

Brusttomosynthese-Bildgebung auf Selenia® Dimensions®- und 3Dimensions™-Systemen **Informationen für Ärzte**

Einschließlich 3DQuorum®-Software

1.1 Kontaktinformationen des Herstellers

Hologic, Inc.
600 Technology Drive
Newark, DE 19702 USA
1-800-447-1856
Technischer Support:
1-877-371-4372

1.2 Erklärung zum verschreibungspflichtigen Gebrauch

R_X ONLY

Laut Bundesgesetz der USA darf dieses Gerät ausschließlich an einen Arzt oder auf dessen Anordnung verkauft werden.

1.3 Verwendungszweck

1.3.1 Selenia Dimensions-System

Das Hologic® Selenia® Dimensions®-System erzeugt digitale Mammographiebilder, die zum Screening und zur Diagnose von Brustkrebs verwendet werden können. Das Selenia Dimensions-System (2D oder 3D) ist für die Verwendung bei denselben klinischen Anwendungen konzipiert wie ein 2D-Mammographiesystem, das auch für Screening-Mammogramme verwendet wird. Das Selenia-System eignet sich besonders gut, um digitale 2D- und 3D-Mammographien zu erstellen. Jede Screening-Untersuchung kann aus Folgendem bestehen:

- einem 2D FFDM-Bildsatz oder
- einem 2D- und 3D-Bildsatz, wobei es sich bei der 2D-Aufnahme entweder um eine aus einem FFDM- oder eine aus dem 3D-Bildsatz generierte 2D-Aufnahme handeln kann. Der 3D-Bildsatz kann entweder als 1-mm-3D-Schichten oder als 6-mm-3D-SmartSlices angesehen werden.

Außerdem kann das Selenia Dimensions System für eine zusätzliche diagnostische Abklärung der Brust verwendet werden.



Hinweis

In Kanada und Singapur ist die Tomosynthese für das Screening nicht zugelassen und muss zusammen mit einem 2D-Bild verwendet werden (entweder einem FFDM-Bild oder einem 2D-Bild, das aus einem 3D-Bildsatz erzeugt wurde).

1.3.2 3Dimensions-System

Das Hologic® 3Dimensions™-System erzeugt Mammographiebilder, die zum Screening und zur Diagnose von Brustkrebs verwendet werden können. Das 3Dimensions (2D oder 3D) System ist für die Verwendung bei denselben klinischen Anwendungen konzipiert wie ein 2D-Mammographiesystem, das auch für Screening-Mammogramme verwendet wird. Das 3Dimensions System eignet sich besonders gut, um digitale 2D- und 3D-Mammographien zu erstellen. Jede Screening-Untersuchung kann aus Folgendem bestehen:

- einem 2D FFDM-Bildsatz oder
- einem 2D- und 3D-Bildsatz, wobei es sich bei der 2D-Aufnahme entweder um eine aus einem FFDM- oder eine aus dem 3D-Bildsatz generierte 2D-Aufnahme handeln kann. Der 3D-Bildsatz kann entweder als 1-mm-3D-Schichten oder als 6-mm-3D-SmartSlices angesehen werden.

Außerdem kann das 3Dimensions System für eine zusätzliche diagnostische Abklärung der Brust verwendet werden.



Hinweis

In Kanada und Singapur ist die Tomosynthese für das Screening nicht zugelassen und muss zusammen mit einem 2D-Bild verwendet werden (entweder einem FFDM-Bild oder einem 2D-Bild, das aus einem 3D-Bildsatz erzeugt wurde).

1.4 Definition des Hologic Tomosyntheseprodukts

Tomosynthese mit Standardauflösung: Eine lizenzierte Funktion von Hologic, die einen Brusttomosynthese (BT)-Scan mit Standardauflösung ermöglicht. Das Tomosynthesebild mit Standardauflösung hat eine Pixelauflösung von etwa 100 Mikrometern.

Hologic Clarity HD® hochauflösende Tomosynthese: Eine lizenzierte Funktion von Hologic, die einen hochauflösenden Brusttomosynthese (BT)-Scan ermöglicht. Das hochauflösende Tomosynthesebild hat eine Pixelauflösung von 70 Mikrometern.

Hochauflösende Tomosynthese mit 3DQuorum®-Technologie: Eine lizenzierte Funktion von Hologic, die eine hochauflösende Brusttomosynthese mit einer Pixelauflösung von 70 Mikrometern und einer Schichtdicke von 6 Millimetern ermöglicht.

1.5 Mögliche unerwünschte Ereignisse bei Anwendung von Mammographiesystemen in Bezug auf die Gesundheit

Unten sehen Sie eine Liste der möglichen unerwünschten Ereignisse (wie Komplikationen) im Zusammenhang mit der Verwendung des Geräts (diese Risiken sind dieselben wie bei anderen Folienfilm- oder digitalen Mammographiesystemen):

- Übermäßige Kompression der Brust
- Übermäßige Röntgenstrahlung
- Stromschlag
- Infektion
- Hautreizung, -abschürfungen oder Punktionswunden

Bei den an der klinischen Studie teilnehmenden Patientinnen wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gemeldet.

1.6 Wichtige Warnhinweise/Vorsichtsmaßnahmen/ Kontraindikationen



Hinweis

Weitere Informationen zu Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen sind dem *Benutzerhandbuch* zu entnehmen.

1.6.1 Warnhinweise



WARNUNG!

Stromschlaggefahr. Dieses Gerät nur an Netzzuleitungen mit Schutzleiter anschließen.



WARNUNG!

Nutzen Sie eine für Krankenhäuser zugelassene Steckdose, um eine ordnungsgemäße Erdung erzielen und die Vorschriften zur elektrischen Sicherheit in Nordamerika einhalten zu können.



WARNUNG!

Elektrische Geräte, die in der Nähe von brennbaren Anästhetika betrieben werden, können eine Explosion verursachen.



WARNUNG!

Bringen Sie nur zugelassenes Zubehör und zugelassene Optionen an dem System an, um das System korrekt zu isolieren. Nur qualifiziertes Personal darf die Verbindungen wechseln.



WARNUNG!

Halten Sie einen Sicherheitsabstand von 1,5 m zwischen der Patientin und allen patientenfremden Geräten ein. Installieren Sie keine patientenfremden Systemkomponenten (wie den Workflow-Manager, die diagnostische Befundungs-Workstation oder einen Papierdrucker) im Patientenbereich.



Warnung:

Die Bewegung des C-Bogens ist motorgesteuert.



Warnung:

Bei Erhöhung der AEC-Belichtungsanpassung wird die Patientendosis auf ein hohes Niveau angehoben. Bei Senkung der AEC-Belichtungsanpassung wird das Bildrauschen erhöht oder die Bildqualität verringert.



Warnung:

Kontrollieren Sie den Zugang zu dem Gerät gemäß den geltenden Strahlenschutzbestimmungen.



Warnung:

Im Bereich des Röntgenstrahls dürfen sich zum Schutz der Patientin vor überhöhter Strahlung nur erlaubte Materialien befinden.



Warnung:

Dieses System kann eine Gefahr für Patienten und Benutzer darstellen. Befolgen Sie stets die Sicherheitsvorkehrungen für Röntgenaufnahmen.



Warnung:

Gefahr eines Erfassens. Achten Sie darauf, dass der C-Bogen während einer Drehung 50 cm (20 Zoll) Abstand von allen Objekten hat. Verwenden Sie die automatische Drehung nicht, wenn der Abstand des C-Bogens weniger als 50 cm (20 Zoll) beträgt.

