

# Trial randomizzato multicentrico di valutazione della Risonanza Magnetica (RM) con mezzo di contrasto come metodo di screening in alternativa a mammografia ed ecotomografia mammaria (MX+US) in donne a rischio intermedio di carcinoma mammario. Fattibilità e risultati a breve termine – MRIB Trial (Ministero della salute – Ricerca Finalizzata 2009-1539582)

Bonelli LA<sup>1</sup>, Calabrese M<sup>2</sup>, Tagliafico A<sup>2</sup>, Valdora F<sup>2</sup>, Corcione S<sup>3</sup>, De Falco Alfano D<sup>3</sup>, Montemezzi S<sup>4</sup>, Camera L<sup>4</sup>, Trimboli RM<sup>5</sup>, Carbonaro LA<sup>5</sup>, Losio C<sup>6</sup>, Pediconi F<sup>7</sup>, Zuiani C<sup>8</sup>, Viganò S<sup>9</sup>, Petrillo A<sup>10</sup>, Poiré I<sup>1</sup>, Bruzzi P<sup>1</sup>, Sardanelli F<sup>5</sup>.

## Background

L'impatto dello screening mammografico per le donne a rischio aumentato di Ca. Mammario (CaM) non è pienamente soddisfacente a causa delle caratteristiche biologiche del tumore e della bassa sensibilità della mammografia. Circa il 50% dei CaM identificati dalla RM con mezzo di contrasto non sono visibili alla Mx.

### Tuttavia

Ogni tentativo di migliorare l'efficacia dello screening per CaM attraverso un aumento della sensibilità del processo/test deve essere attentamente valutato perché può diagnosticare

- ❖ più tumori che crescono rapidamente, quando sono ancora piccoli  
→ migliora l'efficacia
- ❖ tumori molto piccoli che crescono lentamente  
→ aumenta la sovradiagnosi

## Obiettivi

### Obiettivo principale:

Valutare la performance della RM in termini di sensibilità, specificità e valore predittivo positivo (VPP) nello screening di donne a rischio intermedio di CaM.

### Obiettivi secondari:

Esplorare la fattibilità e definire le caratteristiche di un trial randomizzato di efficacia di dimensioni maggiori

Stabilire una coorte di donne assegnate a random a screening con RM o standard che potrebbe contribuire con altre coorti simili a stimare l'efficacia e gli eventi avversi della RM

Valutare il lead time e, possibilmente, la presenza e le dimensioni della sovradiagnosi di CaM associata all'uso della RM

## Metodi

### Trial multicentrico controllato randomizzato (1:1)

Mx+US vs RM

### Intervallo annuale, due round di screening

### Randomizzazione centralizzata

Stratificazione per centro di reclutamento.

Tramite collegamento via web al centro coordinatore viene effettuato il controllo dei criteri di inclusione e assegnato il trattamento.

### Criteri di inclusione

Età 40-59 anni, densità mammografica  $\geq 75\%$  e/o rischio cumulativo di CaM 15-29% (Tyrer-Cuzick), consenso informato.

### Criteri di esclusione

Precedente diagnosi di CaM (in situ o invasivo) e di cancro invasivo in altra sede, controindicazioni alla RM e/o alla somministrazione i.v. di mezzo di contrasto, gravidanza in corso o pianificata, stimolazione ormonale ovarica recente ( $\leq 3$  anni), protesi mammarie.

