

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/246113438>

Ruolo dell'ecografia mammaria nella diagnosi del carcinoma occulto alla mammografia in donne con seno di elevata densità radiologica

Article · January 2006

CITATIONS

8

READS

267

8 authors, including:



Vittorio Corsetti

Ambulatori Oncologici Raphael - Brescia

9 PUBLICATIONS 401 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



A. Ferrari

ambulatori oncologici raphael, brescia, italy

5 PUBLICATIONS 319 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Marco Ghirardi

ambulatori oncologici raphael

23 PUBLICATIONS 642 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Role of ultrasonography in detecting mammographically occult breast carcinoma in women with dense breasts

Ruolo dell'ecografia mammaria nella diagnosi del carcinoma occulto alla mammografia in donne con seno di elevata densità radiologica

V. Corsetti¹ • A. Ferrari¹ • M. Ghirardi¹ • R. Bergonzini¹ • S. Bellarosa¹ • O. Angelini¹ • C. Bani • S. Ciatto²

¹Ambulatori Raphael, Via Vittorio Emanuele II, I-25011 Calcinato (BS), Italy

²Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze, Italy

Correspondence to: V. Corsetti, Tel.: +39-030-9969662, Fax +39-030-9982088, e-mail: v.corsetti@raphael.coop

Received: 1 March 2005 / Accepted: 5 September 2005 / Published online:

Abstract

Purpose. The purpose of this study was to assess the usefulness of routine ultrasonography in women with negative mammography and dense breasts [Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS D3-4)].

Materials and methods. We applied a protocol involving routine ultrasonography in a consecutive series of subjects with negative mammography and dense breasts. After evaluation by internal and external reviewers of cancers detected by ultrasonography performed to confirm negative mammography, we determined the additional cancer detection rate of ultrasonography and the cost of the protocol.

Results. Out of 17,883 total mammographies, 167 cancers were diagnosed (detection rate: 0.93%). Out of 257 suspicious mammographies, 138 cancers were detected. Out of 17,626 negative mammographies, 6,449 (36.5%) were classified as “dense breast” and underwent ultrasonography: 29 cancers were detected (detection rate: 0.44%, or 17.3% of total cancers). Out of 25 cancer cases reviewed, negative mammography and asymptomatic status was confirmed in 15 (detection rate 0.23%, or 8.9% of total cancers). The cancer detection rate was 0.11%, 0.22%, 0.32% and 0.14 % for age groups <40, 40–49, 50–59 and >59, respectively. The cost per additional carcinoma detected by ultrasonography alone was euro 25,847.85 whereas that per examined woman was euro 21.68.

Conclusions. The study confirms the possibility that ultrasonography can detect mammographically occult breast carcinoma in dense breasts. The evidence is insufficient to recommend this policy in routine screening practice but suggests that, at least in current clinical practice, adding ultrasonography in dense breasts may be useful despite the substantial costs.

Key words Breast cancer • Diagnosis • Screening • Ultrasonography • Dense breast

Riassunto

Scopo. Verificare l'utilità dell'esecuzione sistematica dell'ecografia mammaria in soggetti con mammografia negativa e seno denso (BI-RADS D3-4).

Materiali e metodi. In una serie consecutiva è stato applicato un protocollo di ecografia sistematica nei casi con mammografia negativa e seno denso. Dopo rivalutazione da parte di revisori interni e esterni dei casi di carcinoma diagnosticati alla sola ecografia, per confermare l'effettiva negatività della mammografia, è stato valutato il tasso diagnostico aggiuntivo di carcinomi identificati all'ecografia e il costo dell'applicazione del protocollo.

Risultati. Su 17.883 mammografie totali sono stati diagnosticati 167 carcinomi (tasso diagnostico: 0,93%). Su 257 mammografie sospette sono stati diagnosticati 138 carcinomi. Su 17.626 mammografie negative, 6.449 (36,5%) sono state classificate come “seno denso”: in questi casi l'ecografia ha diagnosticato altri 29 carcinomi (tasso diagnostico: 0,44%), pari al 17,3% dei carcinomi totali. Su 25 casi rivalutati, 15 sono risultati effettivamente asintomatici e negativi alla mammografia (0,23%), pari all'8,9% dei carcinomi totali. Il tasso diagnostico è stato 0,11%, 0,22%, 0,32% e 0,14% nelle classi di età <40, 40–49, 50–59 e >59 anni. Il costo per ogni carcinoma aggiuntivo diagnosticato dalla sola ecografia è stato di euro 25.847,85, quello per donna esaminata di euro 21,68.

Conclusioni. Si conferma la possibilità che l'ecografia identifichi neoplasie maligne occulte alla mammografia in seni densi. L'evidenza è ancora insufficiente per poter raccomandare l'introduzione di questa procedura nella corrente pratica di screening, in attesa dei risultati degli studi controllati in corso, ma suggerisce che, almeno nella pratica clinica corrente, l'integrazione ecografica nei seni densi può essere utile, sia pure associata a costi non trascurabili.

Parole chiave Carcinoma mammario • Diagnosi • Screening • Ecografia • Seno denso

Introduction

Breast density represents a substantial limit to the sensitivity of mammography. This limit is evident in both clinical [1] and screening practice: dense breast tissue is considered the major determinant of reduced screening sensitivity in women younger than 50 years and is significantly associated with the risk of interval cancer at any age [2–5]. The accuracy of ultrasonography is not dependent on age [6], and ultrasonographic diagnosis of cancer occult to mammography due to the masking effect of dense breasts is not a rare event. Routine association of ultrasonography and mammography in women with dense breasts has been advocated although clinical studies on this policy [4, 7–11] do not allow for a reliable evaluation of its cost effectiveness, and specifically designed prospective controlled studies on this subject are ongoing [12, 13]. At the Raphael Clinic, a centre for cancer prevention and early diagnosis, multimodal breast diagnosis has been employed on women self-referring for symptoms or screening since 1986. In 1990, a protocol was adopted that involves routine bilateral breast ultrasonography in asymptomatic women with negative mammography and dense breasts. In the present study, we reviewed a consecutive series of 17,883 subjects undergoing the protocol and evaluated the results of routine ultrasonography of dense breasts.

