

# Contrast-enhanced spectral mammography in clinical practice

## Citation for published version (APA):

Lalji, U. (2016). *Contrast-enhanced spectral mammography in clinical practice: results in a screening population*. <https://doi.org/10.26481/dis.20160512ul>

## Document status and date:

Published: 01/01/2016

## DOI:

[10.26481/dis.20160512ul](https://doi.org/10.26481/dis.20160512ul)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Summary

Breast cancer remains one of the leading causes cancer related deaths in women worldwide. In breast cancer detection, management and follow-up mammography continues to play a central role, but its diagnostic accuracy is largely dependent on breast density. Several techniques have been developed in the past to overcome this limitation. Contrast enhanced spectral mammography (CESM) is one of the latest technical achievements in this respect. The aim of this thesis is to explore the feasibility of clinical implementation of CESM and its accuracy in clinical practice, with focus on women recalled from a national breast cancer screening program.

In chapter 2 an introduction to CESM is presented, explaining its technical aspects and the consecutive imaging protocol as well as an overview of preliminary results performed with a prototype unit. These were very promising and consistently superior to full-field digital mammography (FFDM). However, these studies were performed in populations with a relatively high prevalence of malignancy. If CESM would result in a high number of false positive findings, the technique would still be regarded as unpractical in daily clinical practice. Therefore, we studied the accuracy of CESM in populations with a lower prevalence of breast cancer, such as recalled women from breast cancer screening. The next step was to evaluate if CESM would be clinically feasible, without loss of image quality or adding unacceptably high radiation dose.

We studied the radiation dose used in CESM in chapter 3. Previously, CESM radiation dose varied from being equal to FFDM to being increased by more than 50% compared to FFDM. We systematically validated the dose value provided by the unit by using phantom measurements and found they were correspondent. Subsequently, we showed that radiation dose was increased by 81% compared to FFDM for clinical images, using the commercially available unit. We therefore recommended the use of absolute dose values (in mGy) for the comparison of CESM and FFDM, rather than presenting relative numbers in %. Although radiation dose used in CESM remains within internationally accepted limits, dose should always be outweighed to clinical relevance, especially in young women where MRI is an alternative.

In chapter 4 we studied image quality criteria of the low energy images produced by CESM compared to full field digital mammography. Low energy images were obtained from women that were recalled from the breast cancer screening program and matched one by one to their full field digital mammography images obtained during breast cancer screening just a few weeks earlier. Using image quality criteria defined by the European reference organisation for quality assured breast screening and diagnostic services (EUREF) we showed that not only are low-energy images equal to FFDM but calcifications were better visualised on low energy images. The delineation of the pectoral muscle was less accurate in low energy CESM images, but presumably does not result in clinical dilemmas. Additional phantom measurement were performed to understand the underlying cause for

these observations. Differences were most likely caused by differences in the post-processing image algorithms, as no significant differences were subsequently detected by thorough analysis. As a result, we concluded that FFDM can be omitted if there is a direct indication for CESM.

In chapter 5 we performed an interim analysis of the diagnostic performance of CESM in 113 patients recalled from the breast cancer screening program in the first six months after CESM installation. Only three of 116 potentially eligible women did not undergo CESM for various reasons. For this population, sensitivity and negative predictive value using CESM were 100% (FFDM 96.9% and 97.1%, respectively). The most significant increases were observed for specificity and positive predictive value, where CESM showed a specificity of 87.7% (FFDM 42.0%) and a positive predictive value of 76.2% (FFDM 39.7%). In conclusion, CESM is not only feasible in the clinical setting, it also a promising 'problem solving tool' for women recalled from breast cancer screening.

Evaluating the reproducibility of initial results in a larger group of radiologist is an important step in the introduction of every new imaging modality. In chapter 6, we therefore evaluated the diagnostic accuracy of CESM in a 199 cases, now read by a total of 10 readers. Four readers were experienced CESM users, three readers were experienced mammography readers without previous CESM experience and three readers were residents with limited training in CESM and mammography. Sensitivity, specificity, positive predictive value and area under the ROC curve increased in a trend similar to the results of the interim analysis in chapter 5, regardless of reader experience with CESM. Also, inter-observer agreement turned out to be excellent. We further performed a sub analysis of the number and causes of both false positives and false findings. Of the 199 cases, only three cases were scored false negative by more than one reader. Further analysis revealed that the location of two of these lesions were on the edges of the image. The third lesion was a mucinous carcinoma which can also show little to no enhancement on MRI. These tumour types are a potential pitfall of CESM. The most frequent cause of CESM induced false positive findings were fibroadenomas.