1.6.2 Vorsichtsmaßnahmen



Vorsicht:

Das System ist ein Medizinprodukt und kein normaler Computer. Nehmen Sie nur genehmigte Änderungen an der Hardware oder Software vor. Installieren Sie dieses Gerät hinter einer Firewall, um die Netzwerksicherheit zu gewährleisten. Für dieses Medizinprodukt werden kein Computer-Virenschutz und keine Netzwerksicherheit geliefert (beispielsweise eine Computer-Firewall). Vorkehrungen für die Netzwerksicherheit und den Virenschutz liegen in der Verantwortung des Benutzers.

1.6.3 Kontraindikationen

Es liegen keine bekannten Kontraindikationen vor.

1.7 Zusammenfassung klinischer Studien – Tomosynthese mit Standardauflösung

Hologic hat die Leistung der 2D-plus-3D-Brustbildgebung mit der konventionellen (2D) Bildgebung in zwei Befunderstudien mit unterschiedlichen Befundern verglichen. Die Befunderstudie 1 und die Befunderstudie 2 umfassten 312 bzw. 310 Fälle, denen 48 bzw. 51 Krebsfälle hinzugefügt wurden. Die Studie umfasste Bilder von Frauen sowohl mit Brüsten mit hohem Fettgewebeanteil als auch mit Brüsten mit dichtem Gewebe. Diese Befunderstudien wurden ausgelegt, um den Einsatz von 2D-plus-3D-Bildgebung in einem Screening-Modus anstelle des herkömmlichen 2D-Screenings zu bewerten.

Die erste Befunderstudie (Befunderstudie 1) sollte zeigen, dass die Fläche unter der ROC (Receiver Operating Characteristic)-Kurve für 2D plus 3D statistisch signifikant besser war als die Fläche unter der ROC-Kurve für 2D allein. Außerdem sollte damit nachgewiesen werden, dass die Recall-Rate bei Nicht-Krebsfällen deutlich gesenkt werden kann. In der Befunderstudie 1 mit 12 geschulten Radiologen wurden diese Endpunkte erreicht.

Eine zweite Befunderstudie (Befunderstudie 2) mit 15 Radiologen, die nicht an der Befunderstudie 1 teilgenommen hatten, wurde durchgeführt, um die Auswirkungen der Verwendung der 3D-MLO-Ansicht der Brust allein anstelle von sowohl der 3D-CC- als auch der 3D-MLO-Ansicht zu untersuchen. In der Befunderstudie 2 wurde die Leistung von 3 separaten Armen verglichen: (1) 2D; (2) 2D plus 3D; (3) 2D plus 3D MLO. Arm 1 und Arm 2 waren in den Befunderstudien 1 und 2 identisch, während Arm 3 in der Befunderstudie 2 der neue Arm mit nur einer 3D-Ansicht war – der MLO-Ansicht. Ein weiterer Unterschied in Studie 2 bestand darin, dass auch die Lokalisierungen und die Art der von den Befundern festgestellten Läsionen erfasst wurden, um eine Beobachtung aus Befunderstudie 1 zu untersuchen. Diese Information wurde in der ersten Befunderstudie nicht erfasst. ROC und die Senkung der Nicht-Krebs-Recall-Rate waren auch die Endpunkte der Befunderstudie 2. Das Ergebnis für Arm 1 und Arm 2 der Befunderstudie 2 waren fast identische ROC-Kurven für 2D plus 3D und 2D allein wie in Befunderstudie 1. Die Studienendpunkte der Befunderstudie 2 wurden erreicht. Der neue Arm 3 der Befunderstudie 2 hatte eine ROC-Kurve, die in der Mitte zwischen der ROC-Kurven für 2D und für 2D plus 3D lag. In der Befunderstudie 2 wurde eine statistisch signifikante Verringerung der Recall-Rate bei Nicht-Krebs nachgewiesen. Auch in der Befunderstudie 2 wurden alle Studienendpunkte erreicht.

In beiden Befunderstudien gab es eine inhärente Einschlussverzerrung gegen 3D im Hinblick auf die Krebserkennung in einer Screening-Population. Nahezu alle Krebsarten, die in die Befunderstudien aufgenommen wurden, wurden auf 2D-Bildern im Rahmen der Abklärung der Standard-2D-Screening-Untersuchungen erkannt. Dies stellt eine Verzerrung gegenüber der 3D-Bildgebung dar, da die Krebsarten, die mit der 3D-Bildgebung hätten entdeckt werden können, nicht berücksichtigt werden und es nicht möglich ist, den tatsächlichen Sensitivitätszuwachs (Krebserkennung) zu messen, der in der klinischen Praxis auftreten würde. In den Fallstudien von Hologic, bei denen die Krebserkrankungen mit 2D-Bildgebung erkannt wurden, ist es nicht realistisch, dass die Krebserkennung (Sensitivität) mit 2D plus 3D im Vergleich zu 2D allein verbessert wird. Angesichts der in den klinischen Studien von Hologic nachgewiesenen überlegenen ROC-Leistung würde man erwarten, dass 2D plus 3D in einem klinischen Screening-Setting die Krebserkennung verbessern würde.

Die gepoolten ROC-Kurven für die Befunderstudie 1 sind in Abbildung 1 dargestellt. Die gepoolten ROC-Kurven sowohl für die Befunderstudie 1 als auch für die Befunderstudie 2 sind in Abbildung 2 dargestellt. 2D plus 3D weist in beiden Studien eine bessere ROC-Kurve als 2D allein auf. Eine bessere ROC-Kurve ist eine Kurve, die näher an der oberen linken Seite der Achsen liegt. Ein perfektes Bildgebungsverfahren hätte eine Richtig-Positiv-Rate von 1 (100 %) und eine Falsch-Positiv-Rate von 0 (0 %). Anhand dieser Kurven lässt sich auch der potenzielle Zuwachs an Sensitivität und Spezifität abschätzen, der durch die Verwendung von 2D plus 3D im Vergleich zu 2D allein erzielt werden kann; dieser Zuwachs wird im Abschnitt über das Nutzen-Risiko-Verhältnis erörtert.

In Befunderstudie 2 wurde auch die ROC-Leistung von 2D-plus-3D-MLO gemessen. Der geschätzte klinische Nutzen auf der Grundlage der ROC-Kurven für die Hinzufügung von MLO-3D-Bildern allein ist in Abbildung 2 dargestellt und ist etwa halb so groß wie der Nutzen, der durch die Hinzufügung von MLO- und CC-3D-Bildern erzielt werden kann. Daher bietet der Einsatz von 2D plus 3D (MLO und CC) den größten klinischen Nutzen und ermöglicht größere potenzielle Zuwächse sowohl bei der Sensitivität (Krebserkennung) als auch bei der Spezifität (Recall-Rate).