Materials and methods

The study analyses a consecutive series of 17,883 women aged between 25 and 96 years undergoing breast palpation and mammography from January 2000 to September 2004. Four reporting radiologists classified breast density according to the volume occupied by fibroglandular opacity [Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) D1=0–25, D2=26–50, D3=51–75, D4=76–100]. Subjects with negative mammography and in the D3–D4 classes underwent bilateral ultrasonography using an Aloka Pro Sound SSD-500 echograph with a linear multifrequency 5- to 10-MHz probe. Diagnostic workup was completed with other investigations (targeted radiological examination, fine-needle aspiration cytology, core biopsy) required to assess possible clinical and ultrasonographic abnormalities. In order to confirm the negativity of mammography, cancer cases diagnosed by ultrasonography alone were first reviewed by four internal reviewers and thereafter by an expert external reviewer with more than 30 years' mammography experience and more than 200,000 mammograms read (SC). Review was blind, with cancer cases being mixed with negative controls and randomly selected among dense-breast mammographies with confirmed negative outcome. The case-control ratio was 1:1 for internal review and 1:4 for external review. Reviewers indicated which mammographic abnormalities would have required further diagnostic investigation and classified breast density using BI-RADS assessment and density categories [14]. Cancer cases reviewed as even minimally suspicious at mammography (BI-RADS 3–5) were excluded from evaluation of the benefits of association of ultrasonography, as their

Introduzione

La densità radiologica della mammella costituisce un limite notevole per la sensibilità della mammografia. Questo limite è ben evidente sia in ambito clinico [1] che di screening: il seno denso è considerato il principale movente della ridotta sensibilità ed efficacia dello screening mammografico al di sotto dei 50 anni e si associa significativamente al rischio di carcinoma di intervallo a qualsiasi età [2–5]. L'accuratezza della ecografia mammaria non risente dell'età [6] e la diagnosi ecografica di carcinomi non evidenziati alla mammografia per l'effetto mascherante del seno denso è un evento non raro. L'associazione sistematica dell'ecografia mammaria alla mammografia in donne con seno denso è proposta da molti, ma gli studi clinici che riportano simili esperienze [4, 7–11] non consentono una valutazione precisa dei costi e dei benefici di una simile procedura, per cui sono in corso studi controllati appositamente disegnati [12, 13].

Presso gli Ambulatori Raphael, un centro di prevenzione e diagnosi precoce delle patologie oncologiche, è in atto dal 1986 una attività di diagnostica senologica integrata su donne che accedono spontaneamente per sintomi o con finalità preventive. Dal 1990 è stato adottato un protocollo diagnostico che prevede l'esecuzione dell'ecografia mammaria bilaterale nelle donne asintomatiche con mammografia negativa e seno denso. Nel presente studio abbiamo rivisto una serie consecutiva di 17.883 casi e valutato i risultati dell'associazione sistematica dell'ecografia nei casi con seno denso.

Materiali e metodi

Lo studio considera una serie consecutiva di 17.883 donne di età compresa fra i 25 e i 96 anni sottoposte a esame senologico e mammografia dal Gennaio 2000 al Settembre 2004. I 4 radiologi che hanno interpretato i radiogrammi hanno definito la densità del seno in base alla percentuale di volume mammario occupato da densità fibrogliandolare (BI-RADS D1=0–25, D2=26–50, D3=51–75, D4=76–100).

I soggetti con mammografia negativa classificati nelle categorie D3 e D4 sono stati esaminati con ecografia mammaria bilaterale: l'iter diagnostico è stato completato con altri accertamenti (esami radiologici mirati, citologia, core biopsy, biopsie chirurgiche) in base alle eventuali alterazioni evidenziate su base clinico-ecografica. È stato impiegato un ecografo Aloka Pro Sound SSD-5500 con sonda lineare multifrequenza 5–10 MHz.

A garanzia della effettiva negatività della mammografia, i casi di carcinoma diagnosticati dalla sola ecografia sono stati rivalutati da quattro revisori interni e successivamente da un revisore esterno (SC), mammografista esperto (oltre 20 anni di esperienza mammografica, oltre 200.000 mammografie lette). La revisione è avvenuta in cieco, attraverso la valutazione dei casi di carcinoma mescolati a controlli negativi, selezionati a random tra casi con seno denso approfonditi e risultati effettivamente negativi, in un rapporto cancri/controlli di 1:1 per la revisione interna e di 1:4 per

detection was attributed to mammography, which currently prompts ultrasonographic assessment for these diagnostic categories. Results of the association of ultrasonography with negative mammography in dense breasts were evaluated in terms of additional cancer detection rate. The number and type (cytology, core biopsy, surgical biopsy) of diagnostic procedures generated by ultrasonographic suspicion but with negative final outcome were also considered. Based on current charges for different diagnostic procedures, we calculated the cost per additional cancer detected and per woman examined resulting from the adopted protocol. As far as surgical biopsy is concerned, two alternatives were considered, namely: (a) outpatient procedure under local anaesthesia, or (b) hospitalisation.

