

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia

Arcispedale S. Maria Nuova

Istituto in tecnologie avanzate e modelli assistenziali in oncologia

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



Organisation of European Cancer Institutes
European Economic Interest Grouping



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia

La sorveglianza epidemiologica dello screening dei tumori della mammella nella regione Emilia Romagna

Seminario di studio

Bologna ,30 marzo 2017

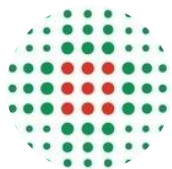
Focus on : tomosintesi, esperienza di Reggio Emilia

Dr.ssa RITA VACONDIO

Responsabile della Struttura Semplice di Mammografia e Screening Mammografico

Arcispedale Santa Maria Nuova - IRCCS di Reggio Emilia





ReTomo Trial

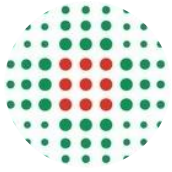


Trial Clinico per valutare l'efficacia della Tomosintesi nel Programma di Screening del carcinoma della mammella nella provincia di Reggio Emilia

Disegno dello studio

- Randomizzazione della popolazione (rapporto 1 :1)
 - **Braccio Sperimentale** : doppio esame **Tomo + MX**
 - **Braccio di Controllo** : **MX** (*standard of care*)

- **55 000** donne *invitate* in un periodo di circa 3 anni
- ipotizzando il 72% di adesione allo studio, è previsto l'arruolamento di **20 000** donne per braccio. Questo campione dovrebbe permettere di dimostrare un aumento del 10% di sensibilità di Tomo + MX
- I primi studi* riportano un aumento della DR fino al 40%
* Oslo - Malmö - Verona/Trento



ReTomo Trial

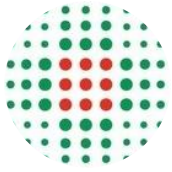
Obiettivi: valutare l'accuratezza clinica della Tomosintesi nella

- **Detection Rate**
- **Recall Rate**
- **Tempi di lettura**
- **Cancro intervallo**
- **Incidenza di T2+** al 1° e 2° round



Secondariamente:

- Dose
- Indici di performance diagnostica (accuratezza, sensibilità, specificità, VPP, VPN, FN, FP)
- Inter-lettore e intra-lettori agreement
- Agreement tra Tomo e Mx
- DR dei tumori invasivi vs non-invasivi
- Caratteristiche istologiche tumorali
- Tasso di biopsie negative
- Agreement tra Mx CC-MLO vs Tomo CC-MLO
- 2D-sintetica / CAD volumetrico
- Analisi di sottogruppi di variabili radiologiche (densità, spessore della mammella, ...)



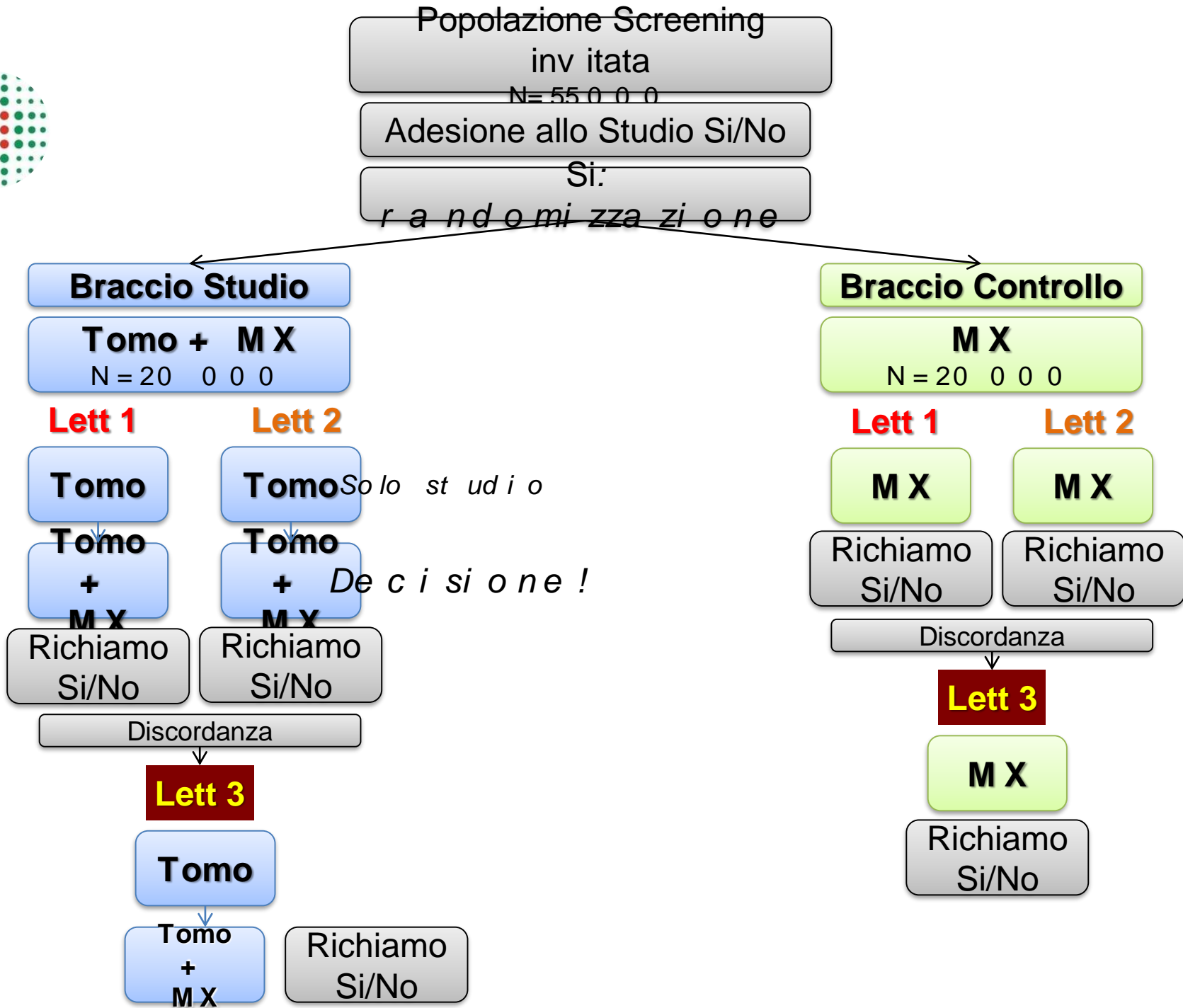
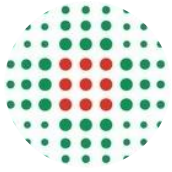
ReTomo Trial

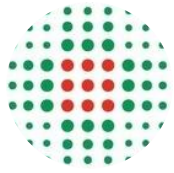
Criteri di Inclusione:

- Consenso informato
- 45-70 anni, invitate a Scandiano, Guastalla o Reggio Emilia (donne che hanno già partecipato al Programma di Screening almeno una volta)
- Ogni donna effettuerà **Tomo + MX** solo una volta

Criteri di Esclusione:

