

LA TOMOSINTESI NELLO SCREENING: INDICAZIONI PER LA CONDUZIONE DI TRIAL CLINICI

A cura di:

Paolo Giorgi Rossi; Antonella Bagni; Daniela Bernardi; Francesca Caumo; Danilo Cereda; A. Del Sole; Gianni Di Leo; Chiara Fedato; Alfonso Frigerio; Iori Mauro; Manuela La Grassa; Paola Mantellini; Carlo Naldoni; Andrea Nitrosi; Luisa Paterlini; Pierpaolo Pattacini; Antonio Ponti; Gianni Saguatti; Francesco Sardanelli; Nereo Segnan; Marco Zappa; Manuel Zorzi.

Razionale

In Italia le linee guida del Ministero della Salute del 2006, in attuazione delle raccomandazioni Europee del 2003, prevedono che le regioni debbano implementare programmi di screening organizzati per il cancro della mammella. I programmi di screening, del resto, sono inclusi nei LEA già dal 2001. Le linee guida ministeriali prevedono una mammografia biennale per le donne fra i 50 e i 69 anni. Alcune regioni hanno esteso la fascia di età target alle donne di 45-74 anni, con un intervallo annuale fra i 45 e i 49 anni. Le linee guida raccomandano una mammografia in doppia proiezione con doppia lettura; la mammografia può essere in digitale o su film. L'intero percorso di screening deve essere monitorato attraverso un sistema di indicatori definito dall'Osservatorio Nazionale Screening. Ogni nuova tecnologia che possa influenzare sostanzialmente la performance dello screening deve essere valutata in studi con un disegno appropriato per misurarne l'utilità in termini di esiti di salute e non solo di accuratezza diagnostica.

Vi sono ormai consolidate evidenze da studi trasversali e di *double testing* che la mammografia 3D (tomosintesi) sia più sensibile della mammografia digitale tradizionale (2D). Questo miglioramento della sensibilità nella maggioranza degli studi è accompagnato da una maggiore specificità. Questi primi risultati sull'accuratezza della tomosintesi sono molto incoraggianti, ma non danno informazioni sulla sua utilità come test di screening; in particolare non sappiamo se a un numero maggiore di piccoli cancri individuati corrisponda una diminuzione effettiva dell'incidenza dei cancri avanzati successivamente. Nello screening del cancro della mammella sappiamo infatti esserci una quota di sovradiagnosi e dunque ogni aumento di sensibilità deve dimostrare di non essere a carico di cancri indolenti o comunque a crescita molto lenta tali da non rappresentare un reale rischio per la donna.

Per questo motivo è ora necessario condurre studi longitudinali e randomizzati che possano rispondere alle domande sull'efficacia dell'uso della tomosintesi nello screening nel ridurre la mortalità o almeno, come *outcome* surrogato, ridurre l'incidenza di tumori in stadio avanzato dopo uno screening con tomosintesi confrontato a uno screening con mammografia 2D. Studi randomizzati che seguano un protocollo *test and treat*, cioè in cui si effettuano alternativamente il protocollo di screening sperimentale o quello tradizionale e si trattino le donne sulla base dei risultati dello screening a cui sono state randomizzate, potranno darci informazione sulla riduzione di incidenza degli stadi avanzati e anche sull'eventuale eccesso di sovradiagnosi indotto dallo screening sperimentale rispetto a quello tradizionale.

Questo è il razionale degli studi randomizzati che stanno partendo nel 2014 e 2015 in Italia. Due trial, hanno iniziato il reclutamento, uno a Reggio Emilia e uno a Torino. Il primo ha iniziato ad aprile 2014 ed ha un *sample size* programmato di 40.000 donne, mentre il secondo ha iniziato il reclutamento nel dicembre 2014 ed ha un *sample size* programmato di 46.000 donne. Altri gruppi in Veneto e in Lombardia stanno progettando studi simili non ancora formalizzati.