Results

Out of 17,883 mammographies performed between January 2000 and September 2004, 167 cancers were detected, with a detection rate of 0.93% (167/17,883) in the overall series. Suspicious mammographies were 257 and diagnosed cancers 138: negative mammography was reported in 11,177 cases; 6,449 were classified as D3-4 (36.5% of the total mammographies performed and classified as "not suspicious": 6,449/17,626) and ultrasonography was performed. Ultrasonography detected 29 cancers, with a detection rate of 0.44% (29/6,449), accounting for 17.3% of all cancers detected. Detailed data are reported in Table 1.

Mammograms for review were retrieved in 25 of 29 cancers detected by ultrasonography alone. These cancers, mixed with 25 negative controls, were examined by four internal reviewers who reported five cancer cases as radiologically suspicious. Two further cases were excluded as they

quella esterna. Il revisore, oltre a indicare le alterazioni sospette per le quali avrebbe richiesto un approfondimento diagnostico, ha espresso secondo la classificazione BI-RADS [14] sia il livello di sospetto che la densità radiologica del seno. I casi di carcinoma identificati dal revisore come portatori di alterazioni con livello anche minimo di sospetto (BI-RADS 3-5) sono stati esclusi dalla valutazione dei vantaggi dell'ecografia, e la loro diagnosi è stata attribuita alla mammografia che, per queste categorie diagnostiche, condiziona correntemente un completamento ecografico.

I risultati dell'associazione dell'ecografia alla mammografia negativa in seno denso sono stati espressi in termini di tasso diagnostico di carcinoma: è stato anche verificato il tasso di approfondimenti diagnostici (citologia, core biopsy, biopsia chirurgica) richiesti a seguito di sospetto ecografico, ma con esito negativo. In base alle correnti tariffe delle diverse prestazioni è stato calcolato il costo per carcinoma diagnosticato e per donna esaminata conseguente al protocollo in studio. Il costo della biopsia chirurgica è stato computato in base a due alternative: (a) biopsia escissionale ambulatoriale in anestesia locale e (b) biopsia in regime di ricovero ospedaliero con breve anestesia generale.

Risultati

Su un totale di 17.883 mammografie eseguite dal Gennaio 2000 al Settembre 2004 sono stati diagnosticati 167 carcinomi, con un tasso diagnostico di carcinoma di 0,93% (167/17.883) nella serie complessiva. I casi sospetti alla mammografia sono stati 257, esitati nella diagnosi di 138 carcinomi; i casi negativi sono stati 11.177 e quelli classificati con seno denso 6.449, pari al 36,5% del totale delle mammografie eseguite con esito non sospetto (6449/17626).

Table 1 Distribution of mammographic and ultrasonographic studies by age group, diagnostic outcome, and cancers detected

	Age group				Total
	<40	40-49	50-59	>59	
Suspicious mammography, negative outcome	10	45	44	20	119
Suspicious mammography, cancer detected	6	27	41	64	138
Negative mammography (nondense breast): no action	776	3,287	3,812	3,302	11,177
Negative mammography (dense breast=ultrasonography) negative outcome	843	3,071	1,815	691	6,420
Negative mammography (dense breast=ultrasonography) cancer detected	2	13	11	3	29
Total mammographic studies	1,637	6,443	5,723	4,080	17,883

Tabella 1 Distribuzione per classe di età delle mammografie ed ecografie eseguite, del loro esito, e dei carcinomi diagnosticati

	Classe d'età				Totale
	<40	40-49	50-59	>59	
<i>Mammografie refertate sospette, esito negativo</i>	10	45	44	20	119
<i>Mammografie refertate sospette, esito carcinoma</i>	6	27	41	64	138
<i>Mammografie refertate negative (seno non denso): nessun provvedimento</i>	776	3287	3812	3302	11177
<i>Mammografie refertate negative (seno denso=ecografia), esito negativo</i>	843	3071	1815	691	6420
<i>Mammografie refertate negative (seno denso=ecografia), esito carcinoma</i>	2	13	11	3	29
<i>Mammografie totali</i>	1637	6443	5723	4080	17883

had subjective symptoms in the cancer site, which indicated ultrasonography independently of the presence of dense breast. The remaining 18 cancers were mixed with 72 negative controls and were examined by the external reviewer, who identified three cancers as radiologically suspicious (BI-RADS R3=2, R4b=1) and also reported abnormalities in 15 negative controls (BI-RADS R3=10, R4a=4, R4b=1). Overall, after excluding symptomatic cases and cases reviewed as suspicious at mammography, the cancers for which mammography was confirmed to be negative at review and diagnosis could be attributed to ultrasonography only were 15, accounting for a detection rate of 0.23% (15 of 6,449 cases) and for 8.9% of total cancers detected. Table 2 shows the distribution of cancers detected by ultrasonography alone by age, stage, morphology (mass, calcifications) and radiological density according to the external reviewer. Detection rate was 0.11% (1/845), 0.22% (7/3,084), 0.32 (6/1,826) and 0.14% (1/694) in <40, 40–49, 50–59 and >59 years age groups.

In questi ultimi è stata eseguita l'ecografia. A seguito di tale approfondimento sono stati diagnosticati altri 29 carcinomi, con una prevalenza di 0,44% (29/6.449), pari al 17,3% dei carcinomi totali diagnosticati. I dati dettagliati per classi di età sono riportati nella Tabella 1.

