



GISMa  
convegno  
2023



## Performance dello screening

Moderatori: **Doralba Morrone, Lauro Bucchi**

- 14:30-14:40** Presentazione sessione  
**Doralba Morrone, Lauro Bucchi**
- 14:40-15:00** Lo screening mammografico dalle survey ONS  
**Livia Giordano**
- 15:00-15:30** Cancer detection rate, recall rate e sovradiagnosi  
**Stefano Ferretti**
- 15:30-15:50** Cancri d'intervallo e tumori di stadio avanzato  
**Daniela Bernardi**
- 15:50-16:05** Discussione

## Convegno Nazionale GISMa 2023

# CANCRI D'INTERVALLO E TUMORI DI STADIO AVANZATO

**Daniela Bernardi, MD, Assistant Professor**

*Department of Biomedical Sciences, Humanitas University  
Breast Radiology and Screening Unit, Department of Radiology, IRCC, Istituto Clinico Humanitas, Milano*

## **PRESENTER DISCLOSURE**

Relationships with commercial interest:

Research Support: SIEMENS HEALTHCARE

Nelle donne sottoposte a screening,  
circa il 75% dei cancri sono diagnosticati dalla mammografia di screening <sup>1</sup>

Diversi studi hanno dimostrato che i rimanenti cancri vengono diagnosticati dopo uno screening negativo e prima del successivo programmato,  
i cosiddetti **cancri di intervallo** <sup>2,3</sup>

Un CI è un **carcinoma invasivo** <sup>4</sup>

**che si manifesta clinicamente** nell'intervallo inter-screening;

nota: sebbene questa sia la presentazione probabile per quasi tutti i cancri dell'intervallo, va notato che un cancro identificato nell'intervallo di screening sarebbe comunque classificato come tale indipendentemente da come è stato diagnosticato <sup>2</sup>

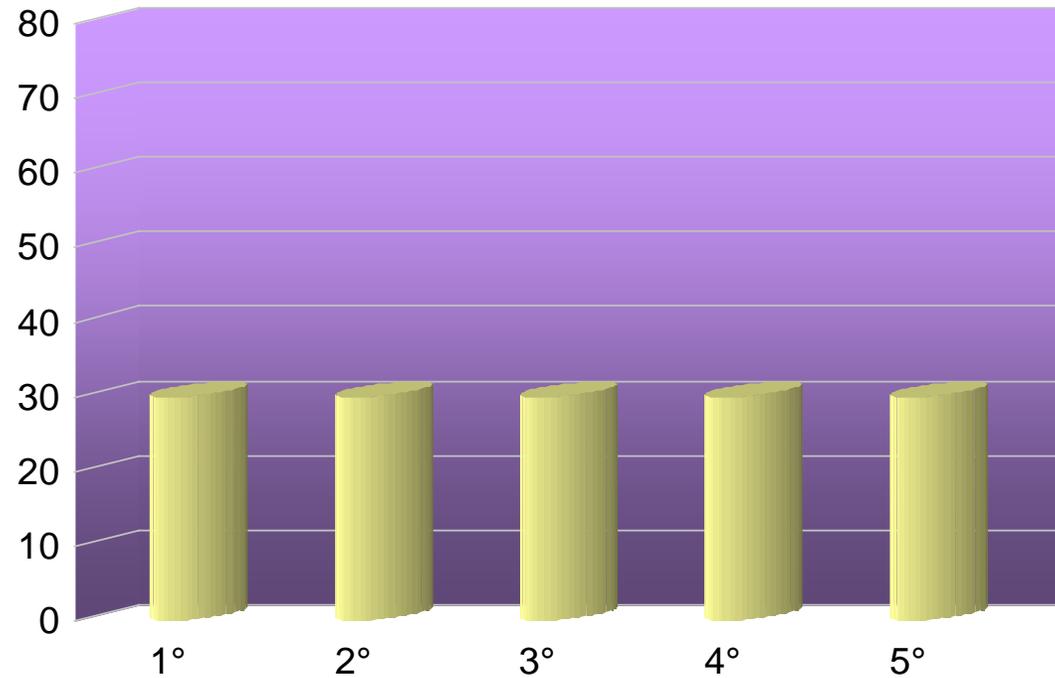
- 
1. Houssami N, Hunter K. NPJ Breast Cancer 2017
  2. Nederend J, et al. Breast Cancer Res 2012
  3. Tornberg S, et al. A pooled analysis of interval cancer Eur J Cancer Prev 2010
  4. Bucchi L, et al. *J. Med. Screen.* 2008

