



CONVEGNO
NAZIONALE
GISMa
2013

III sessione **RICERCA E INNOVAZIONE**
Chairmen: P. Fonio, M. Zappa

Le ultime novità in termini di RADIOLOGIA

Daniela BERNARDI

Trento

RICERCA E INNOVAZIONE

.... processi basati sulle **migliori evidenze disponibili** per ottimizzare performance, appropriatezza ed efficacia di questo strumento di prevenzione.... (*da sito ONS*)

MAMMOGRAFIA è indagine gold standard nello screening in quanto garantisce:

- diagnosi precoce del cancro della mammella
- riduzione dell'incidenza dei cancri in stadio avanzato fino ad un 20-30%
- riduzione della mortalità per cancro della mammella nelle donne 50-69aa

EUROSCREEN Working Group, J Med Scree. 2012

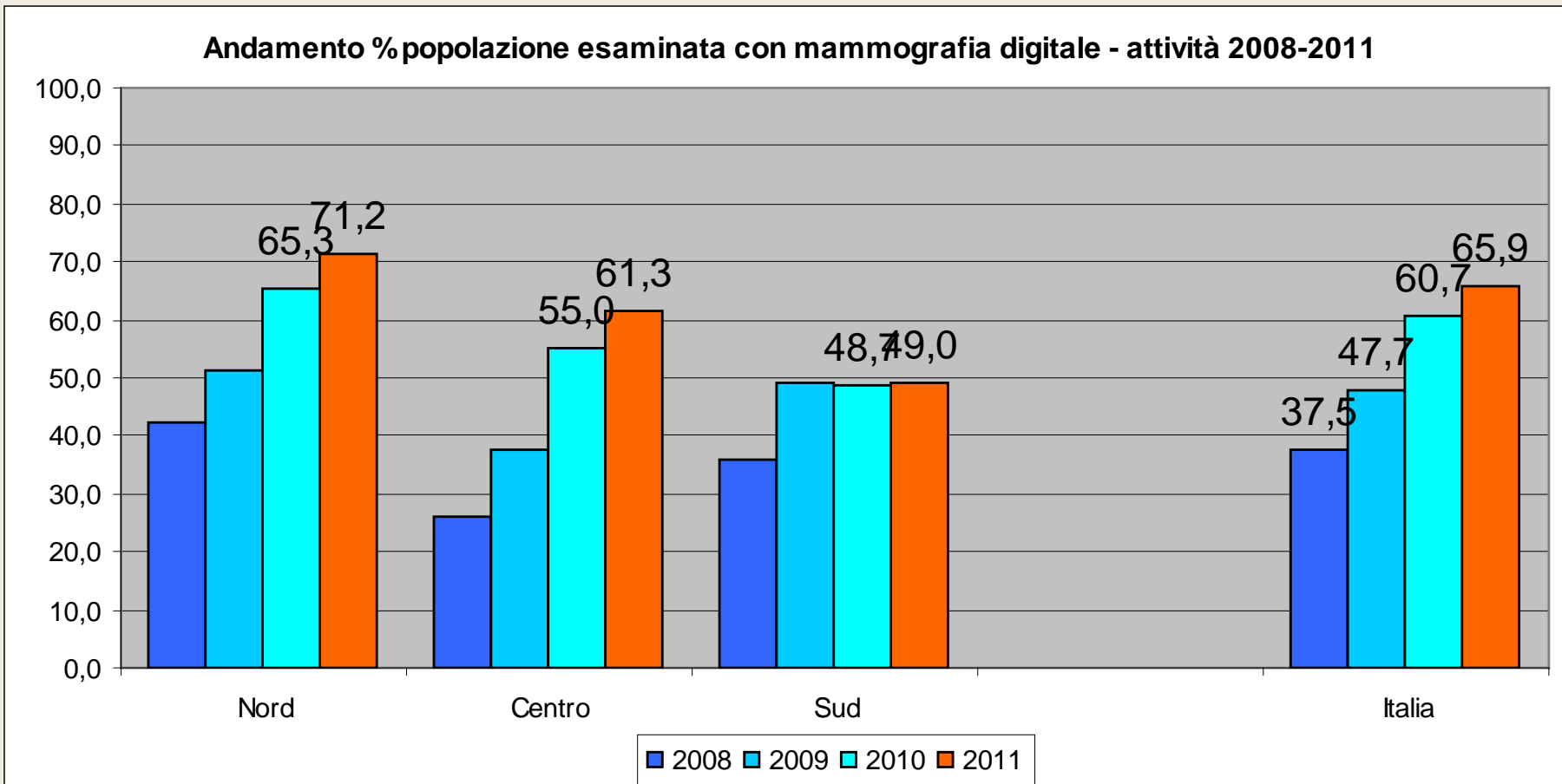
The Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. Lancet. 2012