Il 9 Dicembre 2014, un gruppo di ricercatori coinvolti in alcuni di questi trial, sentito l'Osservatorio Nazionale Screening e il GISMa, ha organizzato una riunione cercando di coinvolgere tutti i gruppi di ricerca che avessero intenzione di iniziare un trial sull'uso della tomosintesi nello screening allo scopo di armonizzare i protocolli e rendere possibile in futuro un'analisi *pooled* dei dati.

Scopo del presente documento è di riportare gli obiettivi principali di questi studi e di identificare le caratteristiche del disegno sperimentale necessari per raggiungerli.

Obiettivo generale dei trial sulla tomosintesi

- Valutare l'incidenza di cancro in stadio avanzato (t2+, cancro intervallo e *screen detected* ai round successivi) dopo un round di screening con tomosintesi a confronto con un round di screening con mammografia digitale 2D

Obiettivi secondari

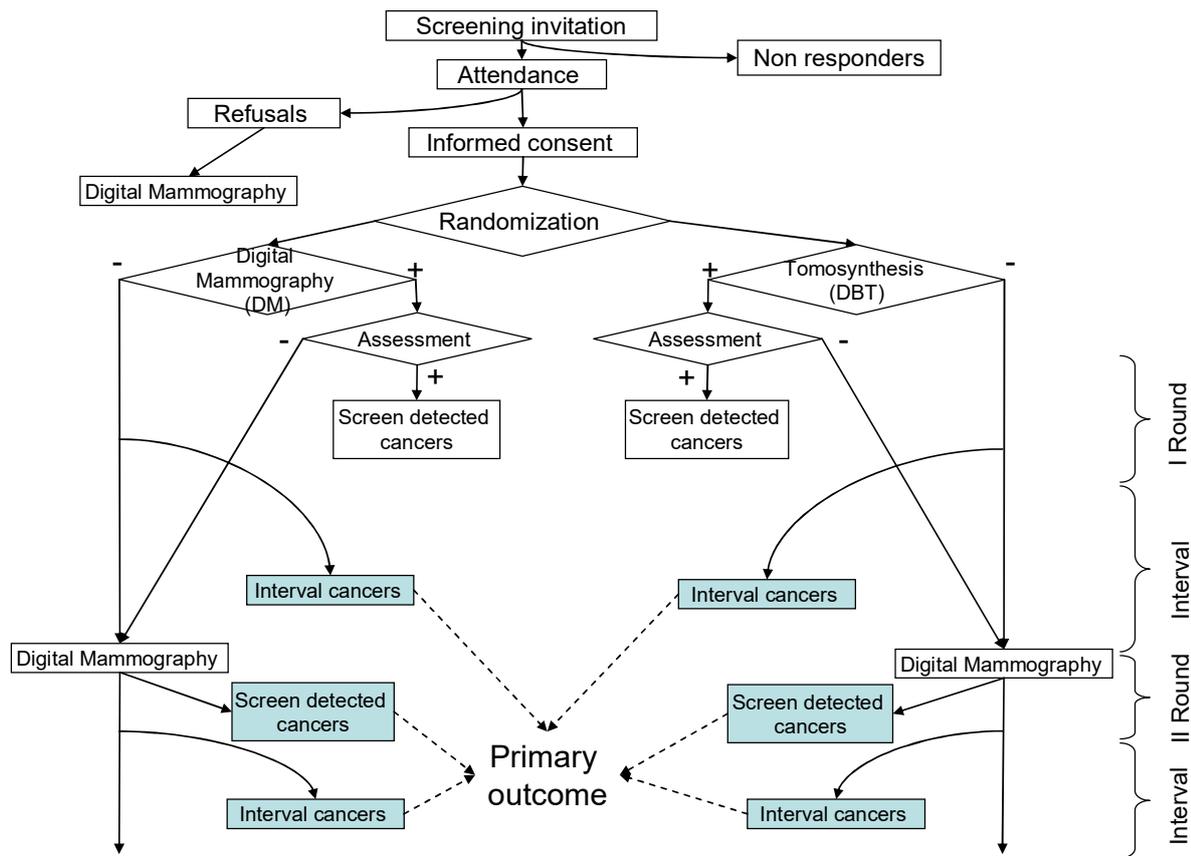
- Valutare l'incidenza totale dopo un round di screening con tomosintesi a confronto con un round di screening con mammografia digitale 2D
- Valutare l'eventuale sovradiagnosi aggiuntiva dopo un round di screening con tomosintesi rispetto a un round di screening con mammografia digitale 2D. Questo obiettivo può essere raggiunto solo se nei round successivi si utilizza mammografia digitale 2D in entrambi i bracci per almeno tre round
- Valutare la distribuzione per stadio e per recettori dei cancro dopo un round di screening con tomosintesi a confronto con un round di screening con mammografia digitale 2D
- Valutare il tasso di cancro intervallo dopo tomosintesi e dopo 2D
- Valutare il tasso di richiamo della tomosintesi
- Valutare differenti modalità di lettura della tomosintesi (con o senza 2D) in termini di sensibilità e specificità