- Protesi
- Chemioterapia in atto
- Incapacità di fornire un consenso informato
- Tomosintesi già effettuata precedentemente
- Seni voluminosi che necessitano di più esposizioni già alla 2D
- Donne con pregresso Linfoma
- Mutazione BRCA 1 e 2 nota





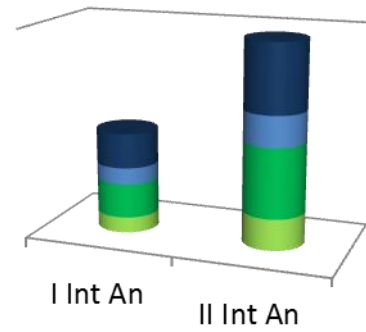
Tomo ScRE Trial – II Interim Analysis

- I nizio: 12 *Ma r zo* 2014 – Arruolamento al: 11 *Ma r zo* 2016
- Adesione all' inv ito: 92 %
- Adesione allo studio: 64 %

I Interim Analysis
Ma r zo 2015

II Interim Analysis
Ma r zo 2016

		I Interim Analysis <i>Ma r zo</i> 2015		II Interim Analysis <i>Ma r zo</i> 2016	
<i>Do n n e</i> <i>a r r u o l a t e</i>		9776		19405	
<i>Br a c c i o</i> <i>Co n t r o l l o</i>		4 832		97 82	
<i>Br a c c i o</i> <i>St u d i o</i>		4 94 4		9623	
		M X 45-50 anni		T o m o + M X 45-50 anni	
		M X 51-70 anni		T o m o + M X 51-70 anni	
<i>I</i>	1 51 3	331 9	1 590	3354	
<i>II</i>	30 31	67 51	2981	664 2	





TOM OSI NTESI & Screening

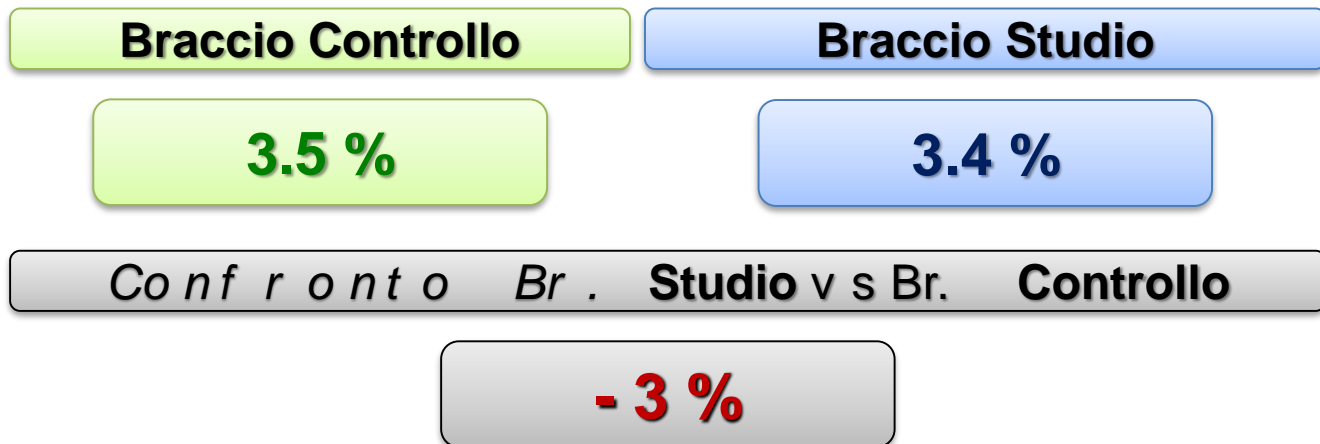
- Impatto su DR e RR
- Falsi positivi
- Microcalcificazioni: un limite?
- Protocolli e metodica
 - 1 o 2 proiezioni?
 - Sintetica
- Dose
- Tempi di lettura



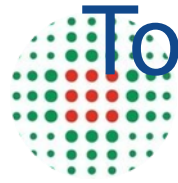


Tomo ScRE Trial – Reca ll Ra t e

<i>I n t e r i m A n a l y s i s M a r z o 2 0 1 5</i>	M X 4 5-50 aa	M X 5 1 -7 0 aa	Tomo + M X 4 5-50 aa	Tomo + M X 5 1 -7 0 aa
RR	4 . 1 %	3 . 6 %	3 . 2 %	3 . 8 %
<i>A n a l y s i s M a r z o 2 0 1 6</i>	45-50 aa	51-70 aa	45-50 aa	51-70 aa
RR	3.6 %	3.4 %	3.5 %	3.3 %

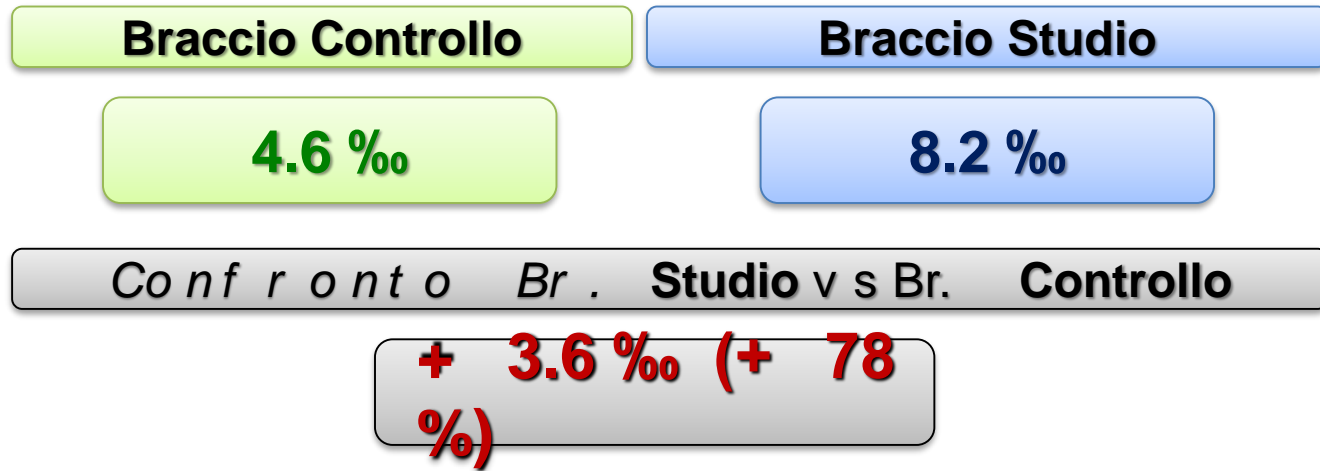


Oslo (OTST) : -1 3%; Malmø (MBTST) : + 4 3%; Verona/Trento (STORM): -17%



Tomo ScRE Trial – *D e t e c t i o n* *R a t e*

<i>I n t e r i m</i> <i>A n a l y s i s</i> <i>M a r z o 2015</i>	M X 4 5-50 aa	M X 51 -7 0 aa	Tomo + M X 4 5-50 aa	Tomo + M X 51 -7 0 aa
DR	3. 3 ‰	6. 6 ‰	3. 8 ‰	1 0 . 1 ‰
<i>A n a l y s i s</i> <i>M a r z o 2016</i>	45-50 aa	51-70 aa	45-50 aa	51-70 aa
DR	2.3 ‰	5.6 ‰	4.4 ‰	9.9 ‰