## CARCINOMI DI INTERVALLO

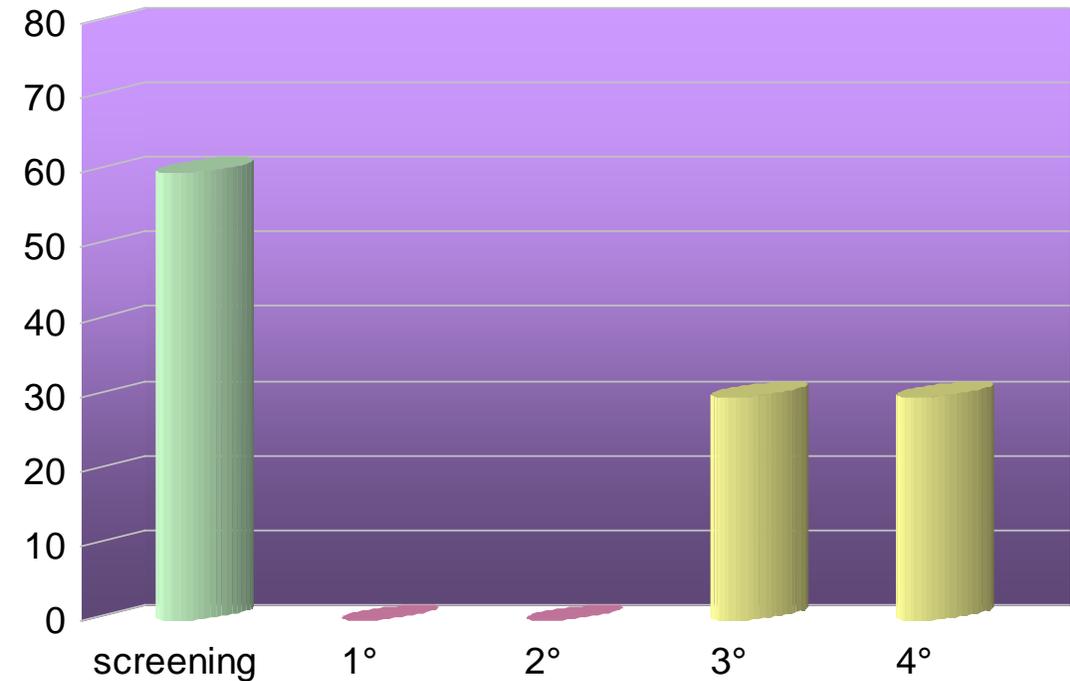
uno degli indicatori più affidabili della performance di un programma di screening mammografico

indicatore precoce di impatto (insieme ai tumori di stadio avanzato screen-detected):  
meno sono e più efficace è lo screening!

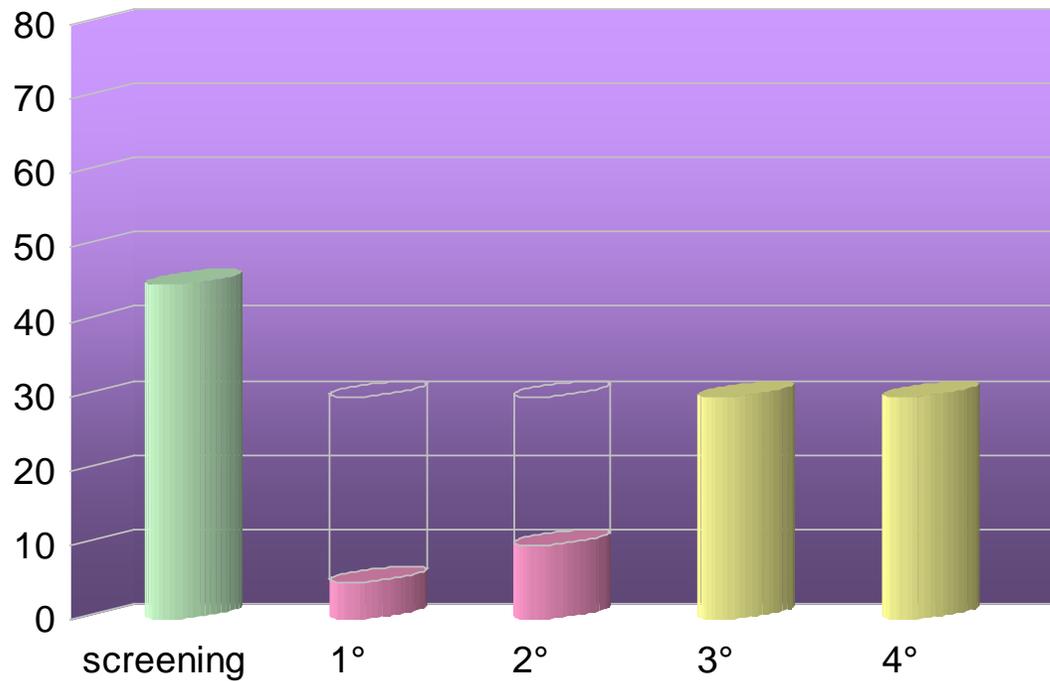
in assenza di screening, o in presenza di uno screening assolutamente inefficace, i carcinomi di intervallo sono gli stessi che ci si aspetterebbe in base all'incidenza attesa (underlying), costante



