a), et images correspondantes (b) ainsi que le score de risque de l'année suivante (c) et les images mammographiques (d)

ayant un score de risque élevé, les recommandations peuvent inclure un raccourcissement des fréquences de dépistage actuelles. En outre, des options de dépistage supplémentaires telles que l'échographie, l'imagerie par résonance magnétique ou la mammographie améliorée par contraste, couplée à des conseils génétiques, à des tests génétiques ou à des stratégies de réduction des risques peuvent être discutées particulièrement avec les femmes présentant des scores de risque extrêmement élevés.

Prendre en compte l'exemple suivant de ProFound AI Risk dans un scénario clinique. Une femme de 65 ans ayant des antécédents familiaux de cancer du sein (une tante maternelle a reçu un diagnostic de cancer du sein à l'âge de 60 ans) a présenté sa mammographie annuelle de dépistage en 2016. Les résultats de la DBT ont indiqué qu'il n'y avait aucune preuve de carcinome et les résultats globaux étaient cohérents avec ses mammographies antérieures. Lorsque ProFound AI Risk DBT a été réalisé rétrospectivement sur cette mammographie, il a rapporté un score de risque à 1 an de 1,44 %, bien au-dessus du seuil entre les catégories de risque modéré et élevé (0,6 %), et presque un facteur de quatre fois plus élevé que le risque moyen de 0,39 % pour une femme de son âge (Figure 7a). Si ProFound AI Risk avait été utilisé cliniquement, un score de risque de cette ampleur aurait pu faire en sorte que diverses options de dépistage soient présentées immédiatement pour une détection précoce.

L'année suivante, son examen DBT normalement programmé a révélé une asymétrie sur l'aspect latéral du sein droit sur la vue craniocaudale (CC), pouvant correspondre à une distorsion architecturale de la vue oblique médullaire (MLO) à 10 heures (Figure 8d, telle qu'entourée dans les vues CC et MLO), qui était également palpable. Une échographie diagnostique a ensuite été réalisée qui montrait une masse hypoéchoïque irrégulière correspondant aux résultats mammographiques. Une microbiopsie échoguidée a révélé un carcinome canalaire infiltrant (grade nucléaire 2). L'examen DBT 2017, avec un score de risque à 1 an encore plus élevé de 2,16 % (Figure 7c), montre un résultat suspect qui est plus visible que dans les images DBT 2016 (comparaison Figure 7b à 7d). Si ProFound AI Risk avait été utilisé en 2016, un potentiel de détection plus précoce du cancer à un stade plus traitable aurait pu se produire soit par des recommandations concernant l'augmentation de la fréquence de dépistage et/ou des options de dépistage complémentaire.

Développements dans l'évaluation de ProFound AI Risk

À l'heure actuelle, ProFound AI Risk DBT incorpore les mêmes facteurs d'entrée que ProFound AI Risk FFDM, à savoir les facteurs d'âge et de densité provenant de la mammographie elle-même. La décision de procéder à l'intégration des antécédents familiaux, du mode de vie et des marqueurs génétiques est à la phase d'idée de produits par iCAD.

Conclusion

ProFound AI Risk est conçu pour aider les médecins à optimiser le dépistage individualisé afin d'améliorer l'efficacité et les résultats, ainsi que pour les coûts. Qu'il s'agisse de FFDM ou de DBT, ProFound AI Risk offre une capacité sans précédent d'estimer le risque de développer un cancer du sein sur une période de 3, 2 ou 1 an. La sensibilité et la sélectivité des deux modèles dépassent d'une large marge les modèles traditionnels et offrent un degré de personnalisation grâce aux données de l'algorithme. À l'échelle mondiale, en tant que premier modèle de risque à court terme basé sur les images FFDM ou DBT et, intégrant des caractéristiques raciales et géographiques, ProFound AI Risk offre le plus grand degré de personnalisation. Il existe un énorme potentiel pour optimiser le dépistage des patients grâce à une approche personnalisée basée sur les risques. Cependant, d'autres études cliniques sont nécessaires et sont en cours pour optimiser les performances. De plus, les efforts cliniques à l'échelle mondiale sont en cours pour examiner d'autres applications et les avantages du dépistage basé sur le risque, dans le but de simplifier le travail du clinicien et l'expérience globale du patient.

Références

1. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D et al.; Breast-cancer screening—viewpoint of the IARC Working Group; *N Engl J Med.* 2015;372(24):2353-8.
2. Hoff S, Abrahamsen A, Samset J, et al. Breast cancer: missed interval and screening-detected cancer at full-field digital mammography and screen-film mammography—results from a retrospective review. *Radiology* 2012;264(2):378-386.
3. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P et al. European cancer mortality predictions for the year 2019 with focus on breast cancer; *Ann Oncol.* 2019;30(5):781-787.
4. Neal CH, Rahman WT, Joe AI, et al. Harms of restrictive risk-based mammographic breast cancer screening. *Am J Roentgenol.* 2018;210(1):228-234.
5. Price ER, Keedy AW, Gidwaney R, et al. The potential impact of risk-based screening mammography in women 40–49 years old. *Am J Roentgenol.* 2015;205:1360–1364.
6. https://www.breastcancer.org/symptoms/understand_bc/statistics. Accessed July 2021
7. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81(24):1879-86.
8. Brentnall A, Harkness E, Astley S et al. Mammographic density adds accuracy to both the Tyrer-Cuzick and Gail breast cancer risk models in a prospective UK screening cohort. *Breast Cancer Res.* 2015; 17:147.
9. Eriksson M, Czene K, Strand F et al. Identification of Women at High Risk of Breast Cancer Who Need Supplemental Screening. *Radiology* 2020; 297:327-333.
10. Mandrekar, J.N.; Receiver Operating Characteristic Curve in Diagnostic Test Assessment, *Journal of Thoracic Oncology*, 2010; 5:1315.
11. Hosmer DW, Lemeshow S., *Applied Logistic Regression*, 2nd Ed. Chapter 5. New York, NY: John Wiley and Sons, 2000:160–164.
12. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf> Accessed July 2021
13. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence - SEER Research Data, 9 Registries, Nov 2020 Sub (1975-2018) - Linked To County Attributes - Time Dependent (1990-2018) Income/Rurality, 1969-2019 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2021, based on the November 2020 submission.
14. Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP et al.; Supplemental Screening for Breast Cancer in Women with Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Service Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016 Report No.: 14-05201-EF-3.
15. National Collaborating Centre for Cancer (UK). *Familial Breast Cancer: Classification and Care of People at Risk of Familial Breast Cancer and Management of Breast Cancer and Related Risks in People with a Family History of Breast Cancer*. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2013 Jun.
16. Eriksson M, Destounis S, Schilling K, A Risk Model for Digital Breast Tomosynthesis to Predict Breast Cancer and Guide Clinical Follow-up, (in review)
17. Lee C, Dershaw D, Kopans D et al. Breast Cancer Screening with Imaging: Recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the Use of Mammography, Breast MRI, Breast Ultrasound, and Other Technologies for the Detection of Clinically Occult Breast Cancer, *J Am Coll Radiol* 2010;7(1):18-27
18. Oeffinger K, Fontham E, Etzioni R, Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update from the American Cancer Society, *JAMA* 2015;15:1599-1614