Oslo: 8.0 ‰ (+ 27 ‰) ; M almø: 8.9 ‰ (+ 43 ‰) ; Verona/Trento: 8.1 ‰ (+ 53 ‰)



Tomo ScRE Trial – VPP

<i>I n t e r i m A n a l y s i s M a r z o 2015</i>	M X 4 5-50 aa	M X 51 -7 0 aa	Tomo + M X 4 5-50 aa	Tomo + M X 51 -7 0 aa
VPP	8. 3 %	1 9. 3 %	1 2. 2 %	27 . 6 %
<i>A n a l y s i s M a r z o 2016</i>	45-50 aa	51-70 aa	45-50 aa	51-70 aa
V P P	6.5 %	16.5 %	12.6 %	29.9 %

Braccio Controllo

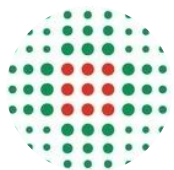
13.3 %

Braccio Studio

24.4 %

C o n f r o n t o Br . **Studio** v s Br. **Controllo**

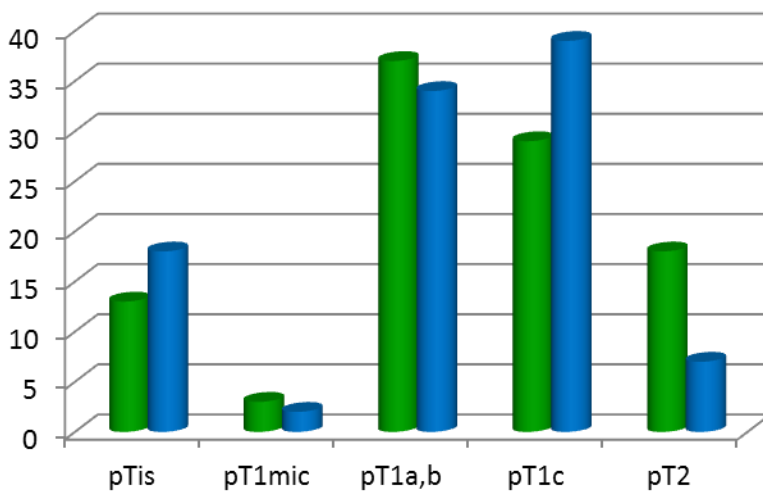
+ 84 %



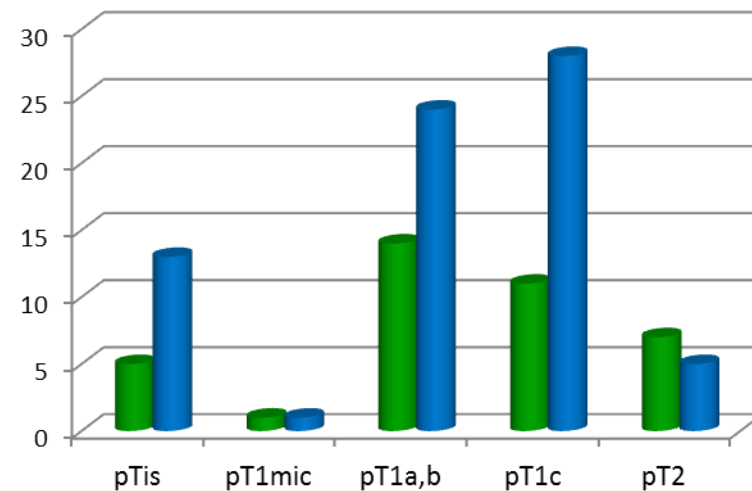
Tomo ScRE Trial - TNM

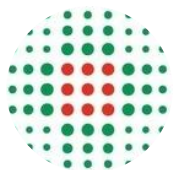
<i>TNM</i>	Br. Controllo M X	Br. Studio TOM O + M X
pTis	13 %	18 %
pT1 mic	3 %	2 %
pT1a,b	37 %	34 %
pT1c	29 %	39 %
pT2	18 %	7 %

P ercentuale



Numero di P azienti

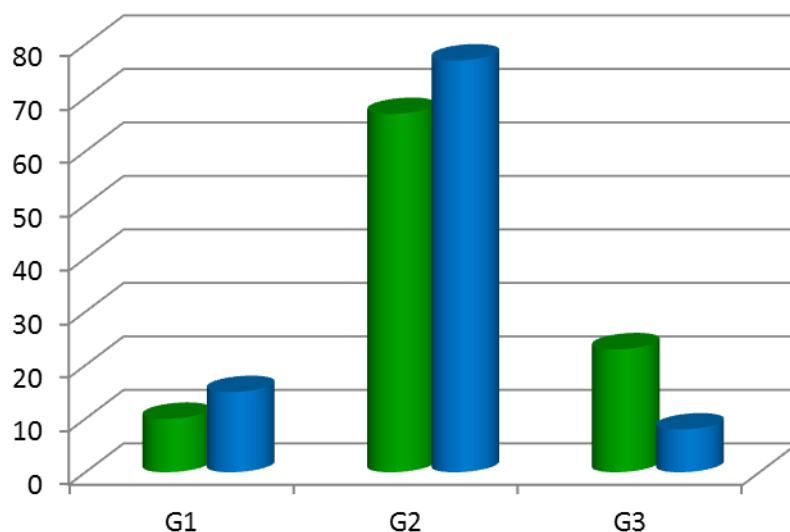




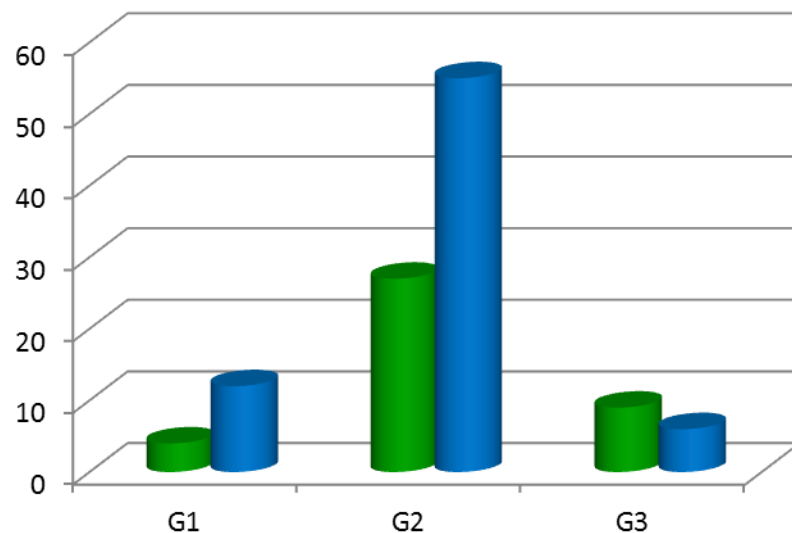
Tomo ScRE Trial - Grado

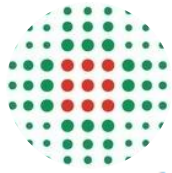
Grado	Br. Controllo M X	Br. Studio TOM O + M X
G1	10 %	15 %
G2	67 %	77 %
G3	23 %	8 %