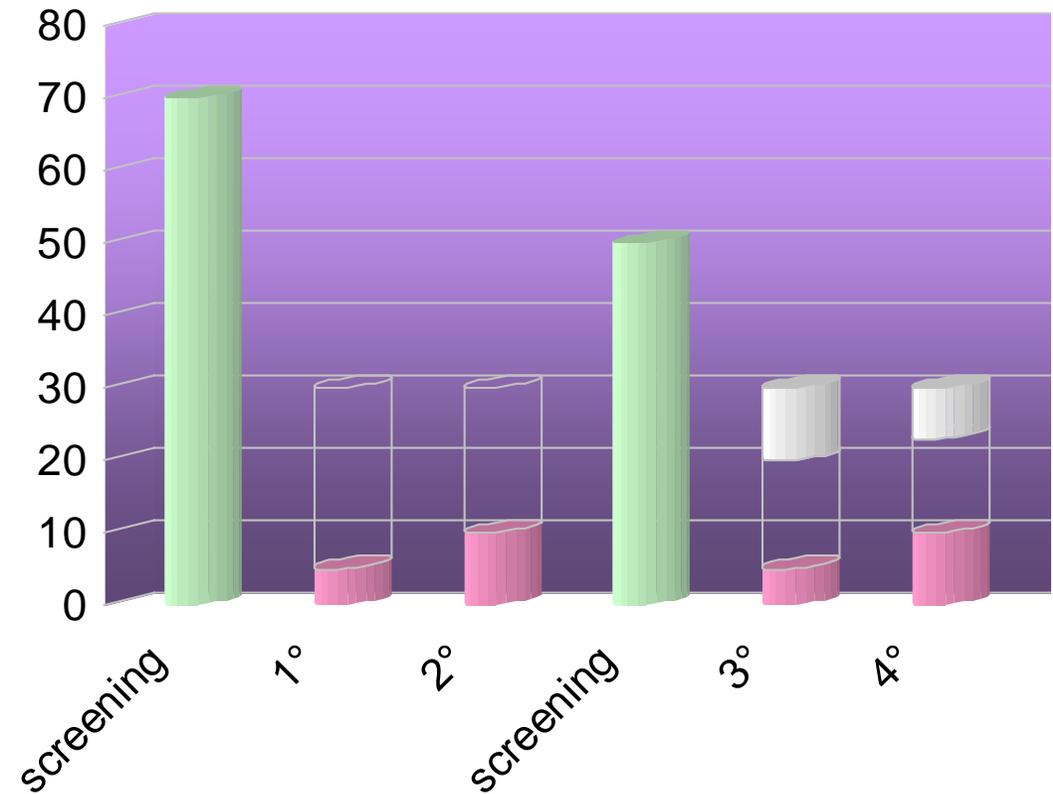
in uno screening perfetto tutti i carcinomi che sarebbero comparsi nei due anni successivi sono diagnosticati dallo screening e non ci sono cancri di intervallo



purtroppo la realtà sta nel mezzo: un certo numero di carcinomi che sarebbero comparsi nei due anni successivi (1° e 2° anno, in verde) viene diagnosticato allo screening, ma un certo numero no, e compare nei due anni successivi (in rosa)



E questo si ripete anche nei round successivi.....