Duffy SW et al. J Med Screen, 2012

Foca F. et al. Cancer. 2013

STATO DELL'ARTE:

Mammografia: FFDM, SFM, CR



Daniela GIORGI, settembre 2013

SFM versus FFDM

Houssami N, Ciatto S., 2011, *Prev Med* vol. 53; pp.123-6

Studies comparing screen-film mammography and full-field digital mammography: Estimates of breast screening performance^a.

Study (first author)	Age group (years)	Number of screening examinations		Recall rate, %		Cancer detection rate, % (invasive and DCIS)		Positive predictive value for recall, %	
		SFM	FFDM	SFM	FFDM	SFM	FFDM	SFM	FFDM
Colorado–Massachusetts (Lewin et al., 2001)	>40	6736	6736	14.9	11.8 ^b	0.49	0.40	3.3	3.4
Oslo I (Skaane et al., 2005)	50–59	3683	3683	3.5	4.6 ^b	0.71	0.54	20.2	11.8
Oslo II (Skaane et al., 2007)	45–69	16,985	6944	2.5	4			5.1	13.9
DMIST (Pisano et al., 2005)	47–62	42,555	42,555	8.6	8			4.7	5.1
Helsingborg (Heddson et al., 2007)	46–74	25,901	9841	1.4	1			1.8	47.1 ^b
Florence (Del Turco et al., 2007)	50–69	14,395	14,385	3.5	4			4.7	15.9
Vestfold County (Vigeland et al., 2008)	50–69	324,763	18,239	4.2	4			5.1	18.5 ^b
East London (Vinnicombe et al., 2009)	≥50	31,720	8478	3.4	3			4.6	14.2
Barcelona (Sala et al., 2009)	50–69	12,958	6074	5.5	4			7.5	9.7
Utrecht (Karssemeijer et al., 2009)	50–75	311,082	56,518 ^c	1.3	2			9.5	25.5 ^b
INBSP ^d (Hambly et al., 2009)	50–64	153,619	35,204	3.1	4			6.7	15.7
Flanders (Van Ongeval et al., 2010)	50–69	23,325	11,355	2.4	2			4.8	24.0

Cancer detection rate, % (invasive and DCIS)

SFM FFDM

0.49	0.40
0.71	0.54
0.38	0.59 ^b
0.41	0.44
0.31	0.49 ^b
0.58	0.72
0.65	0.77
0.72	0.68
0.40	0.40
0.51	0.56
0.52	0.63 ^b
0.64	0.59

Abbreviations: SFM = screen-film mammography; FFDM = full-field digital mammography; DMIST = Digital Mammography

^a Adapted, in part, from a review by Skaane (Skaane, 2009).

^b Indicates statistically significant difference ($p < 0.05$) for comparison between SFM and FFDM.

^c Full-field digital mammography with computer-aided detection.

^d Irish National Breast Screening Programme.

FFDM sensibilità simile alla SFM

SFM versus FFDM

Houssami N, Ciatto S., 2011, *Prev Med* vol. 53; pp.123-6

Studies comparing screen-film mammography and full-field digital mammography: Estimates of breast screening performance^a.

Study (first author)	Age group (years)	Number of screening examinations		Recall rate, %		Cancer detection rate, % (invasive and DCIS)		Positive predictive value for recall, %	
		SFM	FFDM	SFM	FFDM	SFM	FFDM	SFM	FFDM
Colorado–Massachusetts (Lewin et al., 2001)	>40	6736	6736	14.9	11.8 ^b	0.49	0.40	3.3	3.4
Oslo I (Skaane et al., 2005)	50–59	3683	3683	3.5	4.6 ^b	0.71	0.54	20.2	11.8
Oslo II (Skaane et al., 2007)	45–69	16,985	6944	2.5	4.2 ^b	0.22	0.25 ^b	15.1	13.9
DMIST (Pisano et al., 2005)	47–62	42,555	42,555	8.6	8.6			4.7	5.1
Helsingborg (Heddson et al., 2007)	46–74	25,901	9841	1.4	1.0			21.8	47.1 ^b
Florence (Del Turco et al., 2007)	50–69	14,395	14,385	3.5	4.3 ^b			14.7	15.9
Vestfold County (Vigeland et al., 2008)	50–69	324,763	18,239	4.2	4.1			15.1	18.5 ^b
East London (Vinnicombe et al., 2009)	≥50	31,720	8478	3.4	3.2			14.6	14.2
Barcelona (Sala et al., 2009)	50–69	12,958	6074	5.5	4.2 ^b			7.5	9.7
Utrecht (Karssemeijer et al., 2009)	50–75	311,082	56,518 ^c	1.3	2.1			39.5	25.5 ^b
INBSP ^d (Hambly et al., 2009)	50–64	153,619	35,204	3.1	4.0 ^b			16.7	15.7
Flanders (Van Ongeval et al., 2010)	50–69	23,325	11,355	2.4	2.6			24.8	24.0