In chapter 7 we assessed the ability of CESM to assess true breast cancer extent (with histopathological results as the gold standard) and additionally compared the findings to the extent assessed on breast MRI (if available). We determined both correlation and agreement between CESM, histopathology and MRI as good. In the future, breast MRI might be omitted for preoperative evaluation after performing CESM in breast cancer patients.

In chapter 8, the results of this thesis are discussed and an outlook on future developments are presented.



## **Samenvatting**

Wereldwijd blijft borstkanker bij vrouwen een van de belangrijkste oorzaken van kanker gerelateerde sterfte. Mammografie blijft bij de detectie, behandeling en follow-up een centrale rol spelen, maar de diagnostische nauwkeurigheid is grotendeels afhankelijk van de dichtheid van de borstklierweefsel. Verscheidene technieken zijn in het verleden ontwikkeld om deze beperking te overwinnen. Contrast-versterkte spectrale mammografie (CESM) is een van deze nieuwste technieken. Het doel van dit proefschrift is om de klinische implementatie en de nauwkeurigheid in de klinische praktijk van CESM te verkennen, met de nadruk op vrouwen die zijn teruggeroepen uit het landelijk bevolkingsonderzoek naar borstkanker.

Hoofdstuk 2 is een inleiding tot CESM. Zowel de technische aspecten en het onderzoeksprotocol, alsmede een overzicht van de voorlopige resultaten (uitgevoerd met een prototype toestel) passeren de revue. Deze resultaten waren veelbelovend en de uitkomsten toonden consequent aan dat CESM superieur is aan conventionele- of twel full-field digital mammography (FFDM). Deze studies werden echter verricht bij populaties met een relatief hoge borstkanker prevalentie. Als het gebruik van CESM een groot aantal vals positieve bevindingen zou genereren, moet de techniek toch worden beschouwd als onpraktisch in de dagelijkse klinische praktijk. Daarom bestudeerden we de accuratesse van CESM in een populatie met een lagere borstkanker prevalentie, namelijk vrouwen verwezen vanuit het landelijke bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Ook wilden we evalueren of CESM in de klinisch setting bruikbaar is, zonder dat er sprake is van verlies van beeldkwaliteit of onaanvaardbaar hoge stralingsdosis.

We bestudeerden de stralingsdosis van CESM in hoofdstuk 3. Eerdere in de literatuur vermelde metingen aangaande de stralingsdosis van CESM lieten waarden zien die varieerden tussen gelijk aan, tot meer dan 50% hoger ten opzichte van FFDM. We hebben de dosis die door het apparaat werd aangegeven systematisch gevalideerd met behulp van fantoom metingen en vonden dat zowel onze metingen als de metingen die door de unit werden opgegeven overeen kwamen. Vervolgens hebben we aangetoond dat de stralingsdosis van de commercieel verkrijgbare CESM eenheid 81% hoger was ten opzichte van de in ons instituut gemaakte FFDM. Daarom hebben we aanbevolen de absolute dosiswaarden (in mGy) te gebruiken voor het vergelijken van CESM en FFDM in plaats van relatieve waarden in percentages. Hoewel de stralingsdosis van CESM binnen internationaal aanvaarde limieten blijft, moet stralingsdosis altijd worden gerelateerd aan de klinische vraagstelling en relevantie, vooral bij jonge vrouwen waar MRI een alternatief is.