I CI rappresentano circa il **17-30% dei tumori diagnosticati** nelle donne allo screening; tale percentuale è relativamente inferiore per gli intervalli di **screening annuali (14,7%)** e superiore per gli intervalli di screening **triennali (32-38%)**

Houssami and Hunter <sup>1</sup> hanno riportato tassi di CI compresi tra 0.7 a 4.93 CI/1000 esami di screening, in parte dovuti alla durata dell'intervallo di screening ed in parte al round di screening con valori pari a

- **0.8 CI/1000** esami di screening (**annuale**)
- **2.1 CI/1000** esami di screening (**biennale**)

I tassi di CI sono più elevati negli screening ripetuti (round incidente) che nei primi esami (round prevalente)

---

1. Houssami N, Hunter K. NPJ Breast Cancer 2017

I CI sono rappresentativi della **sensibilità del programma di screening**, per questo motivo il loro monitoraggio è abitualmente praticato nei programmi screening come un momento fondamentale della valutazione di performance dello screening <sup>1</sup>

Il monitoraggio prevede la loro **misura epidemiologica** ed è integrato dalla **valutazione radiologica** <sup>2</sup>

---

1. Perry NM *et al.* European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. European Commission. Fourth Edition, Luxembourg, 2006.  
2. Houssami, N., Irwig, L. & Ciatto, S. Lancet Oncol 2006

## MISURA EPIDEMIOLOGICA

- **identificazione** dei CI
- calcolo **incidenza proporzionale**
- classificazione **frequenza di comparsa nel tempo**
- **caratteristiche morfologiche e cliniche**

## CALCOLO DELL'INCIDENZA PROPORZIONALE

### rapporto tra CI effettivamente osservati ed i carcinomi attesi in assenza di screening

(*expected underlying incidence*, calcolata in base agli anni persona ed ai tassi di incidenza età specifici forniti dal locale registro tumori. In assenza di un registro tumori aggiornato, stime di incidenza, ricavate in base alla mortalità e all'incidenza di registri tumori geograficamente adiacenti, sono disponibili pressoché ovunque in Italia.)

| CI -STANDARD CE |      |
|-----------------|------|
| primo anno      | <30% |
| secondo anno    | <50% |
| biennio         | <40% |

Il tasso di incidenza proporzionale costituisce il complemento a 1 (o al 100%) della **sensibilità**: ad es. un tasso di incidenza proporzionale (osservati/attesi) del 30% (30 CI osservati/100 attesi) nel primo anno dell'intervallo corrisponde a una sensibilità (a 1 anno) del 70% (100 – 30).

## REVISIONE RADIOLOGICA

la revisione dei radiogrammi di screening precedenti la comparsa dei CI e' uno degli indicatori piu' affidabili della **performance medico/radiologica** di un programma di screening mammografico <sup>1</sup>

strumento per il miglioramento della qualità  
della lettura mammografica

## REVISIONE RADIOLOGICA

- **CIECA:** revisione dei CI mescolati con controlli negativi in un rapporto 1:4-1:5
- **PARZIALMENTE INFORMATATA:** revisione dei soli CI
- **COMPLETAMENTE INFORMATATA:** revisione di CI, con disponibilità dei radiogrammi diagnostici per confronto

In ordine di affidabilità e preferenza la revisione *cieca* è certamente la migliore, seguita dalla *parzialmente informata* e dalla *completamente informata* tendono a sopravvalutare l'eventuale errore diagnostico. La prima, peraltro, è più complessa e potrebbe non essere facile da applicare per revisioni a livello regionale e nazionale per l'elevato numero di casi da rivedere <sup>1</sup>

La modalità di revisione deve essere specificata e i confronti tra diversi programmi sono possibili solo quando sia stata impiegata la stessa modalità di revisione <sup>1</sup>

---

1. Ciatto S. et al I carcinomi di intervallo quali indicatori di performance di un programma di screening. Modalità e standard per la valutazione. Documento GISMa 2008