Dei 29 carcinomi diagnosticati dall'ecografia in casi con mammografia negativa, le mammografie originali erano disponibili in 25 casi. Le mammografie di questi casi, mescolate a 25 controlli negativi, sono state rivalutate prima dai quattro revisori interni, che hanno classificato come "sospetti" 5 casi. Ulteriori due casi sono stati esclusi in quanto sintomatici nella sede del tumore e quindi con indicazione all'esame clinico-ecografico indipendente dalla presenza del seno denso. I restanti 18 casi, mescolati a 72 controlli negativi, sono stati valutati dal revisore esterno, che ha identificato altri 3 carcinomi effettivamente sospetti alla mammografia (BI-RADS R3=2, R4b=1), formulando un sospetto anche in 15 controlli (BI-RADS R3=10, R4a=4, R4b=1). A se-

Table 2 Distribution of cancers detected by ultrasonography alone in mammographically negative dense breasts, according to age, density at external review, morphology, primary tumour, regional lymph node and distant metastasis (pTNM) category and histological type

Case no.	Age	Density	Morphology	pT	pN	M	Histological type
1	49	D4	Mass	2	0	0	Ductal NOS
2	47	D4	Mass	1c	0	0	Ductal NOS
3	54	D3	Mass	1b	0	0	Ductal NOS
4	58	D3	Mass	1b	0	0	Ductal NOS
5	41	D4	Mass	1c	0	0	Ductal NOS
6	63	D2	Mass	1a	0	0	Lobular
7	46	D4	Mass	1b	0	0	Tubular
8	37	D4	Mass	1b	0	0	Papillary
9	50	D4	Mass	1b	0	0	Mucinous
10	52	D4	Mass	1b	1mic	0	Lobular
11	46	D4	Mass	1c	0	0	Ductal NOS
12	41	D4	Mass	1b	0	0	Medullary
13	51	D4	Mass	1a	0	0	Lobular
14	57	D1	Mass	1b	0	0	Ductal NOS
15	46	D4	Mass	1a	0	0	Ductal NOS

NOS, not otherwise specified

Tabella 2 Distribuzione dei carcinomi identificati dall'ecografia in mammografie negative con seno denso, in funzione dell'età, densità radiologica alla revisione, morfologia, stadio e istotipo

Caso	Età	Densità	Morfologia	pT	pN	M	Istotipo
1	49	D4	Nodulo	2	0	0	Duttale
2	47	D4	Nodulo	1c	0	0	Duttale
3	54	D3	Nodulo	1b	0	0	Duttale
4	58	D3	Nodulo	1b	0	0	Duttale
5	41	D4	Nodulo	1c	0	0	Duttale
6	63	D2	Nodulo	1a	0	0	Lobulare
7	46	D4	Nodulo	1b	0	0	Tubulare
8	37	D4	Nodulo	1b	0	0	Papillare
9	50	D4	Nodulo	1b	0	0	Mucinoso
10	52	D4	Nodulo	1b	1mic	0	Lobulare
11	46	D4	Nodulo	1c	0	0	Duttale
12	41	D4	Nodulo	1b	0	0	Midollare
13	51	D4	Nodulo	1a	0	0	Lobulare
14	57	D1	Nodulo	1b	0	0	Duttale
15	46	D4	Nodulo	1a	0	0	Duttale

High-density (BI-RADS D3-D4) was confirmed by the external reviewer in 13 of 15 cases; category was primary tumour (pT)1a in three, pT1b in eight, pT1c in three and pT2 in one case, respectively. Ultrasonography led to 405 fine-needle aspiration cytology samplings, 15 core biopsies and 66 surgical biopsies. According to current charges for the different diagnostic procedures, the cost for each additional cancer detected by ultrasonography alone was euro 25,847.85–26,602.76 whereas the additional cost for each woman examined with the present protocol was euro 21.68–22.31. Cost analysis details are reported in Table 3.

Discussion

Ultrasonography is often employed in both clinical and screening settings for further investigation of cases with neg-

guito di questa revisione, i carcinomi la cui diagnosi è stata effettivamente attribuita all'ecografia, escludendo quelli sintomatici o identificati come sospetti dai revisori, sono rimasti 15, pari ad un tasso diagnostico di 0,23% (15 su 6.449 casi sottoposti ad ecografia di principio per seno denso), corrispondenti al 8,9% dei carcinomi totali diagnosticati.

La Tabella 2 riporta la distribuzione di questi carcinomi per età, stadio, morfologia (massa, calcificazioni) e densità radiologica alla revisione. Il tasso diagnostico di carcinoma è risultato dello 0,11% (1/845), 0,22% (7/3.084), 0,32 (6/1.826) e 0,14% (1/694) nelle classi di età <40, 40–49, 50–59 e >59 anni. La densità elevata (BI-RADS D3-D4) è stata confermata dal secondo revisore in 13 casi su 15. La categoria pT è risultata pT1a in 3 casi, pT1b in 8 casi, pT1c in 3 casi e pT2 in 1 caso.

L'approfondimento ecografico ha generato in totale 405 esami citologici, 15 core biopsy, 66 biopsie chirurgiche. In base alle tariffe vigenti relative alle diverse prestazioni in

Table 3 Analysis of costs per additional cancer detected and per woman examined by routine bilateral breast ultrasonography in subjects with dense breasts

Variable	Procedures, n	Unit cost, euro	Total cost, euro
Palpation	6,449	18.59	119,886.91
Ultrasonography	6,449	36.15	233,131.35
Ultrasonography-guided percutaneous sampling	420	37.18	15,615.60
Cytological examination	405	33.78	13,680.90
Histological examination	74	46.48	3,439.52
Surgical biopsy – local anaesthesia, outpatient ^a			
Surgical biopsy – hospitalisation ^b	66	29.75 ^a	1,963.50 ^a
	66	201.32 ^b	13,287.12 ^b
Total cost			387,717.78 ^a
			399,041.40 ^b
Cost per additional cancer detected (15 cases)			25,847.85 ^a
			26,602.76 ^b
Cost per woman examined (17,883 subjects)			21.68 ^a
			22.31 ^b

^{a,b}Two different possibilities were considered, and costs were reported for each case