Recall rate, %	
SFM	FFDM
14.9	11.8 ^b
3.5	4.6 ^b
2.5	4.2 ^b
8.6	8.6
1.4	1.0 ^b
3.5	4.3 ^b
4.2	4.1
3.4	3.2
5.5	4.2 ^b
1.3	2.1
3.1	4.0 ^b
2.4	2.6



FDM specificità inferiore rispetto alla SFM

Abbreviations: SFM = screen-film mammography; FFDM = full-field digital mammography; DMIST = Digital Mammography In-Place Study

^a Adapted, in part, from a review by Skaane (Skaane, 2009).

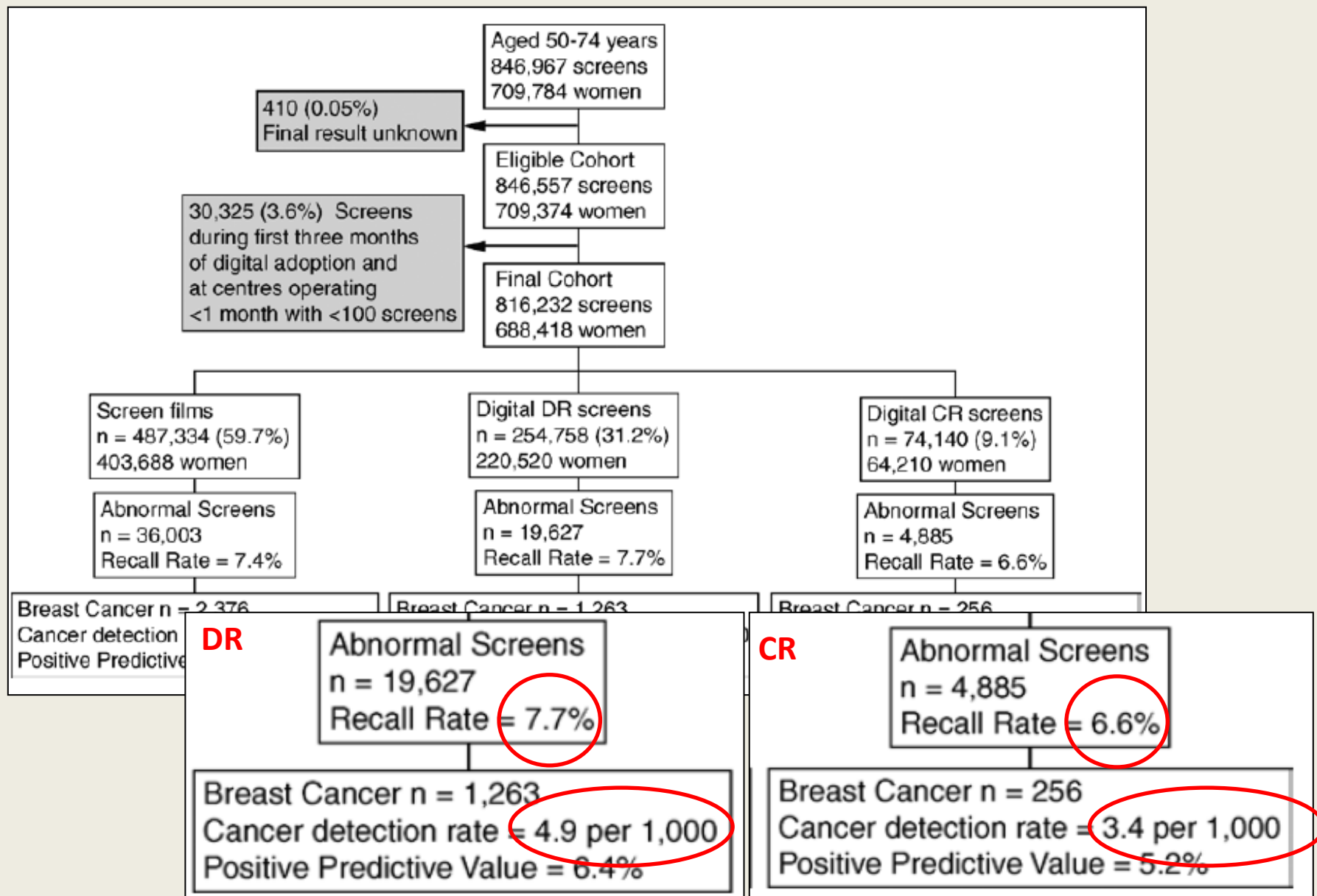
^b Indicates statistically significant difference (p<0.05) for comparison between SFM and FFDM.