## REVISIONE RADIOLOGICA

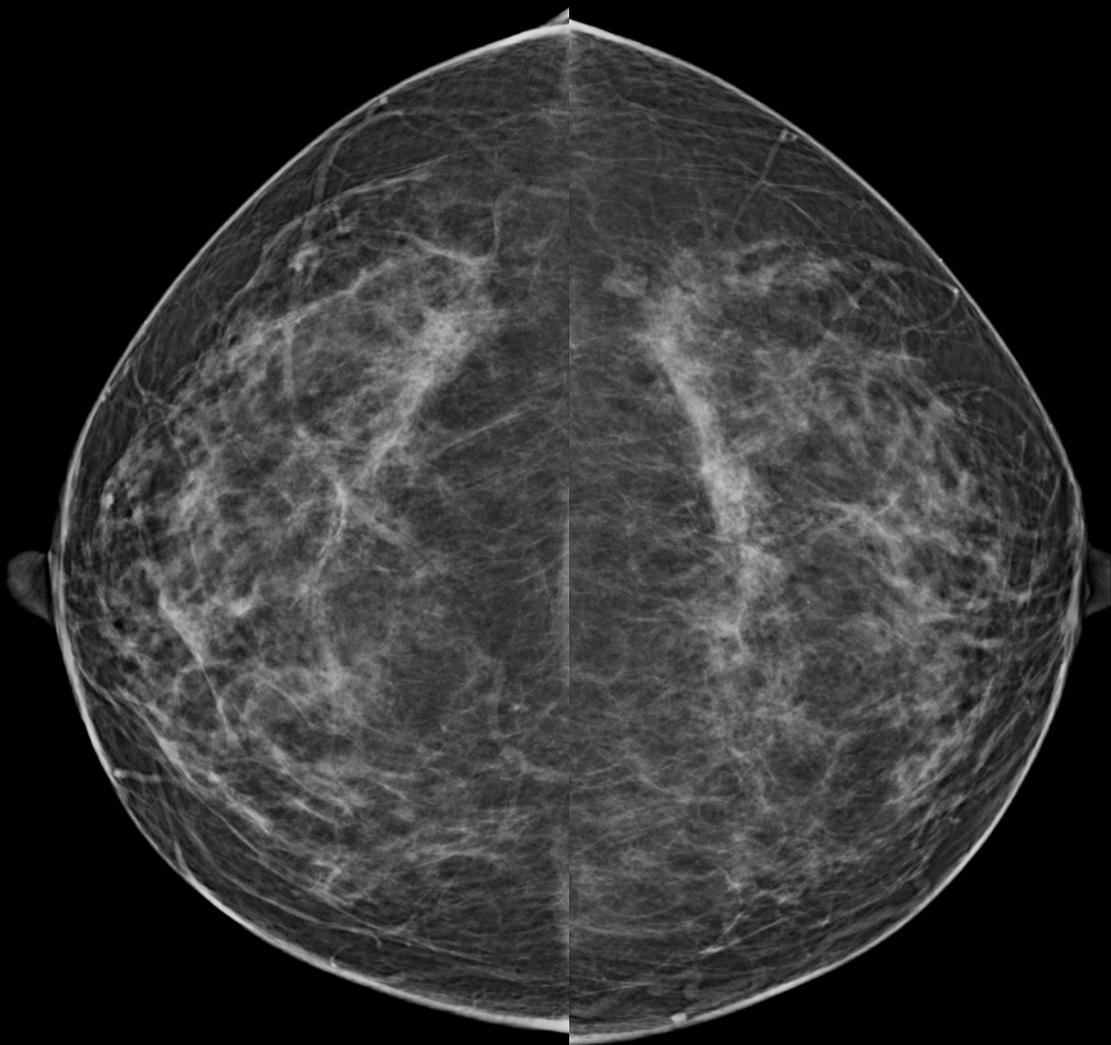
| REVISIONE DEI CARCINOMI DI INTERVALLO (CI) NELLO SCREENING ORGANIZZATO:<br>CATEGORIE PER LA REVISIONE DELLA MAMMOGRAFIA DI SCREENING |   |                            |
|--|---|----------------------------|
| occulto<br><b>negativo</b>   | neoplasia non visibile  | non errore di screening    |
| segni minimi   | alterazioni minime nella sede del tumore visibili<br>più che altro con il senno del poi (identificate dalla<br>minoranza dei membri del panel revisore)                         | non errore di screening    |
| falso negativo<br><b>errore</b>  | alterazioni nella sede del tumore che avrebbero dovuto<br>essere sottoposte ad approfondimento diagnostico<br>(identificate dalla maggioranza dei membri del panel<br>revisore) | <b>errore di screening</b> |

## SEGNII MINIMI

lesione **ragionevolmente non identificabile all'esame di screening:**  
segni minimi nella sede del tumore ravvisabili al confronto con l'esame  
diagnostico

non si considera un errore diagnostico !!!!