Tabella 3 Analisi dei costi dell'impiego dell'ecografia di routine in caso di mammografia negativa con seno denso

Variabile	Prestazioni, n	Costo unitario, euro	Costo totale, euro
Visita clinica	6449	18,59	119.886,91
Ecografia	6449	36,15	233.131,35
Prelievo percutaneo ecoguidato	420	37,18	15.615,60
Esame citopatologico	405	33,78	13.680,90
Esame istopatologico	74	46,48	3.439,52
Biopsia chirurgica ambulatoriale (anestesia locale) ^a			
Biopsia chirurgica in regime di ricovero ^b	66	29,75	1.963,50 ^a
	66	201,32	13.287,12 ^b
Costo totale			387.717,78 ^a
			399.041,40 ^b
Costo per carcinoma diagnosticato (15 casi)			25.847,85 ^a
			26.602,76 ^b
Costo per donna esaminata (n=17.883)			21,68 ^a
			22,31 ^b

^{a,b} Sono state considerate separatamente le due possibilità e calcolati i rispettivi costi

ative mammography but a high risk of false negative results due to dense breasts. Most published studies (summarised in Table 4) – although poorly comparable due to differences in age distribution, criteria to define a dense breast, ultrasonographic equipment and accuracy [15, 16] – report a strikingly similar detection rate of mammographically occult cancers (0.3%–0.4%) and a false positive rate ranging between 1% and 3%. In our experience, the detection rate at initial analysis of crude data was 0.44% and the false positive rate was 1.25%.

Unfortunately, these series are not drawn from current screening practice but are based on subjects self referring to mammography, not necessarily in the screening age range (50–69). In the present study, 45.1% of total subjects were younger than 50 years. Thus, it is difficult to evaluate from these clinical series (for which the underlying risk and expected incidence are uncertain) what might be the benefit of adding ultrasonography for dense breasts in screening practice in terms of additional cancer detection rate. To answer this question we will have to wait for the results of ongoing prospective controlled trials [12, 13].

The present consecutive series, although based on self referring subjects in a wide age range, is rather large and may provide some information, at least in a clinical scenario, of the likelihood of ultrasonography detecting mammographically occult breast cancer in dense breasts. On the other hand, it is a retrospective study, which is unable to provide definitive evidence to recommend the use of ultrasonography in current practice in cases of negative mammography and dense breasts. This remains a controversial topic, which is being investigated by prospective randomised clinical trials [12, 13]. It is important to bear in mind the limitations of our

Table 4 Cancer detection and false positive rate in clinical series of routine ultrasonography (US) of mammographically negative dense breasts

Author	Cases	Mammographically occult US (%)	False positives (%)
Gordon [7]	12,706	44 (0.34)	235 (1.8)
Kolb [8]	3,626	11 (0.30)	112 (3.0)
Buchberger [9]	6,113	21 (0.34)	192 (3.1)
Buchberger [10]	8,103	32 (0.39)	202 (2.4)
Crystal [4]	1,517	7 (0.46)	-
Kaplan [11]	1,862	6 (0.32)	51 (2.7)
Present series	6,449	15 (0.23)	81 (1.2)

Tabella 4 Tasso diagnostico di carcinoma e di falsi positivi in serie cliniche di ecografie mammarie eseguite in soggetti con mammografia negativa e seno denso

Autore	Casistica	Rx occulti US (%)	Falsi positivi (%)
Gordon, 1996 [7]	12.706	44 (0,34)	235 (1,8)
Kolb, 1998 [8]	3.626	11 (0,30)	112 (3,0)
Buchberger, 1999 [9]	6.113	21 (0,34)	192 (3,1)
Buchberger, 2000 [10]	8.103	32 (0,39)	202 (2,4)
Crystal, 2003 [4]	1.517	7 (0,46)	-
Kaplan, 2003 [11]	1.862	6 (0,32)	51 (2,7)
Presente studio	6.449	15 (0,23)	81 (1,2)

esame, il costo per ogni carcinoma aggiuntivo diagnosticato grazie all'integrazione clinico-ecografica nei casi di mammografia negativa con seno denso è stato di euro 25.847,85–26.602,76, quello per donna esaminata di euro 21,68–22,31. I dati dettagliati della analisi dei costi sono riportati nella Tabella 3.

Discussione

L'ecografia è frequentemente impiegata, sia in ambito clinico che di screening per il completamento diagnostico in casi sostanzialmente negativi alla mammografia, ma ad elevato rischio di errore mammografico per la presenza di seno denso. La gran parte delle esperienze pubblicate (le principali, assieme al presente studio, sono indicate nella Tabella 4), nonostante la discutibile comparabilità delle casistiche per la diversa composizione in età, la variabilità nella definizione di "seno denso" e nella accuratezza diagnostica ecografica [15, 16], riportano un tasso diagnostico di carcinoma occulto alla mammografia sorprendentemente simile, variabile tra lo 0,3 e lo 0,4%, e un tasso di falsi positivi variabile tra l'1 e il 3%. Nella presente esperienza il tasso diagnostico in prima analisi è stato di 0,44%, con un tasso di falsi positivi di 1,25%.

Purtroppo queste esperienze non si riferiscono a casistica di screening, ma a casistica ad accesso spontaneo e spesso in età diversa da quella in cui lo screening è correntemente raccomandato; nel presente studio in particolare il 45,1% della popolazione esaminata aveva età inferiore ai 50 anni. È quindi difficile valutare in base ai risultati di queste casistiche (a rischio di malattia e prevalenza incerti) quale possa essere il vantaggio relativo, in termini di tasso diagnostico di carcinoma, dell'introduzione del completamento ecografico nei seni densi nella routine dello screening. Per tale motivo è auspicabile che siano completati gli studi controllati in corso [12, 13], disegnati in un contesto di screening, che sono gli unici a poter rispondere al quesito.