Percentuale



Numero di Pazienti





Overdiagnosis

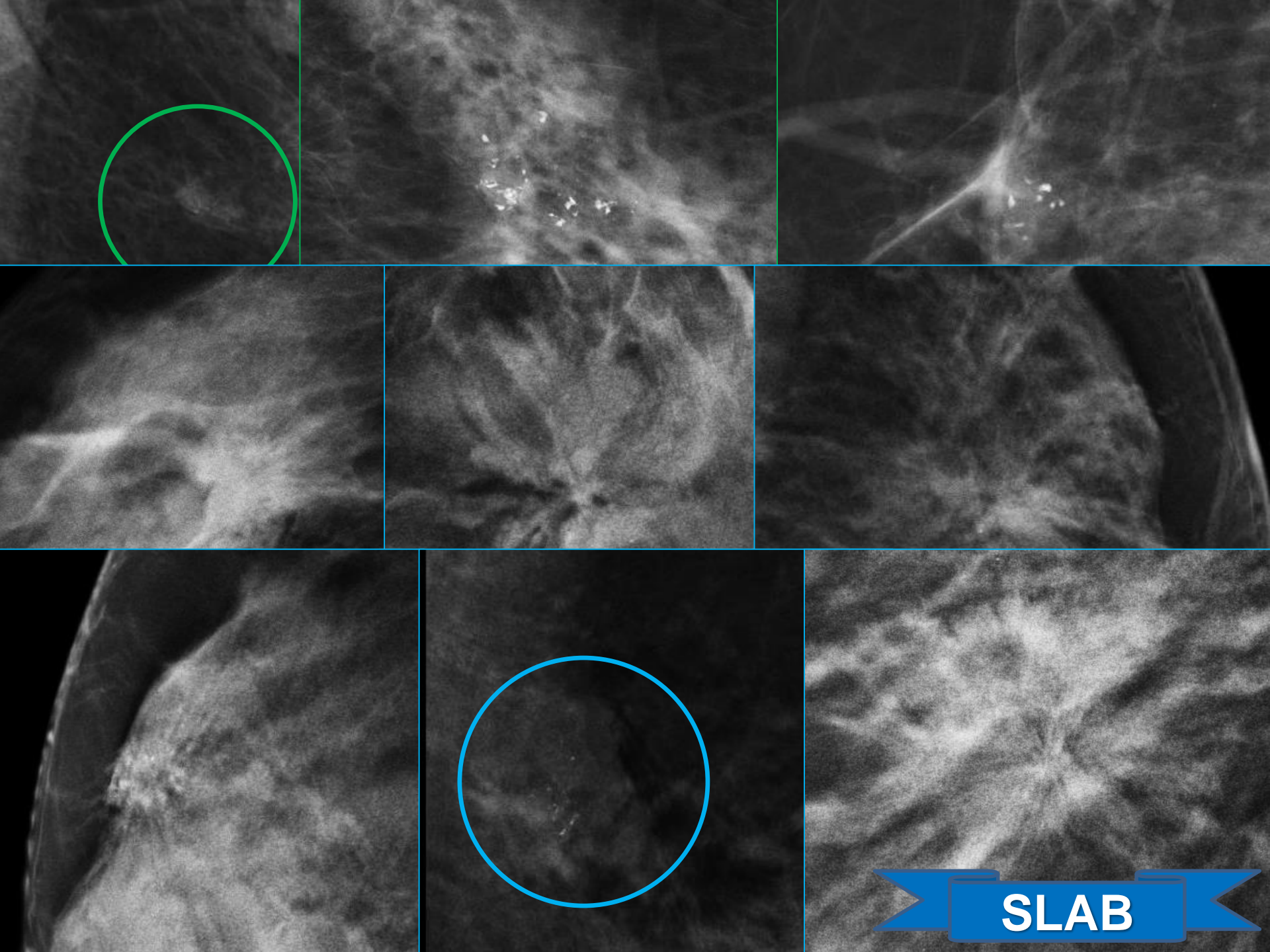
<http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2016.03.031>

2016

Breast cancer biology varies by method of detection and may contribute to overdiagnosis

Brandon Hayse, BSc, Regina J. Hooley, MD, Brigid K. Killelea, MD, MPH, Nina R. Horowitz, MD, Anees B. Chagpar, MD, MSc, MPH, MA, MBA, and Donald R. Lannin, MD, *New Haven, CT*

- Revisione retrospettiva di database di cancro della mammella diagnosticati in screening dal 2004–2014
- I cancro diagnosticati in screening erano più facilmente:
 - *In Situ o T1*
 - *Luminale*
 - *Basso grado*
- Lo Screening individua tumori con biologia più indolente, contribuendo potenzialmente all'overdiagnosis



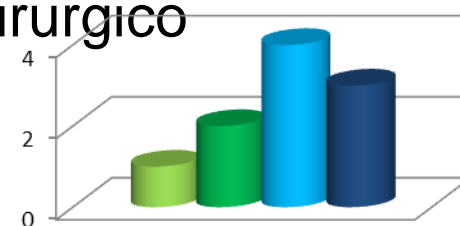
SLAB

Tomo ScRE Trial – Over treatment

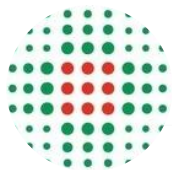
Over treatment	MX 45-50 anni	MX 51-70 anni	Tomo + MX 45-50 anni	Tomo + MX 51-70 anni
B3	1	2	4	3

- 1 0 **B3**, tutti inviati a intervento chirurgico

	Diagnosi Iniziale B3	Diagnosi finale
P z 1	Tumore mucocele-like	Mucocele
P z 2	Lesione Proliferativa Papillare	THI + epiteliosi
P z 3	Ipertrofia Duttale Atipica (AHI)	Cicatrice sclero-elastotica + AHI
P z 4	Ipertrofia Duttale Atipica (AHI)	Cicatrice sclero-elastotica + AHI
P z 5	Cicatrice sclero-elastotica	Cicatrice sclero-elastotica + AHI
P z 6	Lesioni simil-mucocele + AHI	Mucocele + AHI
P z 7	Cicatrice sclero-elastotica	Cicatrice sclero-elastotica
P z 8	Papilloma intraduttale	Papilloma intraduttale
P z 9	Cicatrice sclero-elastotica	Cicatrice sclero-elastotica
P z 10	Lesione focale elastotica	Cicatrice sclero-elastotica



Indicata escissione chirurgica!!