SCREENING



# DIAGNOSI



**pTNM:T1b N0 MX**

Istologia diagnosi

**NAS G3**

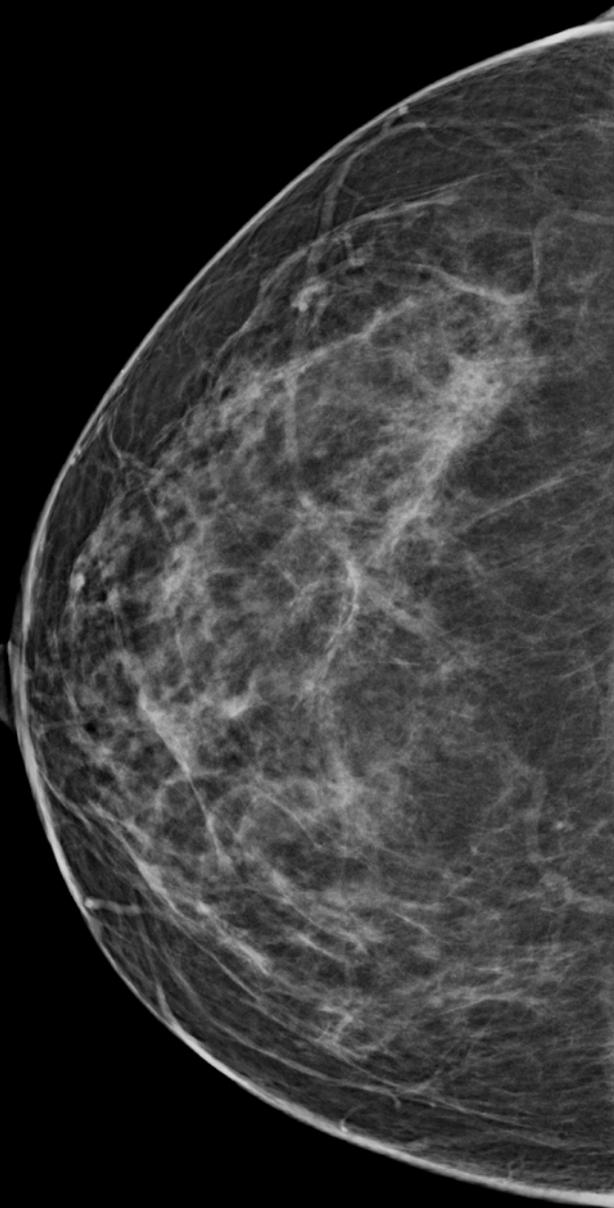
Est 70%

PrG 0%