La casistica in esame, una serie clinica con afferenza spontanea di ogni età, è comunque piuttosto ampia e può fornire interessanti elementi quanto alla probabilità, sia pure in un contesto clinico, di diagnosi ecografica di carcinoma occulto alla mammografia. Si tratta comunque di uno studio retrospettivo e, come tale, non può costituire elemento definitivo per sostenere che l'ecografia in caso di mammografia negativa con seno denso radiologico sia una procedura raccomandabile di routine. Non a caso il problema, molto controverso, è oggetto di studi prospettici randomizzati [12, 13]. È quindi doveroso sottolineare i limiti di questa analisi, al fine di evitare che il lettore giunga a conclusioni affrettate.

A tal fine, oltre a fornire il dato osservazionale grezzo, si è operata una accurata revisione radiologica, che non risulta essere stata condotta nella maggioranza degli altri studi citati. La revisione esterna è un procedimento comune in ambito di studi retrospettivi internazionali per la ridefinizione di mammografie considerate "negative" nella pratica corrente, ad es. nella riclassificazione delle mammografie

study and that definite conclusions cannot be drawn at this time.

In our analysis, besides providing crude observational data, we performed an accurate review of cancer cases to confirm the negative results of mammography, a procedure that is not described in other studies on this subject. External review is a common procedure in retrospective studies to re-evaluate mammograms originally reported as negative, e.g. in reclassifying negative screening mammograms followed by interval cancers. Inadequate interpretation or inaccurate reporting (negative instead of suspicious) of mammograms in cases selected for ultrasonography might bias the results when analysis is based on the original report. Internal and external review allows confirmation of the absence of mammographic abnormalities that may have been missed or misreported. In the present study, review identified eight of 25 cancers that turned out to be suspicious at mammography. This peculiar aspect of our study, together with a different age distribution, may at least partially account for the lower cancer detection rate at ultrasonography observed with respect to other literature reports. It must be noted that the review process, though blind and with cancers mixed with negative controls, is likely to influence the reader, who is aware of reviewing a series with a high cancer prevalence, and might therefore lower the threshold for suspicion to maximise sensitivity at the expense of specificity: in fact, in our study, the external reviewer had a recall rate of 20.8% (15/72) among negative controls, definitely higher compared with the usual recall rate in screening, although suspicion was mild in most cases (14/15 <R4b, no R4c-R5). It is possible that the use of review maximised mammographic suspicion, thus leading to some underestimation of the diagnostic contribution of ultrasonography. Nonetheless, we preferred this method, as it was thought to provide a more cautious estimate of the benefits of ultrasonography. External review does not discount that mammography was actually reported as negative or the benefit of ultrasonography but suggests that this benefit might also be obtained, to some extent, by improving the accuracy of mammography, particularly if this is suboptimal. The aim of external review is not to minimise the advantages of ultrasonography but to suggest caution in drawing definitive conclusions, and we believe that review may be useful for such a purpose. Together with crude observational data, we preferred to provide a more prudent estimate of the benefit of ultrasonography.

The diagnostic contribution of ultrasonography in the present study was not negligible. In agreement with previous literature reports, ultrasonography detected at least 15 additional cancers, a detection rate of 0.23% among subjects undergoing ultrasonography, or 8.98% of all cancers detected in the study cohort. Detection rate was age dependent, being highest in the 50- to 59-year age group (0.32%); this finding is interesting, as screening is currently recommended in this age group. The benefits of ultrasonography are further underlined by the limited stage of cancers detected, with 11 of 15 cases measuring less than 1 cm in size, a sign of a favourable prognosis. Because ultrasonography is not highly specific, its extensive use implies unnecessary diagnostic procedures leading to a negative final diagnosis [9, 10, 15].

precedenti un carcinoma di intervallo. Una insufficiente qualità della lettura mammografica, infatti, o una non accurata codifica (negativo anziché sospetto) dei casi avviati all'ecografia, potrebbe falsare i dati ove la valutazione prenda come riferimento la refertazione originale della mammografia. La revisione interna ed esterna consente di verificare che la mammografia fosse effettivamente negativa e non in realtà sospetta o refertata in modo inadeguato. Nella presente esperienza tale revisione ha condotto alla riclassificazione di ben 8 casi su 25, che sono risultati effettivamente sospetti alla mammografia. Questa caratteristica dello studio, oltre alla diversa composizione in età, può almeno in parte spiegare il minor tasso diagnostico di carcinoma all'ecografia osservato in questa rispetto alle altre serie della letteratura (Tabella 4). È opportuno considerare che la conduzione di una revisione, sia pure cieca e con aggiunta di controlli negativi, modifica comunemente l'atteggiamento del revisore che, consapevole dello scopo della revisione, può abbassare il livello di sospetto nell'intento di aumentare la sensibilità a spese della specificità: nel presente studio il revisore esterno, infatti, ha avuto un tasso di falsi positivi tra i controlli del 20,8% (15/72), sia pure con livelli di sospetto prevalentemente bassi (14/15 <R4b, nessun R4c-R5). È quindi possibile che l'impiego della revisione abbia in parte sovrastimato i sospetti radiologici e quindi sottostimato l'apporto diagnostico dell'ecografia. La revisione nulla toglie al fatto che quella mammografia è stata di fatto considerata negativa, e al beneficio conseguente all'ecografia, ma avverte che i benefici dell'ecografia potrebbero essere ottenuti, almeno in parte, anche da un miglioramento della accuratezza diagnostica mammografica. L'intento della revisione non è di sminuire i meriti dell'ecografia, ma di indurre cautela nelle conclusioni, e ci è sembrato utile adottare questo controllo, preferendo presentare, oltre al dato osservazionale grezzo, una stima più "prudenziale" dei benefici dell'ecografia.