Falsi Positivi

La densità del seno e la presenza di tumori sono i fattori che influenzano maggiormente i richiami

I Falsi Positivi aumentano prevalentemente nei seni densi, e questo vale sia per la M X che per la TOM O

I FP sono approssimativamente 40% maggiori per la TOM O rispetto alla M X, considerando tutte le categorie di densità del seno

Temperamentali rilevanti nello screening:

I tipi di lesioni frequentemente meglio percepibili con la TOM O (sia VP che FP): *massiccole spiculate, distorsioni architettoniche*

L'esame istologico dei FP visti solo con la TOM O: *te ssuto fibrogliandolare normale, radial scars, cicatrici postoperatorie*

Se la TOM O diventasse la metodica principale dello screening sarebbe necessario ridefinire i protocolli di work-up (ulteriori metodiche di imaging compresa ECO e RM, e biopsie Tomo-guidate)

Il tasso di richiami FP era 1.7% per solo TOM O (n=131), 0.9% per solo M X (n=69) e 1.1% per TOM O + M X (n=81)

La TOM O ha raddoppiato i richiami per distorsioni architettoniche rispetto alla M X, e ridotto quelli per fibroadenoma e cisti



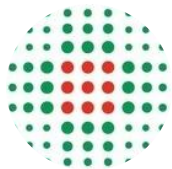
Rosenthal



Houssain et al



Lång K et al



ReTomo Trial.... i nostri risultati positivi

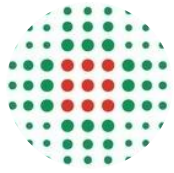
**DONNE
ESAMINATE**

RR

VP P

FP

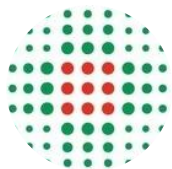
	DBT+ M G X	M GX
	9623	9782
	324 (3 . 4 %)	339(3 . 5%)
	24 . 4 %	1 3%
	2. 5%	3%



Microcalcificazioni e TOMOSINTESI

Microcalcificazioni

- Inizialmente si discusse sulla capacità della tomosintesi di visualizzare le microcalcificazioni:
 - cluster “disperso” tra le varie slices
 - artefatto da trascinamento
- Studi recenti hanno dimostrato che la Tomosintesi è in grado di individuare le microcalcificazioni ugualmente o addirittura meglio rispetto alla M X \Rightarrow *Tagliafico A et al, Eur Radiol (2015)*
- Nelle immagini Sy-2D la presenza di microcalcificazioni appare “evidenziata”, facilitandone la percezione, soprattutto in donne con mammella densa



Microcalcificazioni

2016

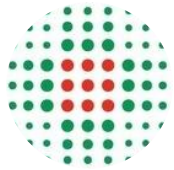
[Clin Imaging. 2016 Sep 13;40\(6\):1269-1273. doi: 10.1016/j.clinimag.2016.09.003. \[Epub ahead of print\]](#)

Assessment of the extent of microcalcifications to predict the size of a ductal carcinoma in situ: comparison between tomosynthesis and conventional mammography.

[Berger N¹](#), [Schwizer SD²](#), [Varga Z³](#), [Raeth C⁴](#), [Frauenfelder T⁵](#), [Boss A⁶](#).

- Studio retrospettivo per definire se la Tomo è in grado di definire più precisamente della M X l' estensione del CDI s
- 26 pazienti con CDI s, valutati da 3 radiologi
- Correlazione (Pearson) con l' esame istologico del pezzo operatorio:
 - **MX = 0.879** (P<. 0 1)
 - **TOMO = 0.914** (P<. 0 1)

La TOMO è in grado di definire più precisamente l'estensione dei CDIs rispetto alla mammografia



TomoScreening Trial –

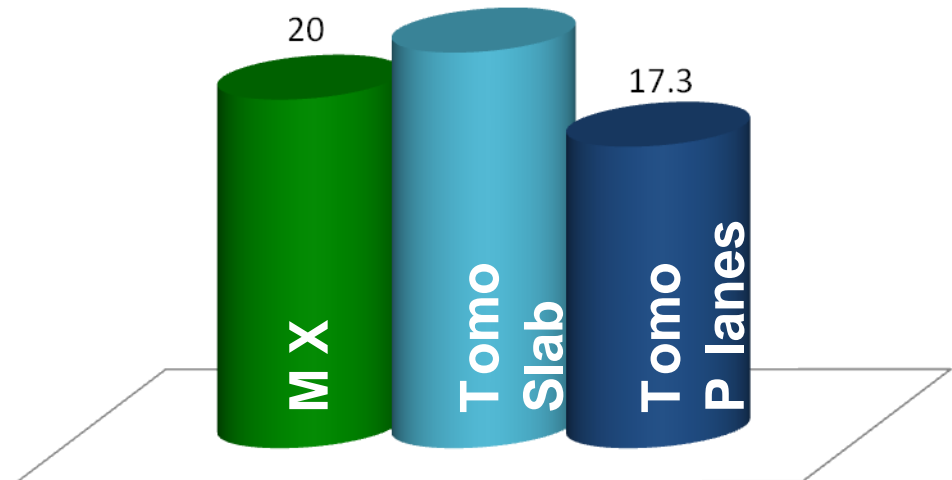
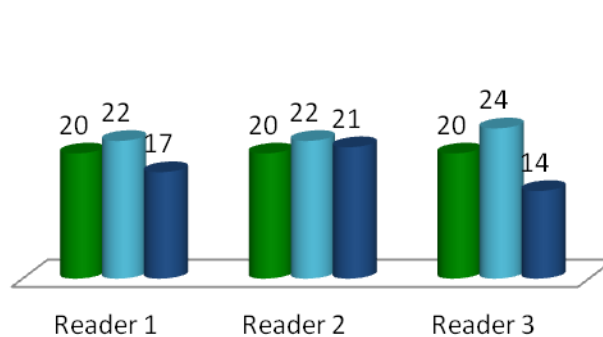
M i c r o c a l c i f i c a z i o n i

Visibilità delle Microcalcificazioni patologiche

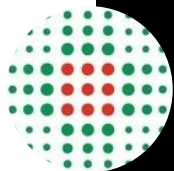
- 3 lettori indipendenti hanno valutato la VISIBILITÀ delle microcalcificazioni di 9/38 tumori individuati nel Braccio di Studio, attribuendo un punteggio separatamente a **Tomo Slab**, **Tomo Planes** and **Mammografia**

- *Punteggi*

0	1	2	3
<i>No n v i s i b i l e</i>	<i>Sc a r s a</i>	<i>Sub- o t t i m a l e</i>	<i>O t t i m a l e</i>