Die gepoolten ROC-Ergebnisse für den primären Vergleich von 2D gegenüber 2D plus 3D sowie die Arbeitspunkte der Studien (Krebs-Recall-Rate und Nicht-Krebs-Recall-Rate) sind in Abbildung 3 dargestellt. Die ROC-Kurven der beiden Studien sind nahezu identisch, und die Arbeitspunkte liegen auf den ROC-Kurven. Basierend auf der unterschiedlichen Befolgung der Schulung durch die Befunder in Befunderstudie 1 und Befunderstudie 2 „bewegen“ sich die Arbeitspunkte entlang der ROC-Kurve. Dies ist das Ergebnis, das nach der ROC-Methode zu erwarten ist, wenn bei der Befundung von Mammogrammen unterschiedliche Recall-Schwellenwerte verwendet werden, die auf dem Interpretationsansatz der verschiedenen Radiologen beruhen. In beiden Befunderstudien ist die statistisch überlegene ROC-Fläche für die 2D-plus-3D-Bildgebung im Vergleich zur 2D-Bildgebung das primäre klinische Studienergebnis, das die Überlegenheit der 2D-plus-3D-Bildgebung im Vergleich zur 2D-Bildgebung allein belegt.

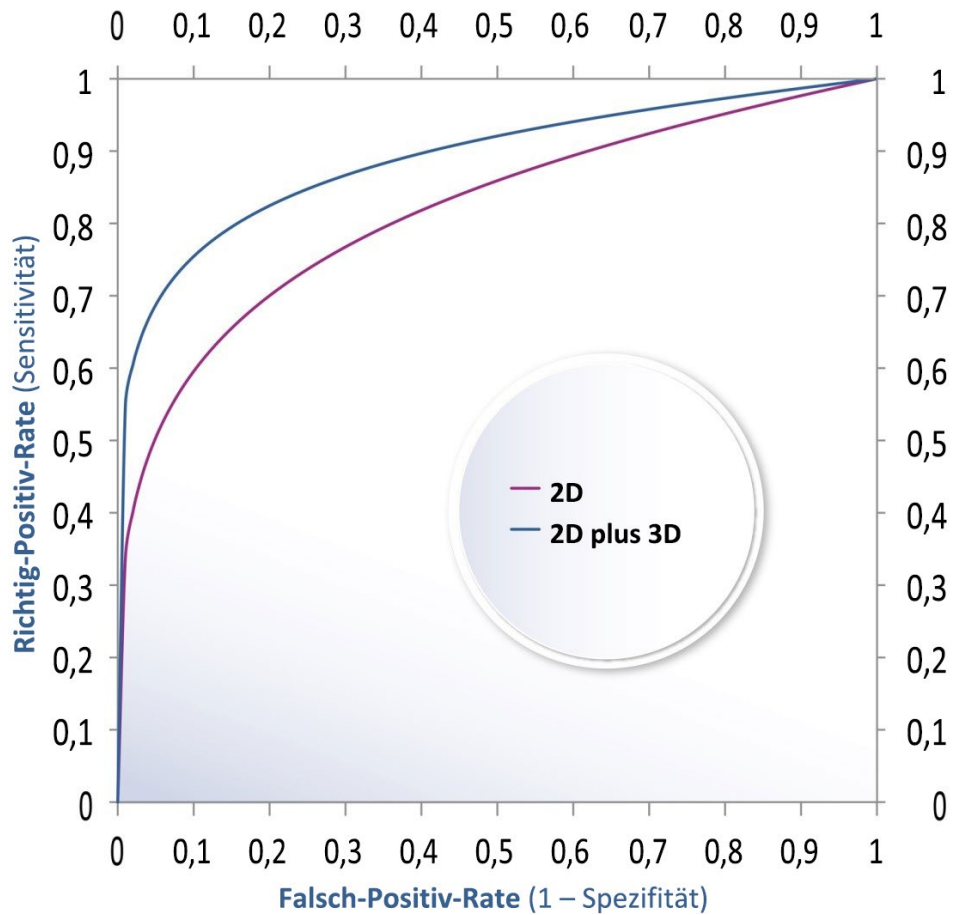


Abbildung 1: Gepoolte ROC-Kurven für alle Befunder; Befunderstudie 1

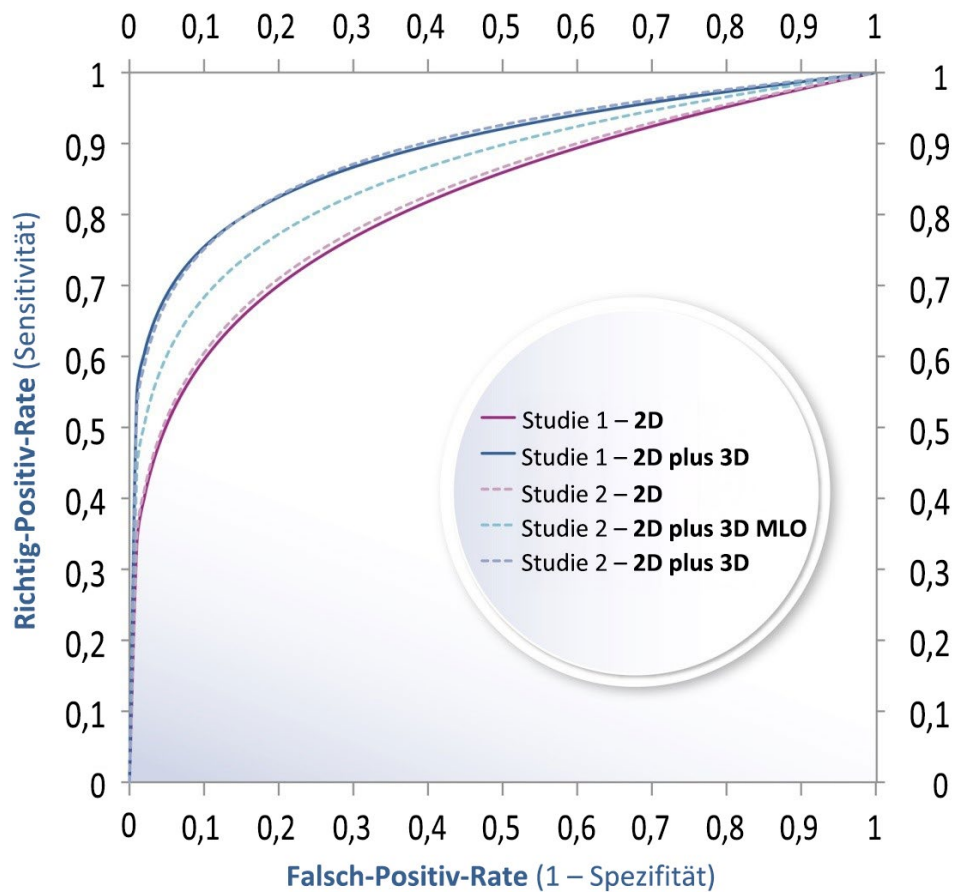


Abbildung 2: Gepoolte ROC-Kurven für alle Befunder;
Befunderstudie 1 und Befunderstudie 2