^c Full-field digital mammography with computer-aided detection.

^d Irish National Breast Screening Programme.

SFM versus FFDM versus CR

Chiarelli AM, et al., 2013, *Radiology* vol. 268(3); pp.684-93



RICERCA E INNOVAZIONE: PERCHE' ?

per aumentare SENSIBILITA' e SPECIFICITA' del test

SENSIBILITÀ:

- effetto mascherante legato alla densità mammografica
- sovrapposizioni tissutali

SPECIFICITÀ:

- sovrapposizioni tissutali

TOMOSINTESI (DBT)

Principio:

acquisire multiple proiezioni a bassa dose della mammella mediante un movimento angolare del tubo radiogeno e, successivamente, mediante software dedicati determinare una ricostruzione pseudo-tridimensionale della mammella.

Scopo:

aumentare la SENSIBILITA' del test riducendo gli effetti di sovrapposizione che possono comportare un mascheramento/misconoscimento delle lesioni eteroplastiche della mammella;

aumentare la SPECIFICITA' del test riducendo i dubbi/sospetti che questi fenomeni di sovrapposizione talora determinano.

Autore	Anno pubbl.	Modalità	Età soggetti
Wallis et al.	2012	Test set observer study	56,3 (40-80)
Michell et al.		Prospective study on women recalled to assessment	NR
Skaane et al.		Clinical series selected with symptoms or recalled to assessment	57 (30-87)
Gur et al.		Test set observer study	51 (36-77)
Bernardi et al.		Prospective (simulation) study on women recalled to assessment	51,8 (35-77)
Noroozian et al.		Test set observer study	NR (34-88)
Svane et al.	2011	Clinical series selected with suspicious lesions on mammogram	56,8 (40-85)
Tagliafico et al.		Prospective study of abnormalities recalled to assessment	51
Gennaro et al.	2010	Clinical series selected with suspicious lesions on mammogram	NR
Svahn et al.		Test set observer study	NR
Teerstra		Clinical series selected with symptoms or recalled to assessment	52 (29-92)
Gur et al.	2009	Test set observer study	NR
Poplack et al.	2007	Clinical series selected with suspicious lesions on mammogram	57 (34-85)

TOMOSINTESI (DBT): migliori evidenze disponibili

L'impiego della DBT in associazione alla DM **aumenta l'accuratezza diagnostica;**

l'aumento in accuratezza diagnostica è dovuta sia ad un'**umentata riconoscibilità delle lesioni** che ad una **riduzione dei falsi positivi;**

l'utilizzo della DBT nelle due proiezioni MLO e CC garantisce **migliore accuratezza diagnostica** della DM nelle stesse proiezioni; la DBT in una sola proiezione ha minore accuratezza della DM in due proiezioni;

gli studi caratterizzati dalla valutazione soggettiva circa la significatività delle lesioni tumorali ha evidenziato che i cancri erano in media equamente o addirittura più significativi alla DBT che alla DM.

LIMITI degli studi:

scarsa numerosità dei campioni;

utilizzo prevalente di test-set allestiti con esami clinici arricchiti in cancri

TOMOSINTESI (DBT): migliori evidenze disponibili

Studi di comparazione tra FFDM (2D) e Digital Breast Tomosynthesis (DBT) nello **SCREENING**

TRIALS/STUDI	Popolazione	Età	Disegno
Trento/Verona(STORM) ^a	Scr organizzato	49-69aa	2D vs 2D+DBT
Oslo (OTST) ^a	Scr organizzato	50-69aa	2D vs 2D+DBT
Houston (TOPS) ^a	Scr spontaneo	≥18aa	2D vs 2D+DBT
Yale ^a	Scr spontaneo	>40aa	2D vs 2D+DBT
Malmø (MBTST) ^b	Scr organizzato	40-74aa	2D vs 2D+swDBT