Il contributo diagnostico dell'ecografia in questo studio non è stato trascurabile. Confermando i risultati della letteratura, l'ecografia ha diagnosticato 15 carcinomi aggiuntivi, pari ad un tasso del 0,23% nei soggetti sottoposti ad ecografia e al 8,98% dei carcinomi diagnosticati complessivamente nella coorte in esame. Il tasso diagnostico dipende dall'età, con il valore più elevato nella fascia d'età 50–59 anni (0,32%); il dato appare significativo se si considera che tale popolazione rientra fra quella a cui si rivolge lo screening. Il beneficio dell'ecografia è ulteriormente valorizzato dal fatto che le neoplasie diagnosticate hanno una distribuzione per stadio molto favorevole, con ben 11 casi su 15 di diametro inferiore ai 10 mm., foriera di una buona prognosi.

La non assoluta specificità dell'ecografia implica ovviamente che un suo uso esteso comporti un certo numero di accertamenti inutili, non esitanti in diagnosi di carcinoma [9, 10, 15]. L'analisi dei costi relativa a questo carico diagnostico addizionale è stata necessariamente condotta in base a un preciso tariffario, pur consapevoli che una simile stima è solo indicativa, in quanto non tiene conto di una notevole variabilità dei tempi e dell'organizzazione di lavoro nei diversi contesti. Il costo per ogni carcinoma occulto alla mammo-

Cost analysis relating to this additional diagnostic workload was based on existing official charges although we are aware that this provides an indicative estimate of costs, as working times and organisation may vary among different settings. The cost per each additional cancer detected was euro 25,845.85. This is definitely higher compared with the average cost (around euro 5,000) reported per cancer detected at screening [17], but a higher cost was indeed expected, as ultrasonography was looking for cancers missed at mammography, which are likely to be difficult to detect and to have a low prevalence. It is impossible to compare costs to prognostic benefit obtained by additional cancer detection at ultrasonography, as we ignore whether and to what extent mortality was affected by the earlier diagnosis by ultrasonography. It is difficult to draw any conclusion concerning a screening scenario from the present experience, as the study population is selected (self referring) and is likely not representative of a general screening population in terms of breast cancer risk and dense-breast frequency. Nevertheless, it may be interesting to attempt some prediction of the effects in a screening setting, though approximate. The proportion of subjects with dense breast over age 50 and thus sent for ultrasonography were 25.7%: assuming the cost subsequent to ultrasonography to be independent of age, the cost per woman examined would be around euro 15,00. This is a substantial increase (+30%) of screening costs, the most recent reliable published report being around euro 50,00 per woman in 1995 [17], which may be presently estimated to be around euro 60,00 (adjusted for devaluation). On the other hand, additional cancers detected by ultrasonography in women over age 50 were seven, compared with 112 detected at mammography, thus accounting for a relative sensitivity increase of 6.2%. Overall, the present experience confirms the possibility of ultrasonography detecting mammographically occult cancer in dense breasts [1, 18] although we agree with Kopans [19–22] that this does not constitute sufficient evidence to support the introduction of this policy in current screening practice. However, the observed cancer detection rate at ultrasonography is promising as to final results of ongoing prospective studies. The adopted study design, that is, an accurate review of cancer cases originally reported as negative at mammography, may have reduced the apparent diagnostic contribution of ultrasonography: as a matter of fact, in reality (in the absence of review), mammographically occult asymptomatic cancers suspected at ultrasonography were 27 of 167 (16.1%). This finding suggests that, at least in clinical practice, adding ultrasonography to mammography in dense breasts may be a useful policy, which nevertheless should be carefully monitored, as it is associated with substantial costs.

Acknowledgements the authors are indebted to the colleagues Dr. Enzo Galligioni, Dr. Antonino Amico, Dr. Piermaria Boni, Dr. Vittorio Cristini, Dr.ssa Anna Maria Paris, Dr.ssa Ileana Tudor, from the Raphael Outpatient Clinics – Calcinato (BS), for their valuable contribution to the study.

grafia e diagnosticato dall'ecografia in seno denso è stato di euro 25.845,85. Tale costo è decisamente più elevato del costo per carcinoma diagnosticato (intorno ad euro 5000) comunemente riportato in esperienze di screening [17], ma un costo più elevato è ovviamente atteso quando si ricerchino carcinomi aggiuntivi, sfuggiti alla mammografia, verosimilmente più difficili da identificare e a bassa prevalenza. È impossibile quantificare il beneficio della diagnosi ecografica in termini prognostici, in quanto non è possibile stimare se, ed eventualmente quanto, l'anticipazione diagnostica ottenuta abbia influenzato di fatto la mortalità.

È assai difficile trarre da questa esperienza indicazioni valide per una scenario di screening, dato che la popolazione in esame è autoselezionata e ha verosimilmente una prevalenza di seno denso e un rischio di carcinoma diversi da una popolazione di screening. Può essere comunque utile, a solo fine speculativo, tentare un confronto approssimativo. Se si considerano le donne di 50 anni ed oltre, i soggetti avviati all'ecografia per seno denso sono stati il 25,7%: assumendo che il costo dell'integrazione con ecografia sia omogeneo per età, il costo per donna esaminata risulterebbe di circa euro 15,00 e configurerebbe un aumento consistente (+30%) dei costi dello screening, la cui ultima stima attendibile in letteratura, risalente al 1995, è intorno a euro 50,00 per donna esaminata [17], stimabile attualmente intorno a euro 60,00 (correzione in base al tasso di svalutazione). Di contro, i carcinomi aggiuntivi diagnosticati dalla sola ecografia in età di 50 o più anni sono stati 7 rispetto a 112 sospettati dalla mammografia, pari ad un aumento relativo di sensibilità del 6,2%.