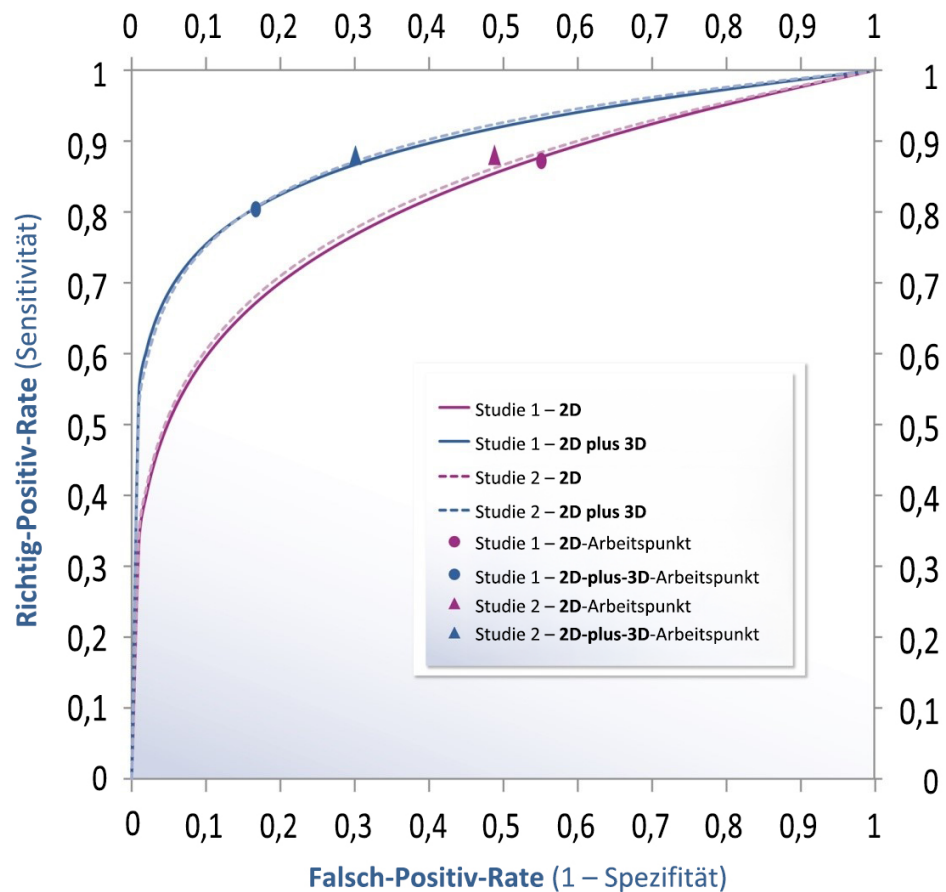


Abbildung 3: ROC und Arbeitspunkte für Befunderstudie 1 und Befunderstudie 2

Es wurde festgestellt, dass die Tomosynthese bei der Erkennung von Raumforderungen wesentlich effektiver ist als bei Kalkablagerungen, und dass dies neben der Notwendigkeit, Befunde mit Voruntersuchungen zu vergleichen, ein wichtiger Grund dafür ist, beim Screening weiterhin 2D-Bilder und nicht nur 3D-Bilder zu verwenden. Abbildung 4 und Abbildung 5 veranschaulichen diesen Punkt, indem sie die ROC-Verbesserungen für Raumforderungen und Kalkablagerungen zeigen, die aus denselben Daten wie in Abbildung 1 abgeleitet wurden. Im Allgemeinen verschlechtert die Überlagerung von Weichteilstrukturen die Sichtbarkeit von Kalkablagerungen nicht, während sie die Sichtbarkeit von Raumforderungen und anderen Weichteilläsionen beeinträchtigt. Da die Tomosynthese die Gewebeüberlagerungen beseitigt, erklärt dies, warum der Nutzen für die Sichtbarkeit von Raumforderungen deutlich größer als für die Sichtbarkeit von Kalkablagerungen ist.

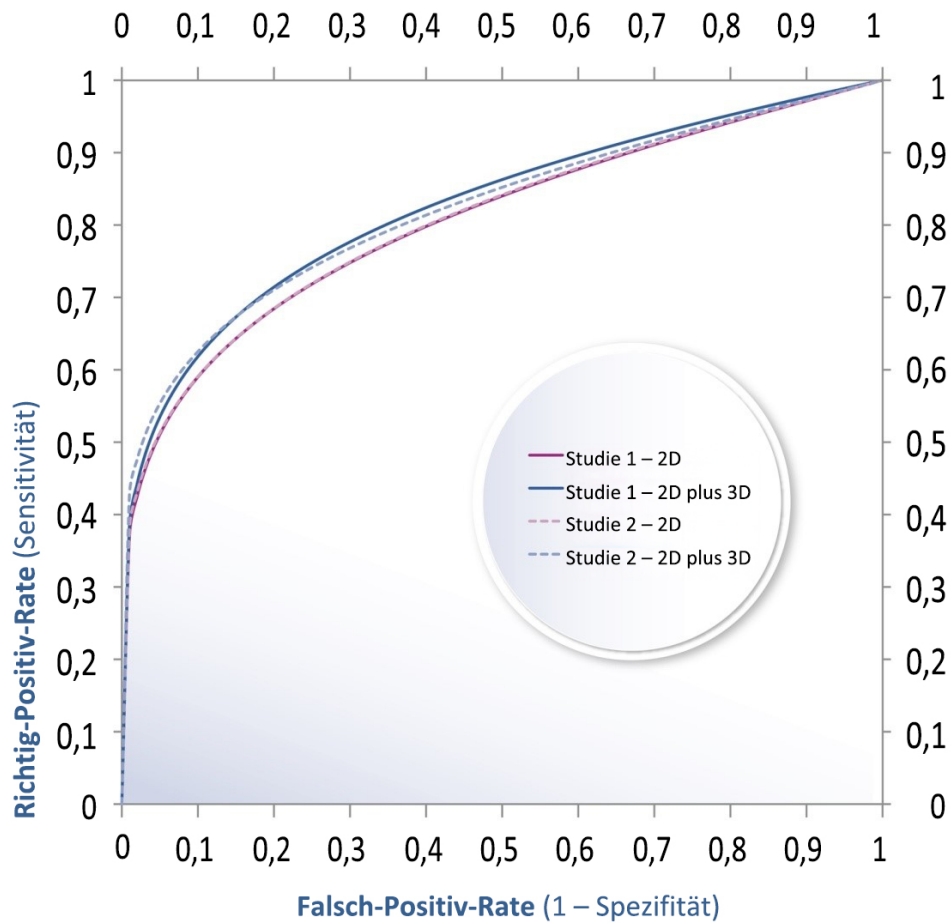


Abbildung 4: Gepoolte ROC-Kurven für Kalkablagerungsfälle;
Befunderstudie 1 und Befunderstudie 2