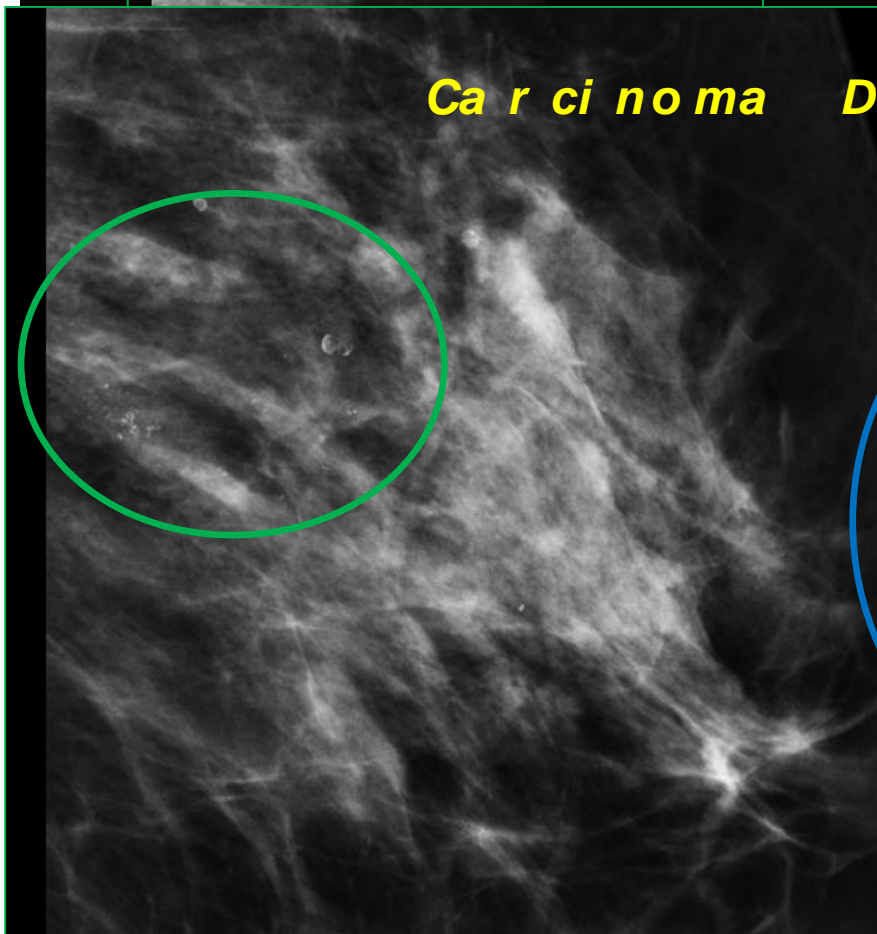


Inter-Readers Score (medium)

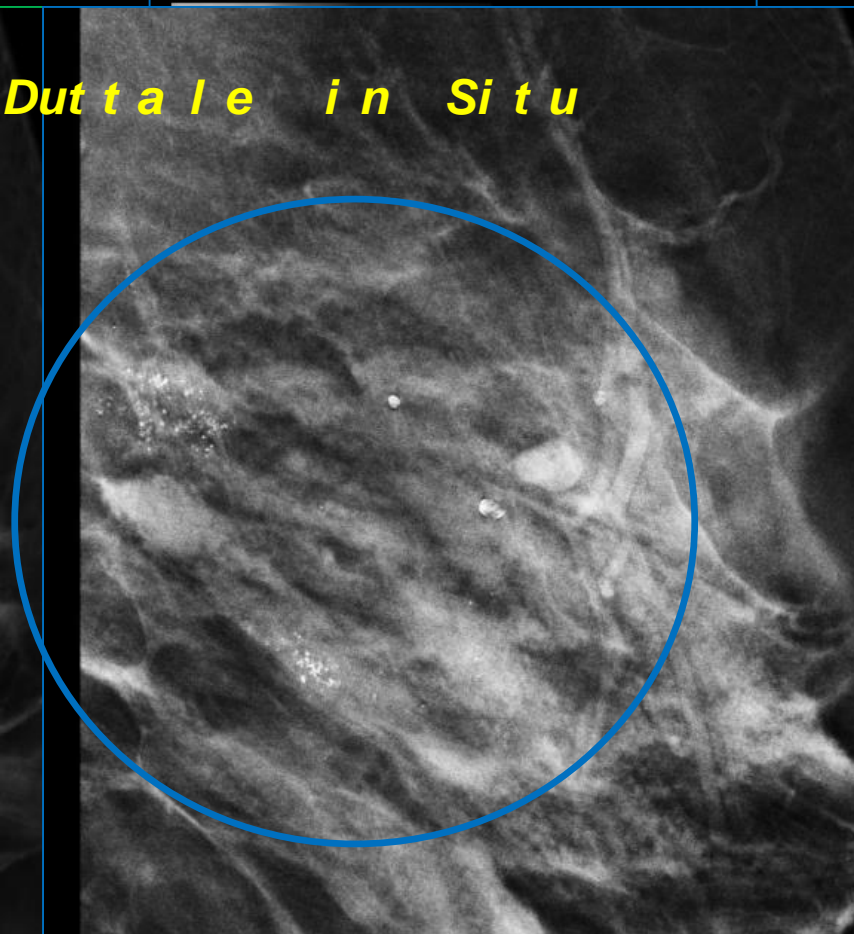


Tomo ScRE Trial – *M i c r o c a l c i f i c a z i o n i*

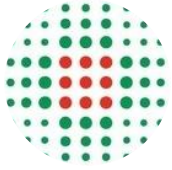
C a r c i n o m a D u t t a l e i n S i t u



FFDM



DBT



Protocolli

TOMO O: 1 proiezione può essere sufficiente?

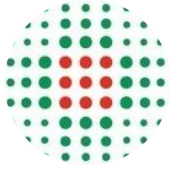
Pro:

- Le ricostruzioni permettono una visione completa della mammella
- Risparmio nel tempo di lettura
- Risparmio di dose

Contro:

- In alcuni casi le lesioni sono visibili solo in una proiezione!
- Studi hanno dimostrato che in Tomosintesi 2-proiezioni permettono una superiore DR rispetto a 1-proiezione
- **DOSE:** la dose di radiazioni di 1-proiezione di Tomo è sostanzialmente sovrapponibile a 1-proiezione di MX

digitale **Per risparmiare di dose meglio
eliminare la "combo" MX + Tomo
che eliminare una proiezione!!!**

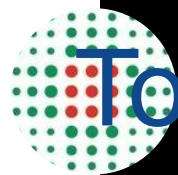


Protocolli

- La “*combo*” *MX* + *To mo* raddoppia la dose somministrata a donne asintomatiche, giovani
- Viene effettuata per avere un’ immagine 2D che consenta un’ immediato confronto
 - tra la mammella destra e la sinistra per valutarne la simmetria
 - con gli esami precedenti (*MX*)