Sono previste analisi sugli endpoint principale e secondari per sottogruppi di età, e densità mammografica. Sebbene l'analisi principale sia *intention to treat*, è prevista anche un'analisi ristretta alle donne negative al primo round.

Elementi fondamentali del disegno dello studio e dei protocolli

1) Il disegno dello studio deve prevedere una randomizzazione a un braccio di controllo dove il test di primo livello è una mammografia digitale 2D e un braccio d'intervento dove il test di primo livello è una tomosintesi con lettura anche della 2D.

- 2) la randomizzazione può avvenire sia a livello centrale al momento della spedizione dell'invito sia direttamente nel punto di erogazione, l'importante è che il braccio di assegnazione sia noto alla donna e all'operatore solo dopo l'acquisizione del consenso informato a partecipare allo studio.
- 3) Nel braccio sperimentale possono essere lette 2D e DBT (*Digital Breast Tomosynthesis*) in diverse sequenze, l'importante è che la donna sia gestita esclusivamente sulla base del risultato della lettura integrata DBT+2D e non della 2D o DBT.
- 4) La DBT può essere utilizzata del braccio convenzionale come approfondimento, soprattutto se già in uso nel centro, al posto dell'ingrandimento. Non deve essere usata sulla contro laterale. Questo uso è opzionale.
- 5) La 2D del braccio sperimentale può essere la combo (opzione preferibile).
- 6) Sarà possibile sostituire la 2D con una 2D sintetica se il sistema sarà stato validato per accuratezza con una pubblicazione scientifica; sarà opportuno verificare su un set di mammografie che l'introduzione della 2D sintetica non incrementi il tasso di richiami (non si può validare la sensibilità, ma un controllo sulla specificità può essere fatto).
- 7) Dato che sono previste analisi per sottogruppi di densità mammografica, si devono stoccare informazioni che permettano una valutazione a posteriori della densità con software.
- 8) La raccolta di un questionario per la determinazione del rischio e della familiarità è opzionale ma auspicabile.
- 9) L'*end point* principale è l'incidenza cumulativa (intervallo e *screen detected*) di cancri t2+ a 27-30 mesi (24 + alcuni mesi per raccogliere i round successivi delle donne ritardatarie).
- 10) Fra gli *end point* secondari, l'incidenza cumulativa (intervallo e *screen detected*) totale può dare informazione sulla sovradiagnosi aggiuntiva rispetto alla mammografia 2D solo se nei round successivi si usa ancora mammografia 2D per almeno 6 o 8 anni.
- 11) Sono eleggibili le donne in età di screening invitate a un nuovo round di screening (esclusi *early recall* ed *early rescreen* se possibile) fino a 1 round prima dell'uscita per età (45-72 o 50-67 a seconda della fasce di età target del programma).
- 12) I motivi di esclusione da prendere in considerazione sono: precedente DBT di screening, protesi, no consenso informato, precedente carcinoma mammario. Possono essere prese in considerazione anche come criteri di esclusione il pregresso linfoma e il seno troppo voluminoso che necessita di due posizionamenti per proiezione.
- 13) Il consenso informato dovrebbe essere somministrato da un medico; per rendere ciò compatibile con le modalità di svolgimento dello screening mammografico si può prevedere la firma del medico sul modulo di consenso, una prima presentazione del consenso da parte del tecnico di radiologia che svolge l'esame e la presenza del medico a cui tutte le donne possono rivolgere domande su richiesta.