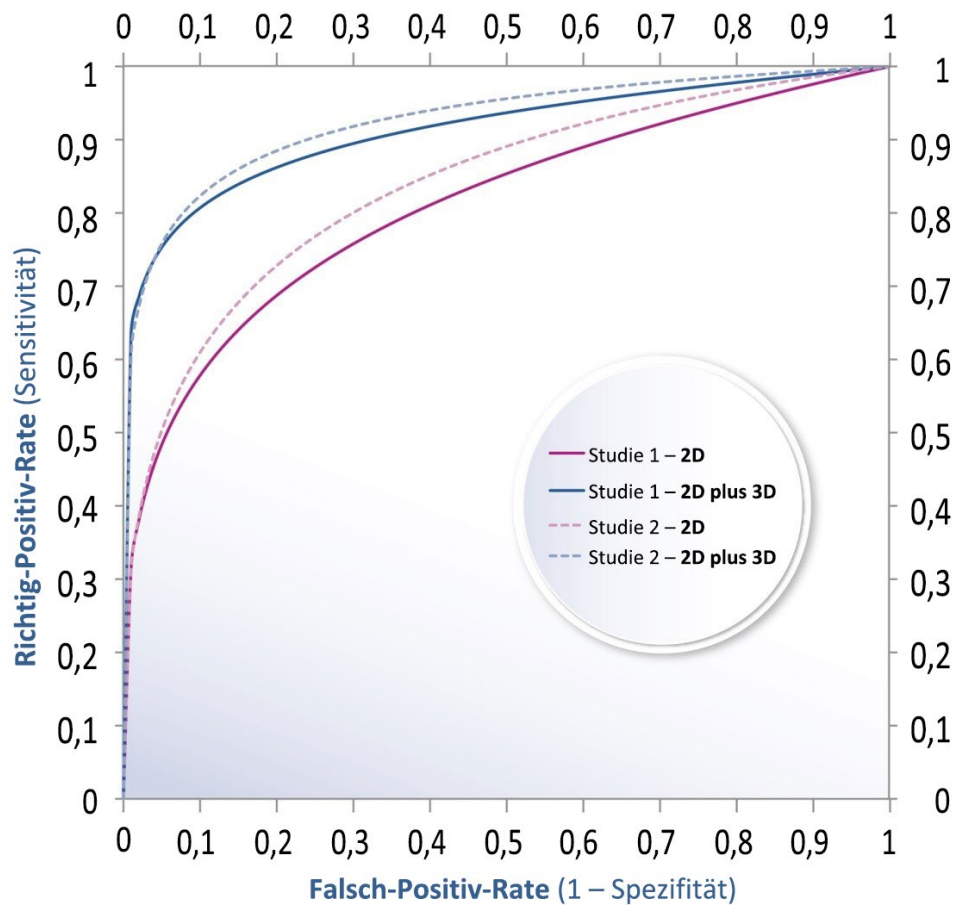


Abbildung 5: Gepoolte ROC-Kurven für Nicht-Kalkablagerungsfälle;
Befunderstudie 1 und Befunderstudie 2

Die oben zusammengefassten klinischen Studienergebnisse belegen, dass die Verwendung von 2D-plus-3D-Bildgebung für die routinemäßige Screening-Mammographie einen signifikanten Vorteil bietet. Durch die Verwendung beider Bildgebungsmodalitäten bleibt die Erkennung und Charakterisierung von Kalkablagerungen auf dem gleichen Niveau wie bei der konventionellen Mammographie, während die Erkennung und Charakterisierung von Raumforderungen deutlich verbessert wird. Darüber hinaus bleibt der Vergleich mit früheren 2D-Bildern unverändert, und für den Radiologen ergibt sich eine nahtlose Lernkurve, da die Tomosynthese in das klinische Mammographie-Screening integriert wird.



Hinweis

Die Zusammenfassung der klinischen Studie, die sich speziell auf synthetisiertes 2D bezieht, finden Sie im Dokument Selenia® Dimensions® and 3Dimensions™ Synthesized 2D Software Physician Labeling, MAN-10814.

1.8 Zusammenfassung klinischer Studien – Daten für Brüste mit dichtem Gewebe

Hologic hat die Leistung der 2D-plus-3D-Brustbildgebung mit der konventionellen (2D) Bildgebung bei Frauen mit Brüsten mit dichtem Gewebe verglichen. In dieser Analyse gab es 25 Krebsfälle mit dichtem Brustgewebe. Es gab einen signifikanten ($P < 0,001$) Vorteil für die AUC (8,42 %) bei allen Brüsten mit dichtem Gewebe.

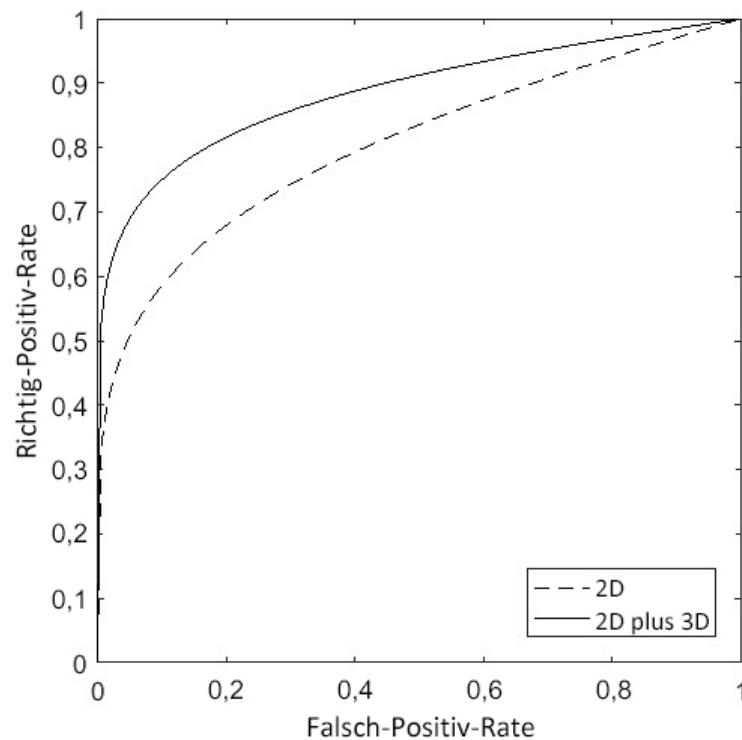


Abbildung 6: Gepoolte ROC-Kurven für die Analyse von Brüsten mit dichtem Gewebe; Befunderstudie 2

Die oben zusammengefassten klinischen Studienergebnisse zeigen, dass die Verwendung der 2D-plus-3D-Bildgebung für die routinemäßige Screening-Mammographie bei Frauen mit dichtem Brustgewebe einen signifikanten Vorteil bietet. Es hat sich gezeigt, dass die Screening-Genauigkeit bei der Verwendung der 2D-plus-3D-Bildgebung im Vergleich zur 2D-Bildgebung steigt. Vor allem bei Frauen mit dichtem Brustgewebe zeigte 2D plus 3D im Vergleich zur 2D-Bildgebung allein eine überlegene Leistung, gemessen anhand der Fläche unter der ROC-Kurve. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die 2D-plus-3D-Bildgebung im Vergleich zur 2D-Bildgebung allein sowohl bei allen Brustgewebedichten als auch bei der Untergruppe der Frauen mit dichtem Brustgewebe überlegen ist.

1.9 Zusammenfassung klinischer Studien – hochauflösende Tomosynthese

Eine Präferenzstudie wurde durchgeführt, um die Bildqualität der Hologic Clarity HD® hochauflösenden Tomosynthese-Bildsätze mit den Bildsätzen für die Tomosynthese mit Standardauflösung zu vergleichen. Sieben MQSA-qualifizierte Radiologen überprüften 119 Bilder, die sowohl mit Hologic Clarity HD® mit hoher Auflösung als auch mit Standardauflösung aufgenommen wurden. Die Radiologen hatten Erfahrung in der Befundung von Tomosynthesebildern. Die an der Bewertungsstudie beteiligten Befunder verfügten über unterschiedliche Hintergründe und Vorerfahrung, wie in der folgenden Tabelle beschrieben:

Befunder-ID	Praxistyp	Durchschnittliches jährliches Mammographie-Interpretationsvolumen (persönlich)	Fellowship für Brustbildgebung	Jahre aktiv	Jahre Erfahrung in der Tomosynthese	Vorerfahrung mit C-View
1	Akademisch	3500+	Ja	2009 bis heute	4	Ja
2	Öffentlich	6000+	Nein	1998 bis heute	5	Ja
3	Öffentlich	2000	Nein	1983 bis heute	8	Ja
4	Akademisch	5000+	Ja	2004 bis heute	7	Ja
5	Öffentlich	6000+	Nein	1993 bis heute	7	Ja
6	Öffentlich	5000+	Ja	1994 bis heute	7	Ja
7	Öffentlich	2000	Nein	1982 bis heute	7	Ja

Die Fälle repräsentierten eine Reihe von Brustdichten und mammographischen Befunden. Die Verteilung der Untersuchungsergebnisse ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

	Malign	Benign	Gesamt
Raumfordernde Läsion	35	27	62
Kalzifizierte Läsion	18	24	42
Raumfordernde und kalzifizierte Läsion	7	3	10
Negativ			5
Gesamtsumme			119

In der Befundungssitzung wurden die Radiologen gebeten, die Gesamtbildqualität (einschließlich der Bewertung von Rauschen und Artefakten), die Auffälligkeit von Raumforderungen und die Auffälligkeit von Kalkablagerungen von zwei Bildern zu vergleichen, von denen eines zum hochauflösenden Hologic Clarity HD®-Tomosynthese-Bildsatz und das andere zum Tomosynthese-Bildsatz mit Standardauflösung gehörte. Die Bilder wurden verblindet und in zufälliger Reihenfolge auf den Monitoren der linken und rechten Workstation angezeigt. Der Radiologe bewertete, welcher Bildsatz deutlich besser, etwas besser oder nicht zu bevorzugen war.

Die Ergebnisse von 833 Befundungen (sieben Befunder, 119 Bilder) sind in Abbildung 7 dargestellt. Insgesamt wurden die Bildqualität, Auffälligkeit von Raumforderungen und Auffälligkeit von Kalkablagerungen der hochauflösenden Hologic Clarity HD®-Bilder im Vergleich zu den Tomosynthesebildern mit Standardauflösung als gleichwertig beurteilt. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass 99 % der Ergebnisse für die Gesamtbildqualität, 98 % der Ergebnisse für Raumforderungen und 99 % der Ergebnisse für Kalkablagerungen bei den hochauflösenden Hologic Clarity HD®-Bildern im Vergleich zu den Tomosynthesebildern mit Standardauflösung als gleichwertig oder besser beurteilt wurden.

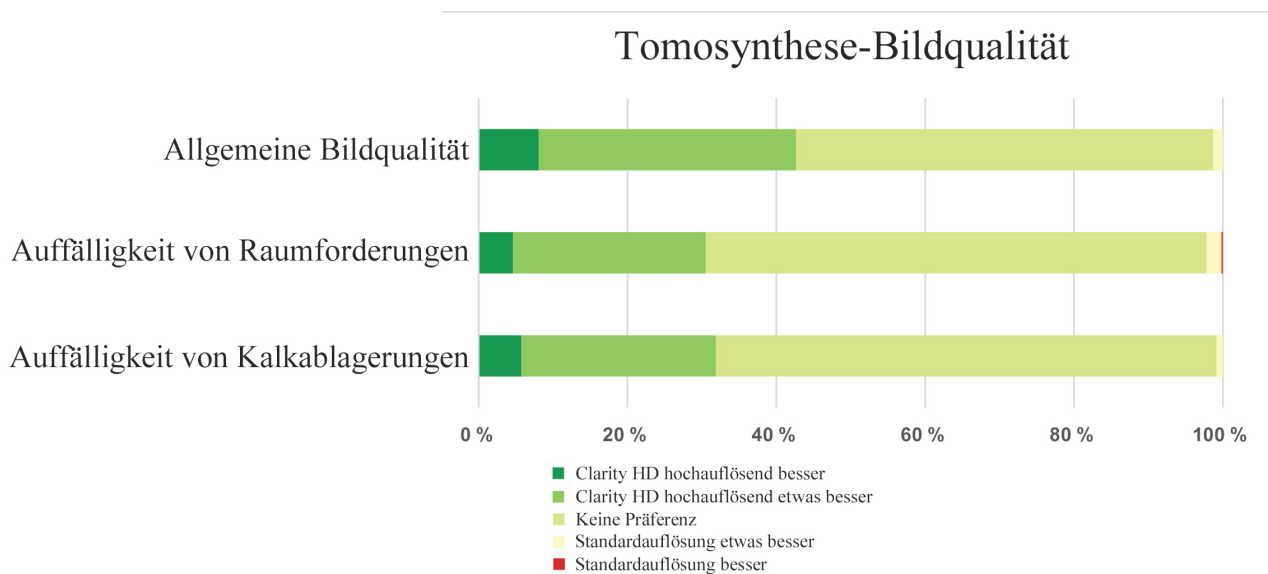


Abbildung 7: Präferenzen bei der Qualität von Tomosynthesebildern – 7 Befunder, 119 Bilder. Insgesamt gab es bei der Bildqualität keine fehlenden Werte. Bei der Auffälligkeit von Raumforderungen gab es 3 fehlende Werte von 504 Antworten (7 Befunder, 72 Fälle mit Raumforderungen). Bei der Auffälligkeit von Kalkablagerungen gab es 17 fehlende Werte von 364 Antworten (7 Befunder, 52 Fälle mit Kalkablagerungen)

1.10 3DQuorum®-Softwaretechnologie

Die Hologic® Selenia® Dimensions®- und 3Dimensions™ 3D-Systeme erzeugen rekonstruierte Schichten in Abständen von 1 mm, was zu einer großen Anzahl von Bildern führt, die der Radiologe befunden kann. Die 3DQuorum®-Software ist eine Option zur Erzeugung dickerer 6-mm-Schichten (auch als SmartSlices bezeichnet), um ohne Verlust von diagnostischen Informationen die Gesamtzahl der Bilder zu reduzieren, die von einem Radiologen befundet werden müssen. Durch die Kombination der Schichten bleiben die klinisch wichtigen Details in den Bildern erhalten, während die Gesamtzahl der Bilder, die zur Befundung vorgelegt werden, und der erforderliche Dateispeicherplatz reduziert werden. Jede SmartSlice kann als eine dicke Version einer Tomosyntheseschicht angesehen werden, die die intelligent kombinierten Informationen von sechs 1-mm-Tomosyntheseschichten darstellt. Zur Wahrung der Kontinuität der Informationen wird eine Überlappung von 3 Schichten beibehalten, um eine Serie von SmartSlices zu erzeugen. Dadurch wird die Gesamtzahl der zu befundenden Schichten auf etwa ein Drittel der Anzahl der 1-mm-Tomosyntheseschichten reduziert.

1.11 Zusammenfassung der klinischen Studie – 3DQuorum®-Technologie

Hologic hat eine klinische Multi-Reader-Multi-Case (MRMC)-Studie mit einem Fully-Crossed-Design durchgeführt (d. h. alle Befunder befundeten alle Fälle), die sich über 2 Befundungssitzungen mit einer mindestens 4-wöchigen Auswaschphase zwischen den Sitzungen erstreckte. Zwischen Januar 2016 und April 2017 wurden insgesamt 1705 Fälle mit unterschiedlichen Zuordnungen von 5 Prüfbildern erfasst. Aus diesem Satz von 1705 Fällen wurde für die klinische Studie eine geschichtete Zufallsstichprobe von 391 Fällen aus jeder Zuordnungskategorie gezogen. Ziel dieser Studie war es, die Sicherheit und Wirksamkeit des vorgeschlagenen 3DQuorum-Produktbildsatzes (3D-Bildsatz mit 6 mm Schichtdicke + synthetisiertes Intelligent 2D™-Bild, hier abgekürzt als 3DQ/I2D) zu ermitteln, indem seine klinische Leistung mit der des in PMA P080003/S001 freigegebenen 3D-Bildsatzes mit 1 mm Schichtdicke + synthetisiertem Intelligent 2D™-Bild (hier abgekürzt als 1-mm-Satz) verglichen wurde, dem Vergleichsarm in einer Enriched-MRMC-Studie. Alle primären und sekundären vorab festgelegten Endpunkte wurden erreicht.