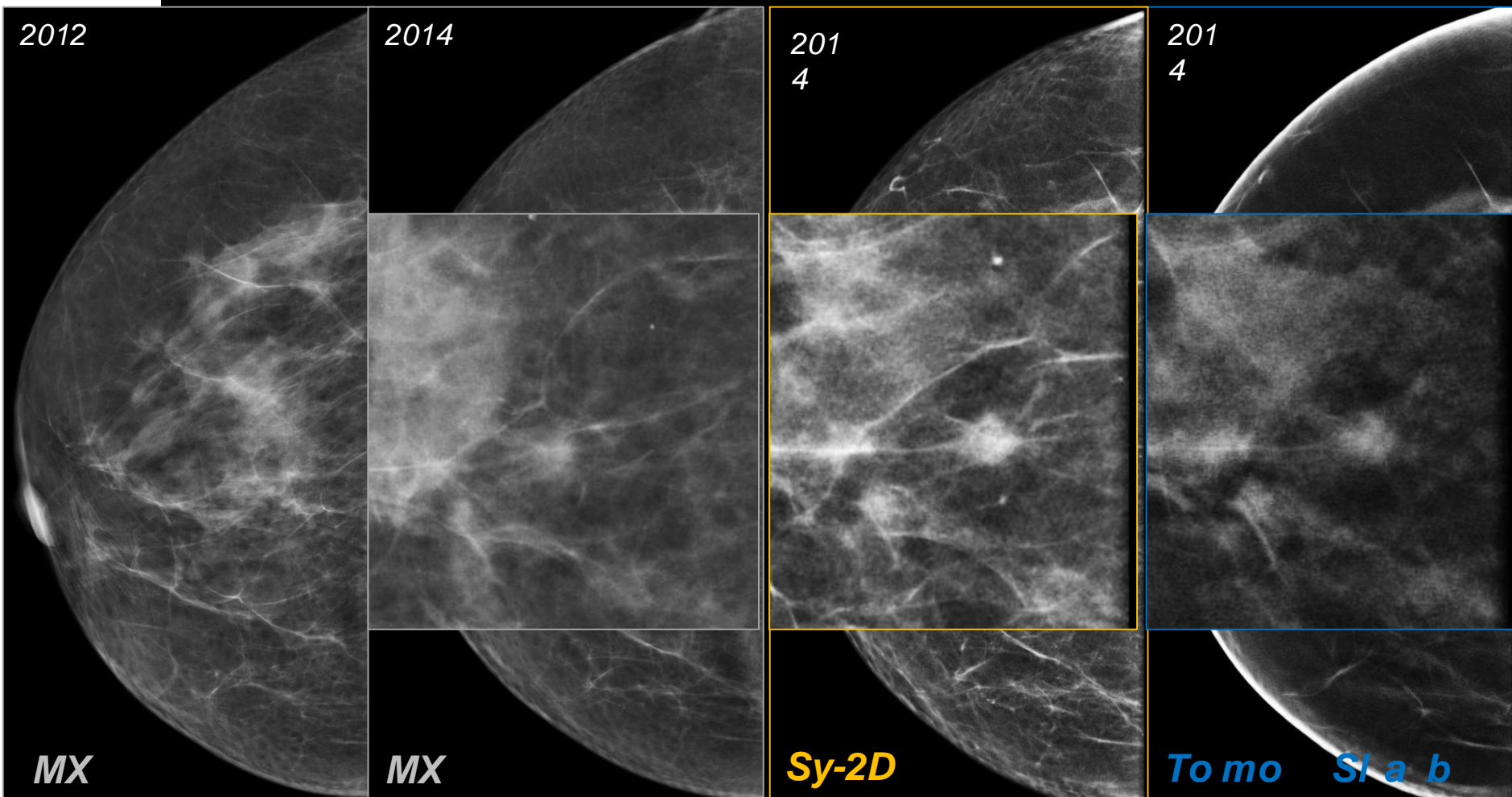
2D SINTETICA (Sy-2D)

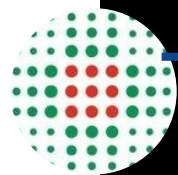
- Creata ri elaborando le immagini grezze di tomosintesi, con un principio simile alle immagini “*MI P*” (*maximum intensity projection image*)
- Non necessita di ulteriore dose di radiazioni
- Ha raggiunto una qualità di immagine pari alla *MX* digitale
⇒ *Zuley ML et al, Radiology 2014*



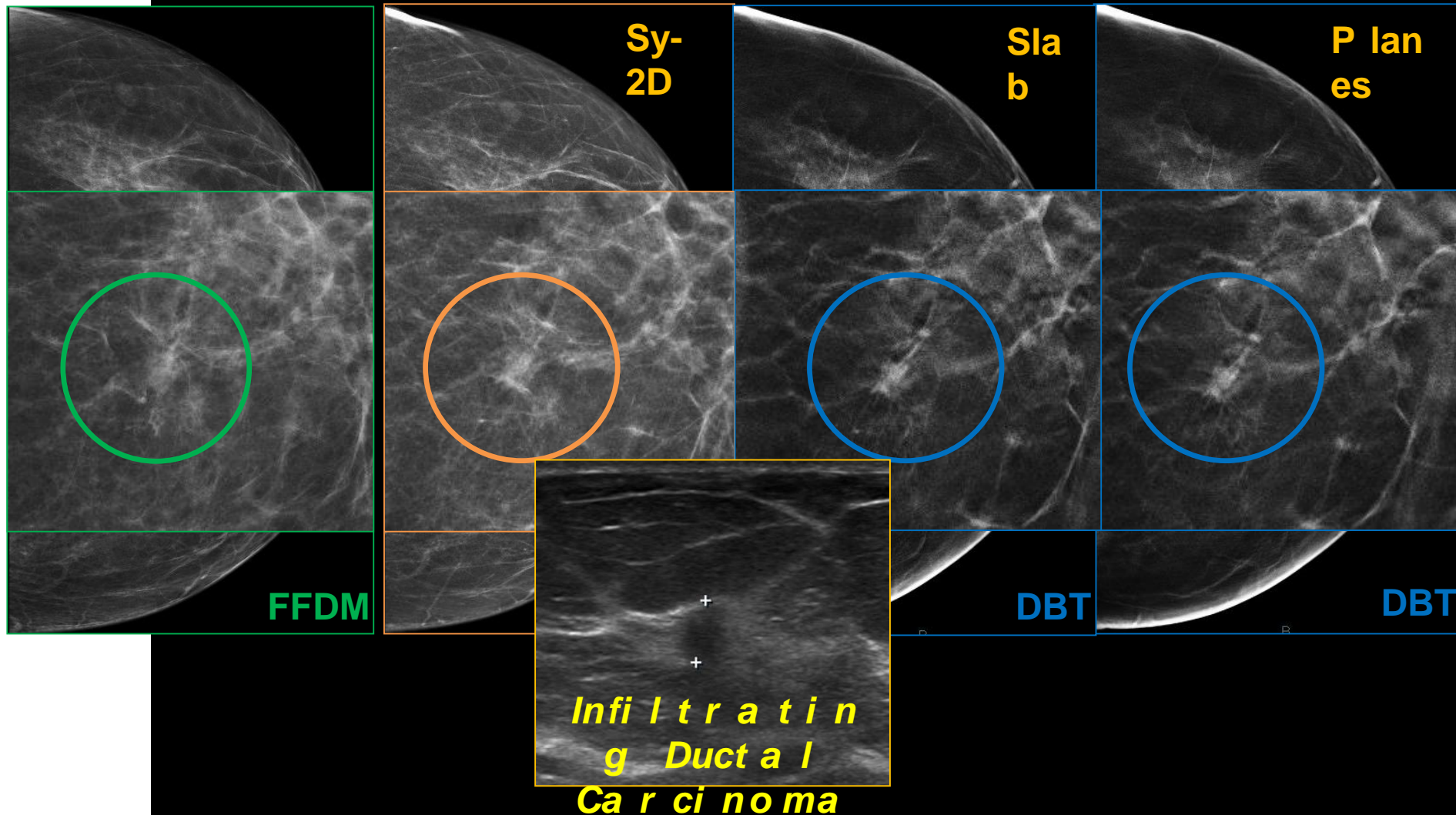
Tomo ScRE Trial – *S i n t e t i c a*

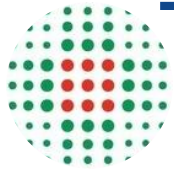
- Donna, 59 anni con Carcinoma Duttale Infiltrante G2