Assicurazione della qualità di apparecchiature per tomo sintesi della mammella

I mammografi che possono eseguire anche la tomosintesi (DBT) iniziano ad essere ampiamente disponibili sul mercato.

Nell'ambito degli studi sull'uso della tomosintesi nello screening è necessario avere un protocollo di assicurazione della qualità nonché di controllo della stessa, al fine di garantire uno standard di qualità e di sicurezza per le pazienti arruolate e di omogeneità delle performance delle tecnologie in studio. I controlli proposti sono comunque quelli necessari per un'adeguata prestazione clinica sia per le pazienti aderenti al programma di screening sperimentale, sia per quelle afferenti agli esami di clinica.

Il protocollo dei controlli riporta nella tabella sottostante l'elenco dei principali controlli con i relativi scopi e le frequenze. I controlli proposti sono ispirati alle linee guida europee dell'EUREF anche se rilasciate ancora in modalità provvisoria (*draft*).

Le prove proposte sono suddivise in relazione all'ambito del controllo dell'apparecchiatura DBT in modo da tenere monitorato tutto il sistema che contribuisce alla formazione dell'immagine diagnostica.

Ambito	Controllo	Scopo	Frequenza
Generatore Raggi X	Coincidenza fra volume irradiato e quello ricostruito	Per i sistemi di tomosintesi, il volume irradiato differisce dal volume ricostruito, soprattutto ai lati laterali dove i volumi sono irradiati parzialmente. Il controllo deve essere effettuato sul bordo della parete toracica dell'immagine. Le misure sono realizzate con film auto sviluppanti, cassette CR e righelli a raggi X, sia sulla superficie del Bucky, che ad una altezza sopra la superficie di Bucky in cui i bordi laterali siano chiaramente definiti. Le misurazioni sono effettuate a due posizioni sul bordo della parete toracica, e possono essere effettuate in più altezze sopra il Bucky.	Accettazione ed ogni 6 mesi
Generatore Raggi X	Rendimento	Misurare il rendimento del tubo per tutte le combinazioni anodo/filtro usate in clinica.	Ogni 6 mesi
Generatore Raggi X	Tensione	Misurare la tensione del tubo in modalità fissa (angolo 0°).	Ogni 6 mesi
Generatore Raggi X	SEV	Calcolare lo spessore emivalente in mm di Al in modalità fissa (angolo 0°).	Accettazione e dopo la sostituzione del tubo
Generatore Raggi X	Kerma in aria incidente per proiezione	Determinare il kerma in aria in ingresso ad un fantoccio di PMMA di 45 mm per ogni proiezione.	Accettazione
AEC	Riproducibilità a breve termine	Su un fantoccio omogeneo di 45 mm di PMMA ripetere 4 esposizioni con AEC e verificare la stabilità del SNR fra le varie esposizioni.	Ogni 6 mesi
AEC	Riproducibilità a lungo termine	Su un fantoccio omogeneo di 45 mm di PMMA ripetere 4 esposizioni con AEC e verificare la stabilità del SNR nel tempo.	Giornalmente/ settimanalmente, dopo ogni manutenzione/ calibrazione del sistema
AEC	Compensazione per lo spessore	Misurare la compensazione della forza di compressione in funzione dello spessore dell'oggetto (da 20 a 70 mm di PMMA).	Ogni 6 mesi
Sistema di compressione	Forza di compressione	Controllo della massima forza di compressione.	Ogni 6 mesi. Ogni giorno verificare la funzionalità prima di esporre la paziente