Complessivamente la presente esperienza conferma la possibilità che l'ecografia identifichi neoplasie maligne occulte alla mammografia in seni densi [1, 18], anche se, come ripetutamente stigmatizzato da Kopans a distanza di anni [19–22], non costituisce una evidenza sufficiente a raccomandare l'introduzione di questa procedura nella corrente pratica di screening. Il tasso diagnostico ottenuto dall'ecografia in questi soggetti, peraltro, fa bene sperare rispetto ai risultati che si attendono dagli studi controllati in corso su questa metodologia. Il disegno di studio, con l'attenta revisione critica dei radiogrammi originalmente refertati come negativi, ha ridimensionato in parte il contributo dell'ecografia, ma non si deve dimenticare che nella realtà clinica (in assenza di una revisione) i carcinomi occulti alla mammografia, asintomatici e sospettati grazie alla sola integrazione ecografica sono stati ben 27 (16,1%). Il dato suggerisce che, almeno nella pratica clinica corrente, l'integrazione ecografica nei seni densi può essere una metodologia utile, sia pure associata a costi aggiuntivi non trascurabili, purché ne vengano attentamente monitorizzati i risultati.

Ringraziamenti Gli autori sono grati ai colleghi dr. Enzo Galligioni, dr. Antonino Amico, dr. Piermaria Boni, dr. Vittorio Cristini, dr.ssa Anna Maria Paris, dr.ssa Ileana Tudor, degli Ambulatori Raphael – Calcinato (BS), per la loro preziosa collaborazione nella conduzione dello studio.

References/Bibliografia

1. Leconte I, Feger C, Galant C et al (2003) Mammography and subsequent whole-breast sonography of nonpalpable breast cancers: the importance of radiologic breast density. *AJR Am J Roentgenol* 180:1675–1679
2. Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL et al (2000) Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval and screen detected cancers. *J Natl Cancer Inst* 92:1081–1087
3. van Gils CH, Otten JD, Verbeek AL et al (1998) Effect of mammographic breast density on breast cancer screening performance: a study in Nijmegen, The Netherlands. *J Epidemiol Commun Health* 52:267–271
4. Crystal P, Strano SD, Shcharynski S, Koretz MJ (2003) Using sonography to screen women with mammographically dense breasts. *AJR Am J Roentgenol* 181:177–182
5. Ciatto S, Visioli C, Paci E, Zappa M (2004) Breast density as a determinant of interval cancer at mammographic screening. *Br J Cancer* 90:393–396
6. Ciatto S, Rosselli del Turco M, Catarzi S et al (1994) Ruolo diagnostico dell'ecografia mammaria. *Radiol Med* 88:221–224
7. Gordon PB, Goldenberg SL (1996) Malignant breast masses detected only by ultrasound. A retrospective review. *Cancer* 77:208–209
8. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH (1998) Occult cancer in women with dense breasts: detection with screening US – diagnostic yield and tumor characteristics. *Radiology* 207:191–199
9. Buchberger W, DeKoekoek-Doll P, Springer P et al (1999) Incidental findings on sonography of the breast: clinical significance and diagnostic workup. *AJR Am J Roentgenol* 173:921–927
10. Buchberger W, Niehoff A, Obrist P et al (2000) Clinically and mammographically occult breast lesions: detection and classification with high resolution sonography. *Semin Ultrasound CT-MR* 21:325–336
11. Kaplan SS (2003) Clinical utility of bilateral whole breast US in the evaluation of women with dense breast tissue. *Radiology* 221:641–649
12. Berg WA (2003) Rationale for a trial of screening breast ultrasound: American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) 6666. *AJR Am J Roentgenol* 180:1225–1228
13. Bisanti L, Bellini A, Russo A (2004) Stato di avanzamento dello studio Ribes (Rischi e Benefici della Ecografia di Screening). In Rosselli del Turco M, Zappa M (eds) Osservatorio Nazionale per la prevenzione dei tumori femminili. Terzo rapporto. Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori, Roma, p 140
14. American College of Radiology (ACR) (1998) Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS™). Third Edition. American College of Radiology, Reston, Va
15. Skaane P, Olsen JB, Sager EM (1999) Variability in the interpretation of ultrasonography in patients with palpable noncalcified breast tumors. *Acta Radiol* 40:169–175
16. Kopans DB (1999) Breast cancer screening with ultrasonography. *Lancet* 354:2096–2097
17. Zappa M, Spagnolo G, Ciatto S (1995) Measurement of the costs in two mammographic screening programmes in the province of Florence. *J Med Screen* 2:191–194
18. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH (2003) Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 225:165–175
19. Kopans DB, Meyer JE, Lindfors KK (1985) Whole breast ultrasound imaging: four year follow-up. *Radiology* 157:505–507
20. Flobbe K, Nelemans PJ, Kessels AG (2002) The role of ultrasonography as an adjunct to mammography in the detection of breast cancer, a systematic review. *Eur J Cancer* 38:1044–1450
21. The W, Wilson AR (1998) The role of ultrasound in breast cancer screening. A consensus statement by the European Group for Breast Cancer Screening. *Eur J Cancer* 34:449–450
22. Kopans DB (2003) Breast sonographic screening is not ready for prime time. *AJR Am J Roentgenol* 181:1426–1427

Domande per gli autori

Testo inglese

1. Please check that the definition of pT inserted in second-last para and pTNM in Table 2 are correct.