In hoofdstuk 4 bestudeerden we de beeldkwaliteit van de Low Energy (LE) beelden (die onderdeel zijn van een CESM onderzoek) met FFDM. De LE beelden, afkomstig van verwezen vrouwen uit het bevolkingsonderzoek naar borstkanker, werden vergeleken met hun enkele weken eerder vervaardigde FFDM beelden van het borstkankerscreening onderzoek. Met behulp van de beeldkwaliteit criteria die

zijn vastgesteld door de 'European Reference Organisation for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services' (EUREF) hebben we laten zien dat LE beelden niet alleen zijn lage-energie-beelden die gelijk zijn aan FFDM beelden, maar ook dat calcificaties beter werden gevisualiseerd op LE beelden. De afgrenzing van de musculus pectoralis was echter minder accuraat zichtbaar op de LE beelden, maar vermoedelijk zal dit niet tot klinische dilemma's leiden. Aanvullende fantoom metingen werden uitgevoerd om de onderliggende oorzaak van deze observaties te begrijpen. Verschillen werden waarschijnlijk veroorzaakt door verschillen in de post-processing algoritmen omdat er ondanks grondige analyse geen significante verschillen konden worden gedetecteerd. Daarom concludeerden wij dat indien er een indicatie is voor het vervaardigen van een CESM onderzoek, de conventionele mammografie achterwege gelaten kan worden.

In hoofdstuk 5 hebben we een tussentijdse analyse uitgevoerd van de diagnostische prestaties van CESM, in de eerste zes maanden na installatie van de CESM unit, bij 113 patiënten die waren verwezen vanuit het bevolkingsonderzoek voor borstkanker. Slechts drie van de 116 verwezen vrouwen hadden om verschillende redenen geen CESM onderzoek ondergaan. Voor deze populatie waren zowel de sensitiviteit alsook de negatieve voorspellende waarde met gebruik van CESM 100% (FFDM 96,9% en 97,1%, respectievelijk). De belangrijkste stijging werd echter waargenomen voor de specificiteit en de positief voorspellende waarde, waarbij CESM een specificiteit van 87,7% toonde (FFDM 42,0%) en een positief voorspellende waarde van 76,2% (FFDM 39,7%). Concluderend kunnen we stellen dat CESM niet alleen uitvoerbaar is in een klinische setting, maar ook een veelbelovend 'probleemoplossend hulpmiddel' voor vrouwen die worden verwezen vanuit de borstkankerscreening.

Het evalueren van de reproduceerbaarheid van resultaten in een grotere groep beoordelaars is een belangrijke stap bij de introductie van elke nieuw beeldvormende modaliteit. In hoofdstuk 6 onderzochten we daarom in 199 patiënten de diagnostische accuratesse van CESM, nu bekeken door 10 beoordelaars. Vier beoordelaars waren ervaren CESM gebruikers, drie waren ervaren mamma radiologen zonder voorafgaande CESM ervaring en drie beoordelaars waren radiologen in opleiding met beperkte CESM en mammografie ervaring. De waarden van sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en de oppervlakte onder de ROC-curve stegen in een trend vergelijkbaar met de resultaten van de tussentijdse analyse van hoofdstuk 5, ongeacht de ervaring die de beoordelaar had met CESM.

We keken verder ook naar het aantal en ook de oorzaken van zowel fout positieve en fout negatieve bevindingen. Van de 199 gevallen werden slechts drie gevallen als fout negatief geïnterpreteerd door meer dan één beoordelaar. Verdere analyse toonde aan dat twee van deze laesies op de rand van het beeld waren afgebeeld. De derde laesie was een mucineus carcinoom, waarvan bekend is dat dit type carcinoom ook op MRI weinig tot geen aankleuring kan laten zien. Deze afwijkingen zijn een potentiële valkuil in de interpretatie van CESM beelden. Daarnaast



waren fibroadenomen de meest voorkomende fout positieve bevinding op CESM, afwijkingen waarvan we weten dat deze op MRI ook kunnen aankleuring kunnen laten zien.

In hoofdstuk 7 onderzochten we de accuratesse van CESM om de uitgebreidheid van borstkanker te bepalen (met histopathologische resultaten als gouden standaard). Ook vergeleken we de geschatte uitgebreidheid met MRI (indien beschikbaar bij de betreffende patiënt). We vonden dat zowel de correlatie en overeenkomst tussen CESM, histopathologie en MRI goed waren. In de toekomst kan, bij de preoperatieve evaluatie van borstkankerpatiënten, een MRI van de borsten na het uitvoeren van CESM mogelijk achterwege blijven.

In hoofdstuk 8 worden de resultaten van dit proefschrift besproken. Ook wordt een vooruitblik op toekomstige ontwikkelingen gepresenteerd.