Ambito	Controllo	Scopo	Frequenza
Rivelatore	Risposta del rivelatore - Funzione di risposta	Misura della funzione di risposta in modalità stazionaria (0°).	Ogni 6 mesi
Rivelatore	Risposta del rivelatore - Analisi del rumore	Analisi del rumore in modalità stazionaria (0°).	Ogni 6 mesi
Rivelatore	Elementi del rivelatore non responsivi	Ottenere la mappa più recente dei "bad pixel" in modalità DBT.	Ogni 6 mesi
Rivelatore	Elementi del rivelatore non corretti	Testare gli elementi del rivelatore che non rispondono correttamente in modalità DBT.	Ogni 6 mesi
Qualità immagine	Stabilità qualità immagine nel piano x-y	Controllare la stabilità del SNR e della risoluzione utilizzando un fantoccio CDMAM.	Ogni 6 mesi
Qualità immagine	Risoluzione asse z	Misurare lo <i>slice sensitività profile</i> lungo l'asse z utilizzando un fantoccio di PMMA realizzato con 25 sferette di 1mm di diametro.	Ogni 6 mesi
Qualità immagine	Tessuto mancante	Misurare la quantità di tessuto mancante. Controllo analogo a quello in 2D.	Ogni 6 mesi
Qualità immagine	Omogeneità della ricostruzione tomosintetica	Valutare l'omogeneità sulle immagini DBT ricostruite utilizzando un fantoccio di PMMA di 45 mm.	Ogni 6 mesi
Qualità immagine	Distorsione geometrica	Valutare la distorsione geometrica utilizzando il fantoccio per la risoluzione lungo l'asse z.	Accettazione
Dosimetria	Calcolo dell'AGD usando un modello standard di mammella	Valutare l'AGD in modalità DBT (correzione per le proiezioni angolate).	Ogni 6 mesi

Bibliografia

- Skaane P, Bandos AI, Gullien R et al Comparison of Digital Mammography Alone and Digital Mammography Plus Tomosynthesis in a Population-based Screening Program. *Radiology* 2013;267(1):47-56
- Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, Caumo F et al Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncology* 2013;14:583-589
- Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL et al. Breast Cancer Screening using DBT in combination with DM. *JAMA* 2014; 311(24):2499-2507
- Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G et al. EUROSCREEN Working Group. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen* 2012;19 Suppl 1:42-56
- Bernardi D, Caumo F, Macaskill P et al. Effect of integrating 3D-mammography with 2D-mammography on radiologists' true-positive and false-positive detection in a population breast screening trial. *Eur J Cancer* 2014;50:1232-8
- Blenkiron C, Goldstein LD, Thorne NP et al. MicroRNA expression profiling of human breast cancer identifies new markers of tumor subtype. *Genome Biol* 2007;8(10)R214)
- Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJ et al. Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 130(3):725-34
- Dentelli P, Traversa M, Rosso A et al. miR-221/222 control luminal breast cancer tumour progression by regulating different targets. *Cell Cycle* 2014;13(11):1811-26
- ANZHSN Australian and New Zeland Horizon Scanning Network. Horizon Scanning Technology Prioritising Summary Breast tomosynthesis: a breast cancer screening tool. Update: November 2009
- Technology assessment No. 9: Digital breast tomosynthesis. *ObstetGynecol* 2013 Jun;121:1415-7
- Hardesty LA, et al. Digital breast tomosynthesis utilization in the United States: a survey of physician members of the Society of Breast Imaging. *J Am CollRadiol* 2014;11:594-9
- Lee CI, Lehman CD. Digital breast tomosynthesis and the challenges of implementing an emerging breast cancer screening technology into clinical practice. *J Am CollRadiol*. 2013 Dec;10(12):913-7
- Bernardi D, et al. Prospective study of breast tomosynthesis as a triage to assessment in screening. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:267-71
- Houssami N. Breast screening using 2D-mammography or integrating digital breast tomosynthesis (3D-mammography) for single-reading or double-reading--evidence to guide future screening strategies. *Eur J Cancer* 2014;50:1799-807
- Houssami N, Skaane P. Overview of the evidence on digital breast tomosynthesis in breast cancer detection. *Breast* 2013;22:101-8