^a Risultati pubblicati

^b RCT

STORM trial:

Donne residenti
49-69 anni

Consenso informato

Acquisizione
COMBO® (2D+DBT)

Lettore A
Refertazione 2D

Lettore B
Refertazione 2D

Lettore A
Refertazione DBT

Lettore B
Refertazione DBT

Richiamo per
qualsiasi dubbio
(A o B, 2D o DBT)

Accertamento =
Reference standard

Doppia lettura
sequenziale in cieco

Approfondimento di tutti i sospetti

OSLO trial:

Donne residenti
50-69 anni

↓ Consenso informato

Acquisizione
COMBO® (2D+DBT)

Lettore A
2D

Lettore B
2D+CAD

Lettore C
2D+DBT

Lettore D
synt2D+DBT

DOPPIA LETTURA
2D

DOPPIA LETTURA
2D+DBT

Doppia lettura simulata

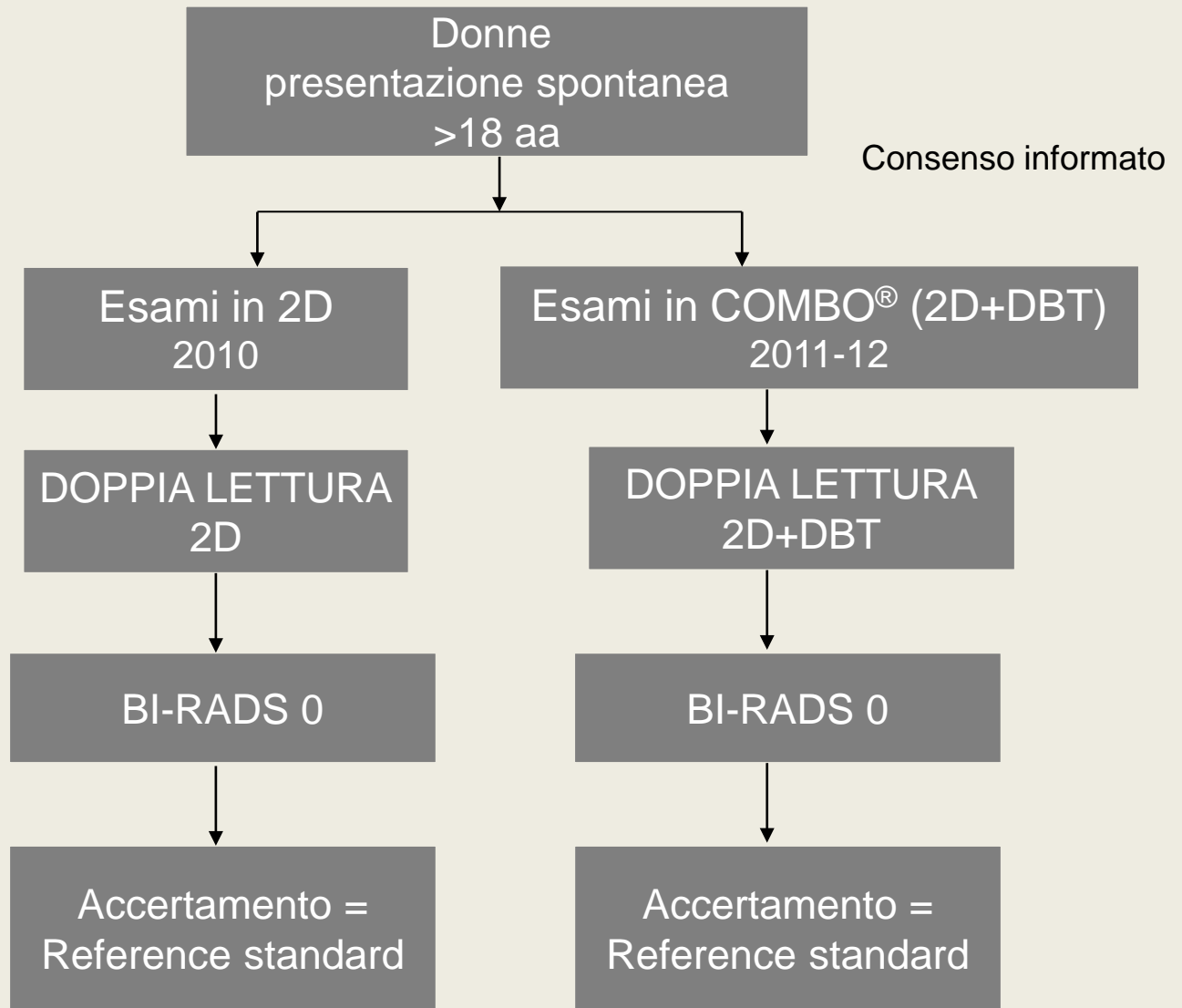
Tutti i dubbi
ARBITRATO

Arbitrato dei casi sospetti

CASI SELEZIONATI

Accertamento =
Reference standard

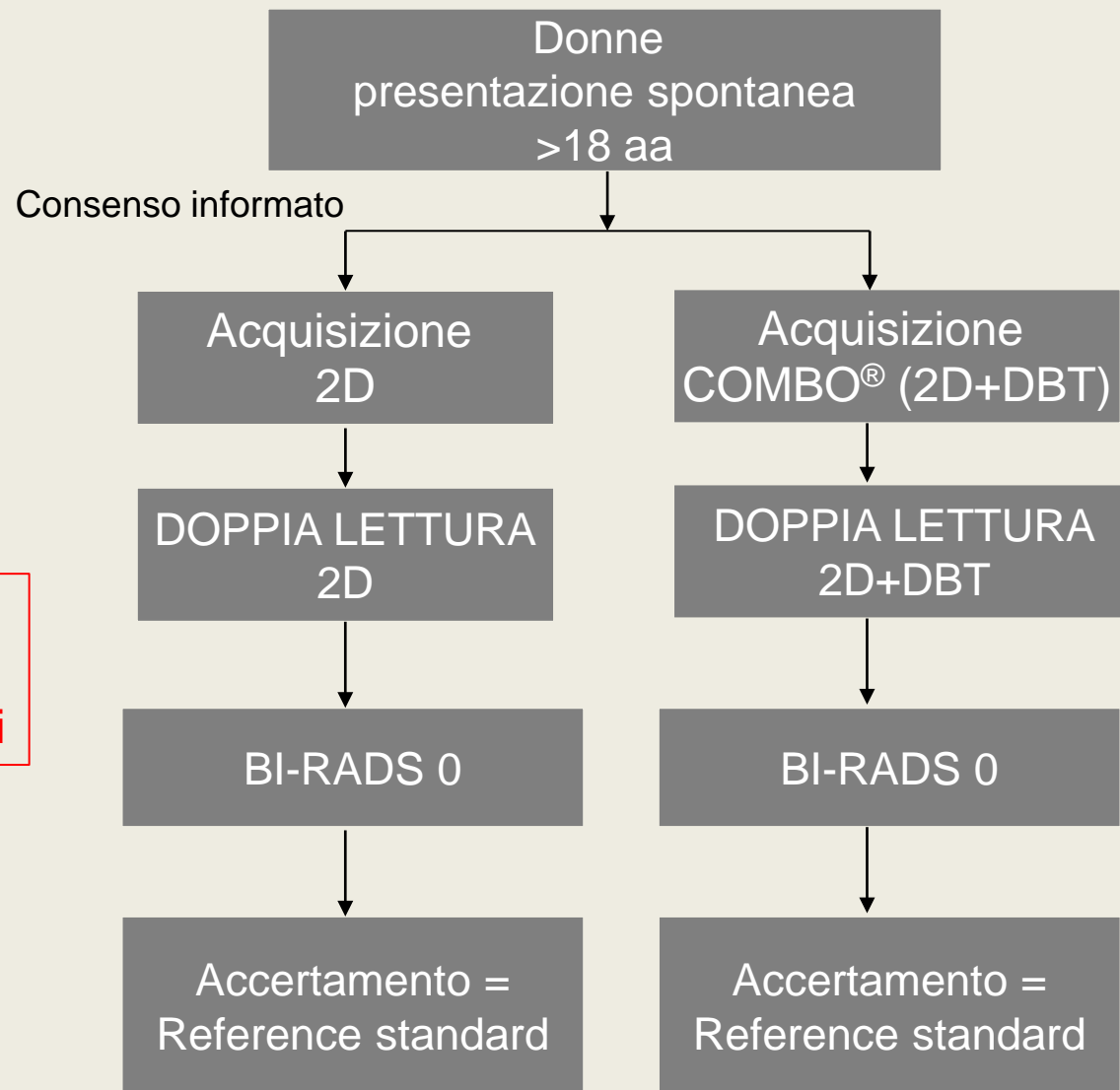
HOUSTON study:



Lettori differenti

Popolazioni differenti

YALE study:



Lettori differenti

Popolazioni differenti

MALMØ trial:

Donne residenti
40-74 anni

↓ Consenso informato

Acquisizione
2D + swDBT (MLO)

Lettore A
2D

Lettore B
2D+prior

Lettore C
swDBT

Lettore D
swDBT+2D CCview

Lettore D
swDBT+2D Ccview
+prior

DOPPIA LETTURA INDIPENDENTE

RISULTATI:



TRIALS/STUDI	Popol. (n)	Cancers (n)		Cancer (n / 1,000)		Incremental cancer detection rate
		2D	3D	2D	3D	
Trento/Verona (STORM) ¹	7.292	39	59	5.3	8.1	2.7 ‰
Oslo (OTST) ²	12.631	90	119	7.1	9.4	2.3 ‰
Houston, TOPS Compr. Breast ³	2D: 13.856 +3D: 9.499	56	51	4.0	5.4	1.4 ‰
Yale University (New Haven, CT) ⁴	2D: 7.058 +3D: 3.100	37	35	5.2	5.7	0.5 ‰
Malmø (MBTST) ⁵	5.700	-	-	4.7	6.8	2.1 ‰

1) Ciatto S et al.: Lancet Oncol, 2013

2) Skaane P et al.: Eur Radiol, 2013

3) Rose SL et al.: Am J Roentgenol, AJR 2013

4) Haas BM et al.: Radiology, 2013

5) Interim analysis: presented at the ECR, Vienna, 2013

**un incremento in
SENSIBILITA' con
aumento della DR
tra 0.5‰ e 2.7‰**

RISULTATI:



STUDIO	Case read	Recalled Cases		Recall Rate (%)	Recalled: Rel. Change (%)
		2D	3D		
Trento/Verona (STORM)	7,292	180	401(93)	6.2	-17 %
Oslo (OTST)	12,631	1.382	1.175	10.3 8.5	-18 %
Houston, TOPS Compr. Breast	2D: 13,856 +3D: 9,499	1208	518	8.7 5.5	-37 %
Yale University (New Haven, CT)	2D: 7,058 +3D: 3,100	38	25	12 8.4	-30 %
Malmö (MBTST)	5.700	-	-	-	+3%

un incremento in **SPECIFICITA'** con una riduzione dei **FP** compresa tra il **17** e il **37%**

TOMOSINTESI (DBT): migliori evidenze disponibili

Tutti gli studi, eccetto Malmö, hanno valutato gli effetti dell'uso combinato della 2D+DBT; non è attualmente disponibile alcuna informazione circa l'**utilizzo della sola DBT**.

L'aumento in termini di cancer detection rilevato con l'uso combinato della 2D+DBT è determinato dall'**umentata sensibilità** del test ma probabilmente è anche il risultato di un **effetto di prevalenza** (l'effetto di un primo round di screening in modalità 2D+DBT).

Non sono ancora disponibili informazioni circa i **carcinomi di intervallo** nella popolazione studiata con DBT.

La maggior parte degli studi non ha fornito informazioni circa eventuali **differenze biologiche** tra le lesioni riconosciute quando alla 2D si è aggiunta la DBT e quelle identificate dalla sola 2D.

DBT: APPLICABILITA' NELLO SCREENING

TEMPI ESECUZIONE

- variabile umana
- variabile tecnologica

Bernardi D, Ciatto S et al. BJR, 2012

The British Journal of Radiology, 85 (2012), e1174–e1178

Application of breast tomosynthesis in screening: incremental effect on mammography acquisition and reading time

2D+3D mammography was associated with a modest (though statistically significant) increase in acquisition time. The study design considered only the crude patient positioning and image acquisition time, and the observed **+26%** excess for 2D+3D might be further reduced with respect to overall “door to door” time, including time for undressing/dressing, which is variable. Overall, time to perform 2D+3D mammography would be expected to exceed that of 2D mammography, and will vary with the mammography unit used—we had a relatively short acquisition time for 3D images (4 s per view, over a 15° angle). Acquisition time may be higher with other machines that use longer scanning time (up to 15 s per view).

modesto incremento
dei tempi di acquisizione
+ 10%

variabile con la
macchina DBT
utilizzata

DBT: APPLICABILITA' NELLO SCREENING

TEMPI DI LETTURA

- variabile umana
- variabile tecnologica

Trial/studio	2D (media)	2D+DBT (media)	Diff. 2D+DBT vs 2D	Diff. % 2D+DBT vs 2D
Trento*	33''	77''	44''	+135%
Oslo trial**	48''	89''	41''	+85%

*Bernardi D, Ciatto S et al.: BJR, 2012

**Skaane P et al.: Eur Radiol, 2013

Curva di apprendimento? Individuazione di idonei hanging protocols?