### Protocollo diagnostico

#### Mx+US

R3 → Mx/US a 3-6 mesi  
 R2 → torna a screening  
 R3+ → assessment\*

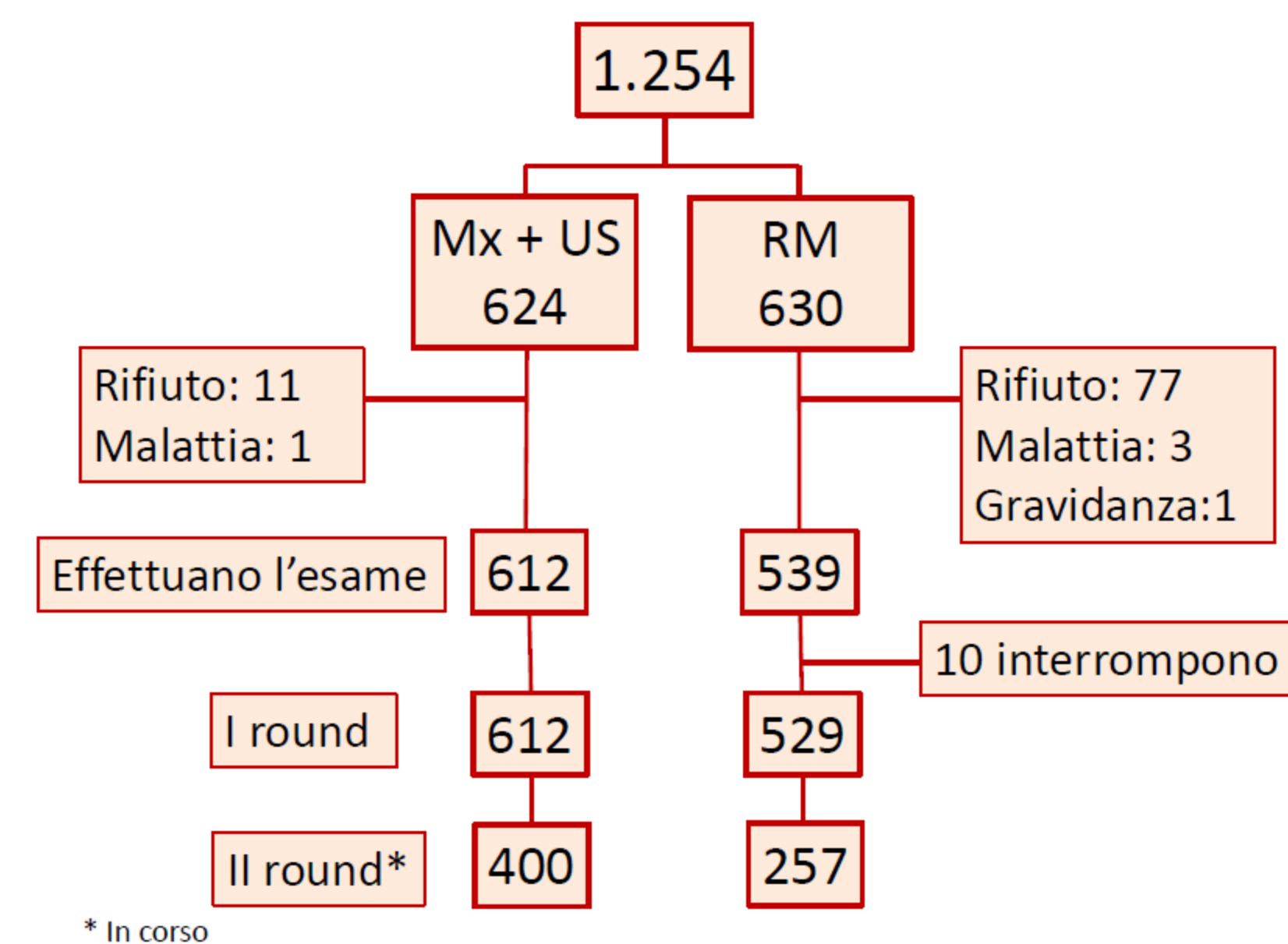
#### RM

R3 → II look Mx/US  
 R2 → torna a screening  
 R3 → Mx/US a 3-6 mesi  
 R4 → assessment\*

\* citologia/microistologia

## Risultati

7/2013 - 11/2015: arruolate 1.254 donne (età media 47.2± 4.5)



### Esito del test di screening per braccio di intervento e round

	I Round		II Round	
	Mx+US	RM	Mx+US	RM
<b>Negativo</b>	569	423	379	219
<b>Early recall</b>	14 (2,3%)	n.a.	9 (2,2%)	n.a.
<b>Il look</b>	n.a.	102 (19,3%)	n.a.	35 (13,6%)
<b>Assessment</b>	29 (4,7%)	4 (0,7%)	12 (3,0%)	3 (1,2%)

### Esami di approfondimento di tipo invasivo e diagnosi di ca. mamario per braccio di intervento e round

	I Round		II Round	
	Mx+US	RM	Mx+US	RM
<b>Episodio completo</b>	611	528	399	257
<b>Assessment</b>	28 (4,6%)	40 (7,6%)	11 (2,7%)	12 (4,7%)
<b>Chirurgia</b>	5 (0,8%)	13 (2,5%)	0	2 (0,8%)
<b>Ca. Mammario</b>				
<b>invasivo</b>	3 4,9/1000)	5 9,5/1000	0	2 7,8/1000
<b>in situ</b>	0	1 1,9/1000		

	Mx+US	RM
<b>Probabilità cumulativa di assessment</b>	7,2%	11,9%
<b>VPP cumulativo</b>	7,8%	15,4%

## Conclusioni

- ❖ L'impiego della RM come test di screening si traduce in un tasso di richiami circa 3 volte maggiore di quello osservato nel braccio standard con MX+US ma il richiamo dopo RM prevede quasi sempre un esame non invasivo per cui l'incremento nel tasso di assessment invasivo è inferiore.
- ❖ All'aumento della probabilità di accertamento invasivo NON corrisponde una diminuzione del VPP dello stesso
- ❖ La possibilità di sovradiagnosi, a giudicare dal tasso di ca. duttale in situ non sembra essere un problema così rilevante come si era temuto: il 12,5% di ca. duttale in situ osservato in questo studio è simile a quello che si trova nello screening organizzato in donne mediamente di 10 anni più anziane dove la frequenza di queste lesioni è sicuramente minore.
- ❖ Nonostante i piccoli numeri è forte l'indicazione che con l'impiego in prima battuta della RM la specificità complessiva del programma di screening non sembra diminuire più di quanto aumenti la sua sensibilità, mantenendo invariato il profilo rischi/benefici ma facendone aumentare i benefici assoluti.

<sup>1</sup>Epidemiologia Clinica, IRCCS AOU San Martino-IST (GE); <sup>2</sup>Senologia Diagnostica, IRCCS AOU San Martino-IST (GE); <sup>3</sup> Centro di Senologia, AOU Ferrara; <sup>4</sup> Radiologia d.O., AOU Integrata Verona, <sup>5</sup>Servizio di Radiologia, IRCCS Policlinico San Donato (MI); <sup>6</sup>Unità di Senologia, Fondazione San Raffaele del Monte Tabor (MI); <sup>7</sup>Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche ed Anatomico Patologiche, Università Sapienza (Roma); <sup>8</sup>Istituto di Radiologia, AOU S. Maria della Misericordia (UD); <sup>9</sup>Radiodiagnostica 1, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (MI); <sup>10</sup>Dipartimento di Radiologia, IRCCS Pascale (NA).