Fünfeinzig Befunder mit unterschiedlicher klinischer und Tomosynthese-Erfahrung nahmen an der Studie teil. Alle Befunder waren zertifiziert und MQSA-qualifiziert sowie für die vorgesehenen Anwender repräsentativ. Die Befunder erhielten eine Serie von 10 Schulungsuntersuchungen (unabhängig von den in die Hauptstudie einbezogenen Fällen), um die beiden im MRMC enthaltenen Bildrekonstruktionen (die 1-mm-Standardrekonstruktion und die 6-mm-3DQuorum-Rekonstruktion, einschließlich ihrer synthetisierten 2D-Bildsätze) vor Beginn der Befunderstudie zu befunden. In der Schlüssel-Befunderstudie wurden keine Fälle verwendet, die für die Schulung oder die Bewertung der Befunder verwendet wurden. Eine zusammenfassende Beschreibung der Erfahrung der 15 Befunder ist in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Erfahrungsstufen der teilnehmenden Befunder

Befunder-ID	Praxistyp	> 500 Tomosynthese-Untersuchungen in den letzten zwei Jahren	Durchschnittliches jährliches Mammogramm-Interpretationsvolumen (persönlich)	Fellowship für Brustbildgebung	Jahre aktiv	Jahre Erfahrung in der Tomosynthese	Vorerfahrung mit CView (synthetisierte 2D-Mammographie)
1	Privat	Ja	1000	Nein	2013 bis heute	2	Ja
2	Akademisch	Ja	20.000	Ja	2007 bis heute	7	Ja
3	Akademisch	Ja	2500	Nein	1992 bis heute	8	Nein
4	Öffentliches Krankenhaus	Ja	~3000	Nein	2007 bis heute	5,5	Ja
5	Öffentliches Krankenhaus	Nein	2000	Nein	2015 bis heute	6	Ja
6	Öffentliches Krankenhaus	Ja	2500	Nein	2009 bis heute	3	Nein
7	Öffentliches Krankenhaus	Nein	3500	Ja	2004 bis heute	4,5	Ja
8	Öffentliches Krankenhaus	Ja	4680	Mini-Fellowship	1996 bis heute	5	Nein
9	Öffentliches Krankenhaus	Ja	Etwas 4000	Nein	2012 bis heute	4	Ja
10	Im Krankenhaus	Ja	3761	Ja	2012 bis heute	6	Ja
11	Öffentlich/ Akademisch/ Privat	Ja	18.500	Ja	2012 bis heute	6	Ja
12	Akademisch	Ja	7000	Ja	2011 bis heute	5	Ja
13	Akademisch und private Praxis	Ja	5000–6000	Mini-Fellowship	2007 bis heute	5	Ja
14	Im Krankenhaus	Ja	9000	Ja	2010 bis heute	6	Ja
15	Ambulant	Ja	6700	Ja	2004 bis heute	7	Ja

Primäre Endpunkte

Der erste primäre Endpunkt bewertete, ob die Leistung der ROC-Fläche unter der Kurve (AUC) für den 3DQ/I2D-Bildsatz (3D-Bildsatz mit 6 mm Schichtdicke + synthetisiertes Intelligent 2D™-Bild) dem 1-mm-Satz (3D-Bildsatz mit 1 mm Schichtdicke + synthetisiertes Intelligent 2D™-Bild) nicht unterlegen war. Die Nichtunterlegenheitsgrenze war vorgegeben: Der 3DQ/I2D-Bildsatz sollte als nicht unterlegen gelten, wenn die untere Grenze des einseitigen 95%-V.I. für die Differenz der AUC (3DQ/I2D – 1-mm-Satz) größer als -0,05 war. Der Unterschied bei der AUC für 3DQ/I2D – 1-mm-Satz betrug +0,027 (95%-V.I. untere Grenze = 0,002; p-Wert = 0,027) zugunsten von 3DQ/I2D. Der erste primäre Endpunkt einer nicht-unterlegenen AUC wurde somit erreicht. Tabelle 2 zeigt die Aufschlüsselung der AUC nach Befunder und Bildsatztyp. Abbildung 8 zeigt die ROC-Kurven für jeden Befunder und die gepoolte ROC-Kurve für die Leistung von 3DQ/I2D im Vergleich zum 1-mm-Satz.

Tabelle 2: AUC aufgeschlüsselt nach Befunder und Bildsatztyp für den primären Endpunkt, der die diagnostische Genauigkeit von 3DQ/I2D-Bildern im Vergleich zum 1-mm-Bildsatz bewertet

Befunder	ROC AUC		Differenz
	1-mm-Satz	3DQ/I2D	
1	0,726	0,779	0,053
2	0,846	0,858	0,012
3	0,739	0,810	0,072
4	0,828	0,815	-0,014
5	0,746	0,815	0,069
6	0,781	0,798	0,017
7	0,809	0,842	0,033
8	0,715	0,722	0,007
9	0,811	0,825	0,014
10	0,851	0,838	-0,013
11	0,770	0,750	-0,020
12	0,824	0,843	0,019
13	0,859	0,846	-0,013
14	0,711	0,755	0,044
15	0,823	0,835	0,012
Mittelwert	0,789	0,809	0,020
p-Wert			0,027
Untere Grenze – 95%-V.I.			0,002