«...l'allungamento è accettabile considerando l'incremento in cancer detection...»**

APPLICABILITA' NELLO SCREENING

DOSE ————— variabile tecnologica

Per ogni singola proiezione la dose ghiandolaire media somministrata in modalità DBT è simile a quella di una esposizione in 2D.

Feng SS, Sechopoulos I. Radiology, 2012

Tagliafico A et al. European Radiology, 2012

Tinberg A et al. Radiation Protection Dosimetry 2011

L'utilizzo combinato della DBT e della 2D determina un raddoppio della dose

	2D	2D + DBT Combo®	synt2D + DBT C-view®
DGM	1.58 ± 0.61mGy	3.52 ± 1.08mGy	1.95 ± 0.58mGy

Skaane P et al. Eur Radiol, 2013

2D SINTETICA: immagine 2D ricostruita dalle acquisizioni in modalità DBT

Dose reduction in digital breast tomosynthesis (DBT) screening using synthetically reconstructed projection images: an observer performance study

Gur D et al. Acad Radiol. 2012

Studio retrospettivo, utilizzando un set di esami acquisiti in modalità combinata 2D+3D ed utilizzando software di sintetizzazione c-view® (*Hologic, Bedford, Massachusetts, US*)

	2D+DBT	synt 2D+DBT	<i>p</i>
Sensibilità %	82.6	77.2	<0.05
Specificità %	28.9	29.7	

Necessitano altri studi

2D SINTETICA: immagine 2D ricostruita dalle acquisizioni in modalità DBT

- Oslo trial: **2D** versus **2D+DBT** versus **synt 2D+DBT**

- STORM2: **2D** versus **2D+DBT** versus **synt2D + DBT**

- TRIAL italiano: multicentrico
multivendors

RCT

AUMENTO di DETECTION RATE

RIDUZIONE dei CA. INTERVALLO

RIDUZIONE di DETECTION RATE allo SCR SUCCESSIVO

EARLY DETECTION or OVER DETECTION?

Conclusioni:

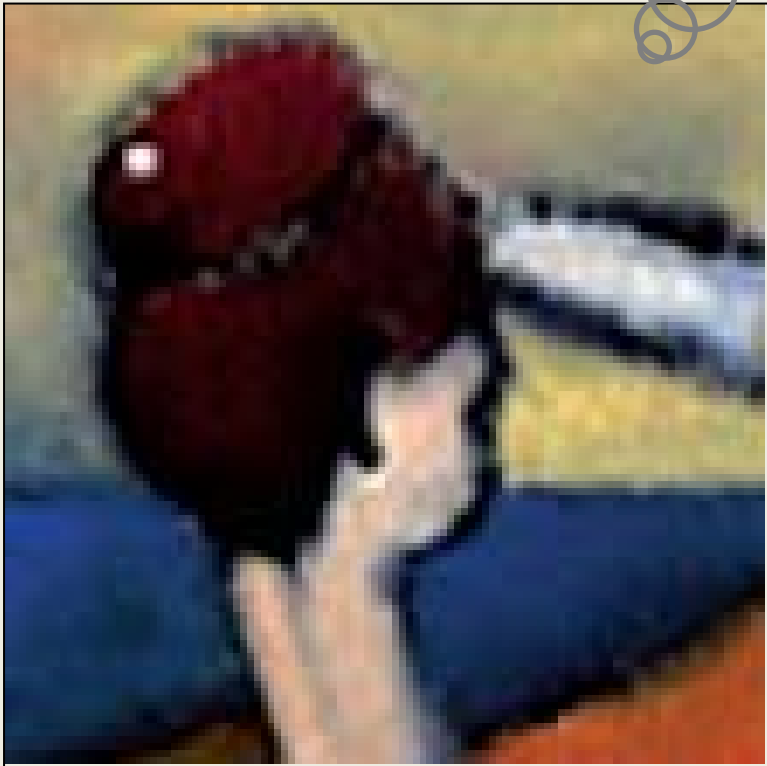
DBT può essere una risposta alla necessità di impiegare nuove strategie di screening

Valutazione del rischio in funzione di:

- età
- storia familiare
- profilo genetico
- densità mammografica — sistemi per la stima automatica della densità
- esito DBT

per definire una modalità di screening sempre più personalizzata!

Continuiamo a ricercare ed innovare



Grazie per l'attenzione!