Tomo ScRE Trial – *S i n t e t i c a*



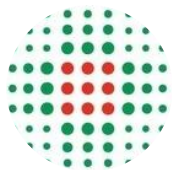


TomoScreening Trial – *Int e r i m* *Ana lysi s*

Aggi o r n.
Ma r zo 2015

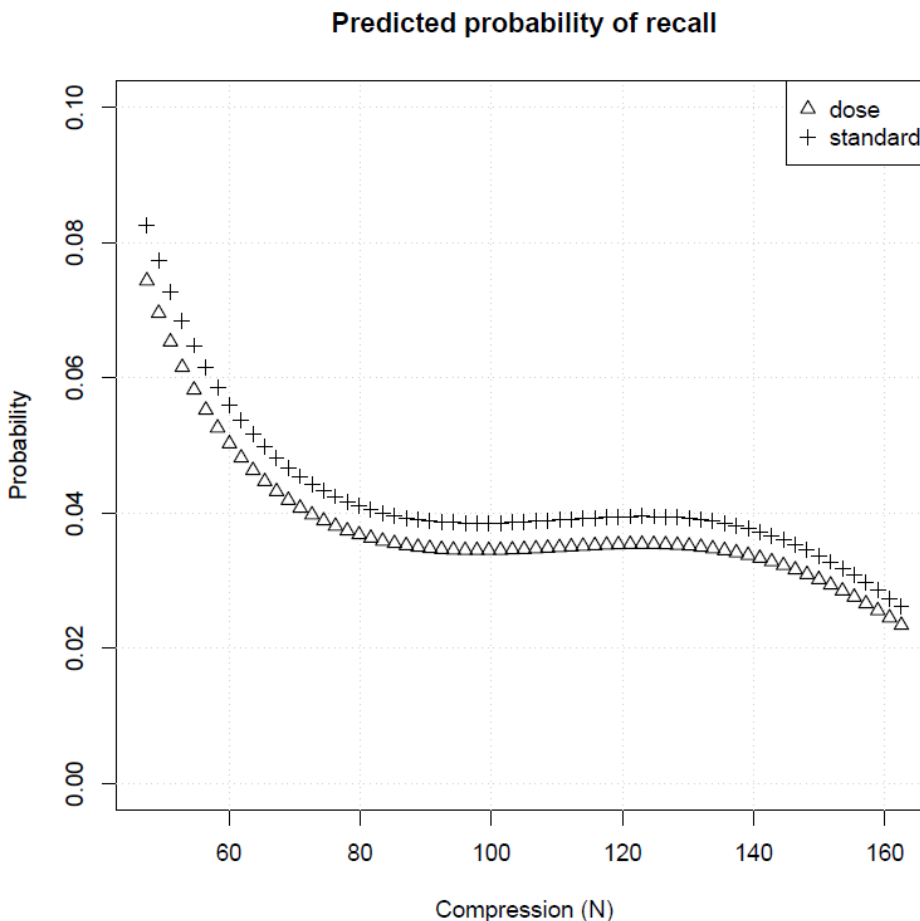
Dose

- La dose di una Tomo è sostanzialmente sovrapponibile a quella di una M X standard
- La AGD per una doppia esposizione è nell'ordine di 1 . 1 mGy x 2 riferita ad un "seno medio" (seno compresso di 4 . 5 cm, 50 % adiposo - 50 % ghiandolare)
- Le linee guida *EUREF - 4° Edition* definiscono come indicatori una **dose accettabile inferiore a 2.5 mGy** e **desiderabile inferiore a 2.0 mGy**
- Il nostro studio prevede quindi una dose al seno che si pone fra l'ACCETTABILE e il DESIDERABILE secondo le Linee Guida Europee:
 - AOP Dose: AGD 1 ,2 mGy
 - AOP Std: M X ADG ~ 1 ,5 mGy



Reggio Emilia - Screening

100 RSNA 2015

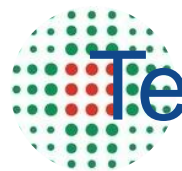


• La dose non influenza direttamente la probabilità di Richiamo

La probabilità di Richiamo dipende dalla COMPRESSIONE, dall'età e dalla ghiandolarità * della

• Maggiore è la compressione minore è la probabilità di essere richiamati
• Stabile d'ora in poi 90 / 100 daN

* The DICOM tag 0040,0310 - glandularity - contains information about a density computation, used by the AEC (AOP): it represents the "peak breast density" (PBD) under the active area of the detector used by the AEC



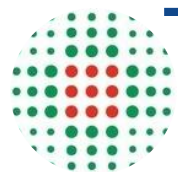
Tempi di lettura e TOM OSI NTESI

Tempi di Lettura

- Ovviamente il maggior numero di immagini implica un aumento del tempo necessario per la lettura, che può essere un' importante sfida in ambito di screening
- I tempi di lettura di Tomo + M X sono **raddoppiati** rispetto al tempo di lettura della sola M X
- Questo tempo deve essere considerato tuttavia tenendo conto:
 - dell' aumento della DR
 - della riduzione della RR!! e del tempo che richiedono i richiami
- Per il futuro:

SLAB
solo Slab + Sy-2D

CAD
Computer Aided
Detection



TomoScreening Trial – *Interim* Analysis

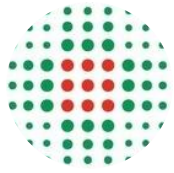
Aggiorn.
Marzo 2015

Tempi di Lettura

	1° Lett	2° Lett	1° Lett RICHIAMO	2° Lett RICHIAMO
MX	37 s	32 s	99 s	93 s
Tomo + MX	60 s	56 s	108 s	108 s
Δ %	+ 62 %	+ 75 %	+ 9 %	+ 16 %
<i>p value</i>	< 0.05	< 0.05	> 0.05	> 0.05

Trial/studio	MX	MX + Tomo	Δ %
<i>Trento</i> *	33 s	77 s	+ 135 %
<i>Oslo</i> **	48 s	89 s	+ 85 %
<i>Boston</i> ***	114 s	168 s	+ 47 %

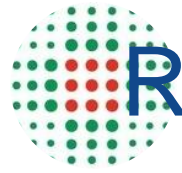
*Bernardi D, Ciatto S et al:BJR,2012 **Skaane P et al. :Eur Radiol. 2013 ***Dang PA et al: Radiology 2014



Tomo ScRE Trial



- Tomo come primo esame letto in Screening
- **Tomo + M X** v s **M X** – II Interim Analysis:
 - **RR - 3 %**
 - **DR + 78%**
 - **VP P + 84%**
 - **Tempi di lettura + 62 % (R1) / + 75% (R2)**
 - Non aumento significativo in caso di Richiamo!!



ReTomo Trial....e *d o m a n i ?*

- **Tomo** in grado di sostituire la M X nello Screening:

Sy-2D + slabs + planes

- Per ridurre i tempi di lettura:
 - **Sy-2D** come prima immagine nella lettura: rapido confronto con esami precedenti (M X)
 - Attenzione focalizzata su reperti sospetti (**CAD 3D?**)
 - **Slabs:** sufficienti senza immagini *planes*?
- Training e curva d' apprendimento per ogni lettore