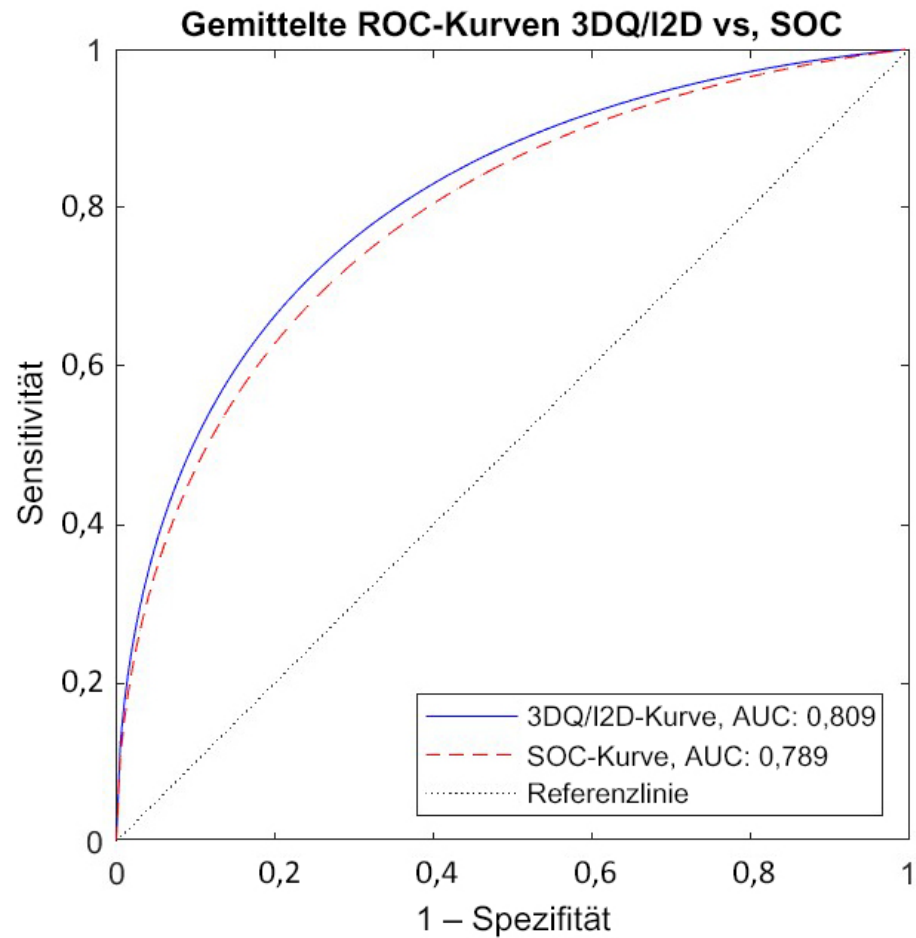


Abbildung 8: Gepoolte ROC-Kurven für 3DQ/I2D und 1-mm-Satz, gemittelt über die 15 teilnehmenden Befunder, mit Angabe der Referenzlinie/Diagonalen (AUC: 0,5) als Referenz

Der zweite primäre Endpunkt war der Nachweis einer nicht unterlegenen Recall-Rate von Krebsfällen, die nur Kalkablagerungen aufwiesen, durch die Befunder (d. h. die Sensitivität) bei der Befundung des 3DQ/I2D-Bildsatzes im Vergleich zum 1-mm-Satz, mit einer vorab festgelegten Nichtunterlegenheitsmarge von -0,05 des 95%-Vertrauensintervalls. Die gemischte Regression ergab eine Differenz von +0,047 bei der Recall-Rate (untere Grenze des 95%-V.I. = -0,005; p-Wert = 0,08) bei Krebserkrankungen, die nur Kalkablagerungen aufwiesen (N=43), zugunsten von 3DQ/I2D, so dass der zweite primäre Endpunkt einer nicht unterlegenen Recall-Rate bei Krebserkrankungen, die nur Kalkablagerungen aufweisen, erreicht wurde. Tabelle 3 zeigt die Aufschlüsselung nach Befunder und Bildsatztyp für den primären Endpunkt, der die Recall-Rate der Krebsfälle, die nur Kalkablagerungen aufwiesen, bewertet.

*Tabelle 3: Aufschlüsselung nach Befunder und Bildsatztyp
für den primären Endpunkt, der die Recall-Rate der
Krebsfälle, die nur Kalkablagerungen aufwiesen,
bewertet (N=43)*

Befunder	Recall-Rate (%)		Differenz
	1-mm-Satz	3DQ/I2D	
1	37,2 %	44,2 %	7,0 %
2	30,2 %	39,5 %	9,3 %
3	53,5 %	72,1 %	18,6 %
4	55,8 %	60,5 %	4,7 %
5	60,5 %	69,8 %	9,3 %
6	41,9 %	46,5 %	4,7 %
7	81,4 %	90,7 %	9,3 %
8	41,9 %	41,9 %	0,0 %
9	46,5 %	51,2 %	4,7 %
10	62,8 %	62,8 %	0,0 %
11	88,4 %	86,0 %	-2,3 %
12	67,4 %	62,8 %	-4,7 %
13	48,8 %	41,9 %	-7,0 %
14	72,1 %	74,4 %	2,3 %
15	48,8 %	62,8 %	14,0 %
Mittelwert	55,8 %	60,5 %	4,7 %

Sekundäre Endpunkte

- Die Recall-Rate von Krebsfällen nach Befundern (d. h. die Sensitivität) unter Verwendung von 3DQ/I2D ist im Durchschnitt aller Befunder dem 1-mm-Satz nicht unterlegen, mit einer Nichtunterlegenheitsmarge von -0,05.
- Die Recall-Rate von Nicht-Krebsfällen nach Befundern (d. h. die Spezifität) unter Verwendung von 3DQ/I2D ist im Durchschnitt aller Befunder dem 1-mm-Satz nicht unterlegen, mit einer Nichtunterlegenheitsmarge von +0,05.
- Die Falsch-Positiv-Rate aufgrund der Erkennung von Kalkablagerungen bei bekanntermaßen negativen Fällen ist bei 3DQ dem 1-mm-Satz nicht unterlegen, mit einer Nichtunterlegenheitsmarge von +0,05.
- Die diagnostische Genauigkeit für Fälle, die eine Komponente aus festem Gewebe (d. h. eine Raumforderung) aufwiesen, ist im Durchschnitt aller Befunder, die mit dem 3DQ/I2D befundet haben, derjenigen des 1-mm-Satzes nicht unterlegen, mit einer Nichtunterlegenheitsmarge von -0,05, gemessen an der Fläche unter der ROC-Kurve.
- Die durchschnittliche Befundungszeit bei der Verwendung von 3DQ/I2D ist kürzer (erwartete Effektstärke von 20 %) als die Befundungszeit, die bei der Verwendung des 1-mm-Satzes benötigt wird, und zwar im Durchschnitt aller Befunder bei einer diagnostischen Genauigkeit, die der des 1-mm-Satzes nicht unterlegen ist.

Alle sekundären Endpunkte wurden erreicht. Die Effektstärke für den Endpunkt, der die durchschnittliche Befundungszeit bewertete, betrug 13 %.

1.12 Dosisvergleich

Modus	Standardauflösung	Hochauflösend
	Dosis (mGy) ¹	Dosis (mGy) ¹
2D	1,20	1,20
3D ²	1,45	1,45
3D ² + Synthetisiertes 2D	1,45	1,45
2D und 3D ²	2,65	2,65
Film-Folie ³	1,90	1,90

¹ Auf 4,2 cm komprimierte Brust mit einer Zusammensetzung von 50 % Drüsengewebe

² Dies beinhaltet entweder 1-mm-Schichten oder 6-mm-SmartSlices.

³ Bloomquist AK, Yaffe MJ, Pisano ED et al. Quality control for digital mammography in the ACRIN DMIST trial: part I. Med Phys 2006; 33: 719-736.

1.13 Vergleich der Dateigrößen

Modus	Durchschnittliche Dateigröße, Einzelansicht (MB)	Durchschnittliche Untersuchungsgröße (MB)
3D (Standardauflösung)	147	587
3D (Standardauflösung) mit synthetisiertem 2D	154	615
Hologic Clarity HD® (hochauflösend)	367	1467
Hologic Clarity HD® (hochauflösend) mit synthetisiertem 2D	384	1535
3DQuorum-SmartSlices (hochauflösend)	138	553
3DQuorum-SmartSlices (hochauflösend) mit synthetisiertem 2D	155	622

Der Vergleich der Dateigrößen wurde für alle Bilder der MRMC-Studie durchgeführt, die unter *Zusammenfassung der klinischen Studie – 3DQuorum®-Technologie* in Abschnitt 1.11 beschrieben wird.