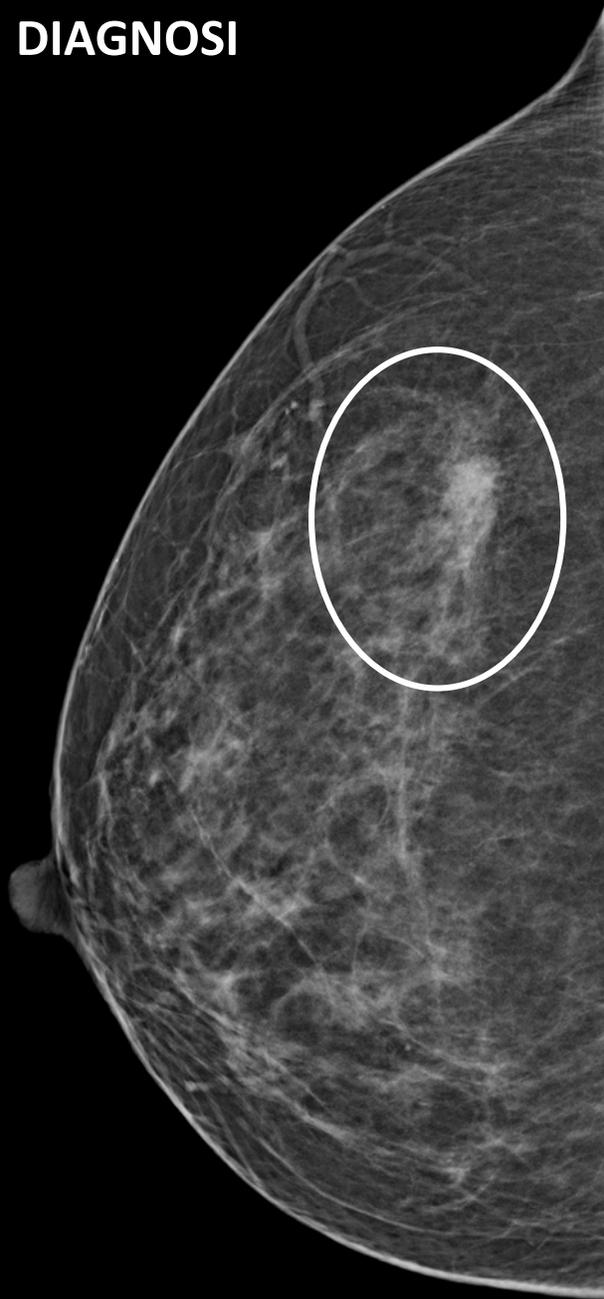
Ki67 >50%

her2 3+

**SCREENING**



**DIAGNOSI**



**SCREENING**



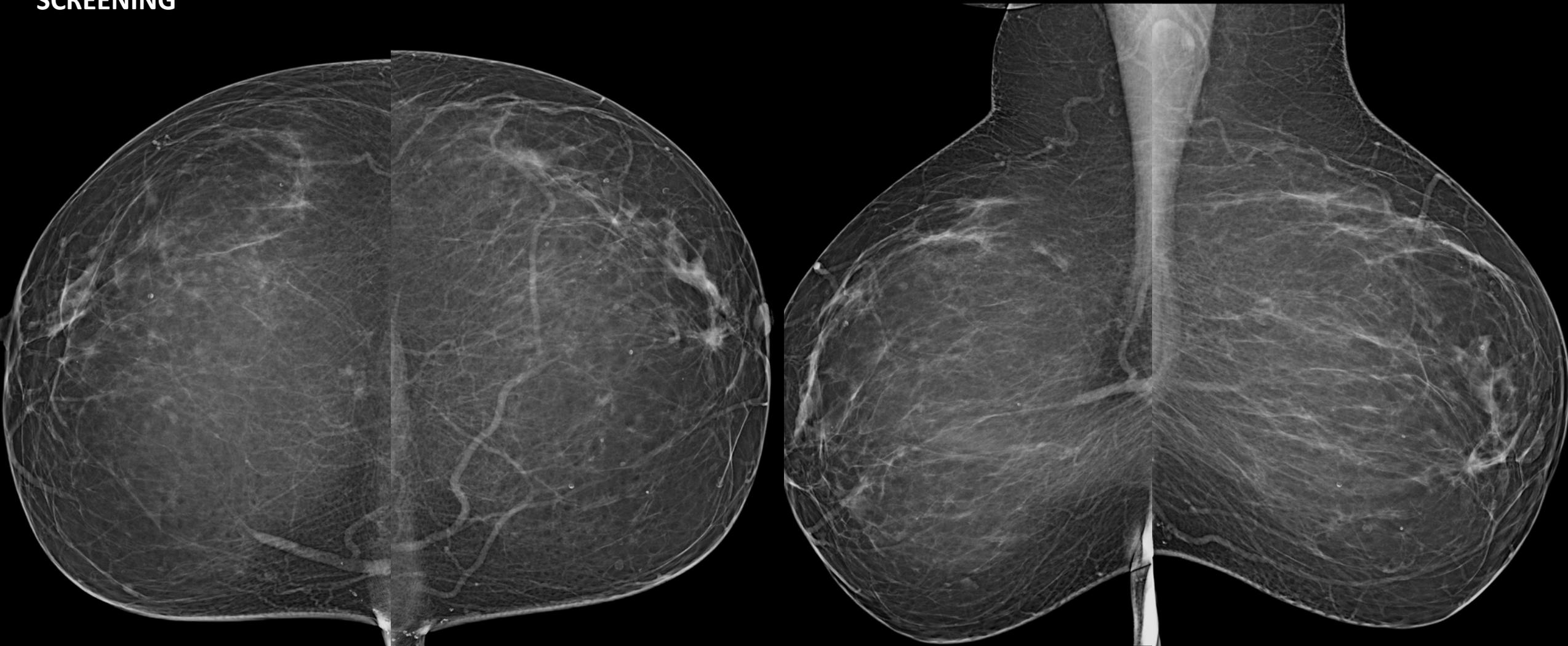
**DIAGNOSI**

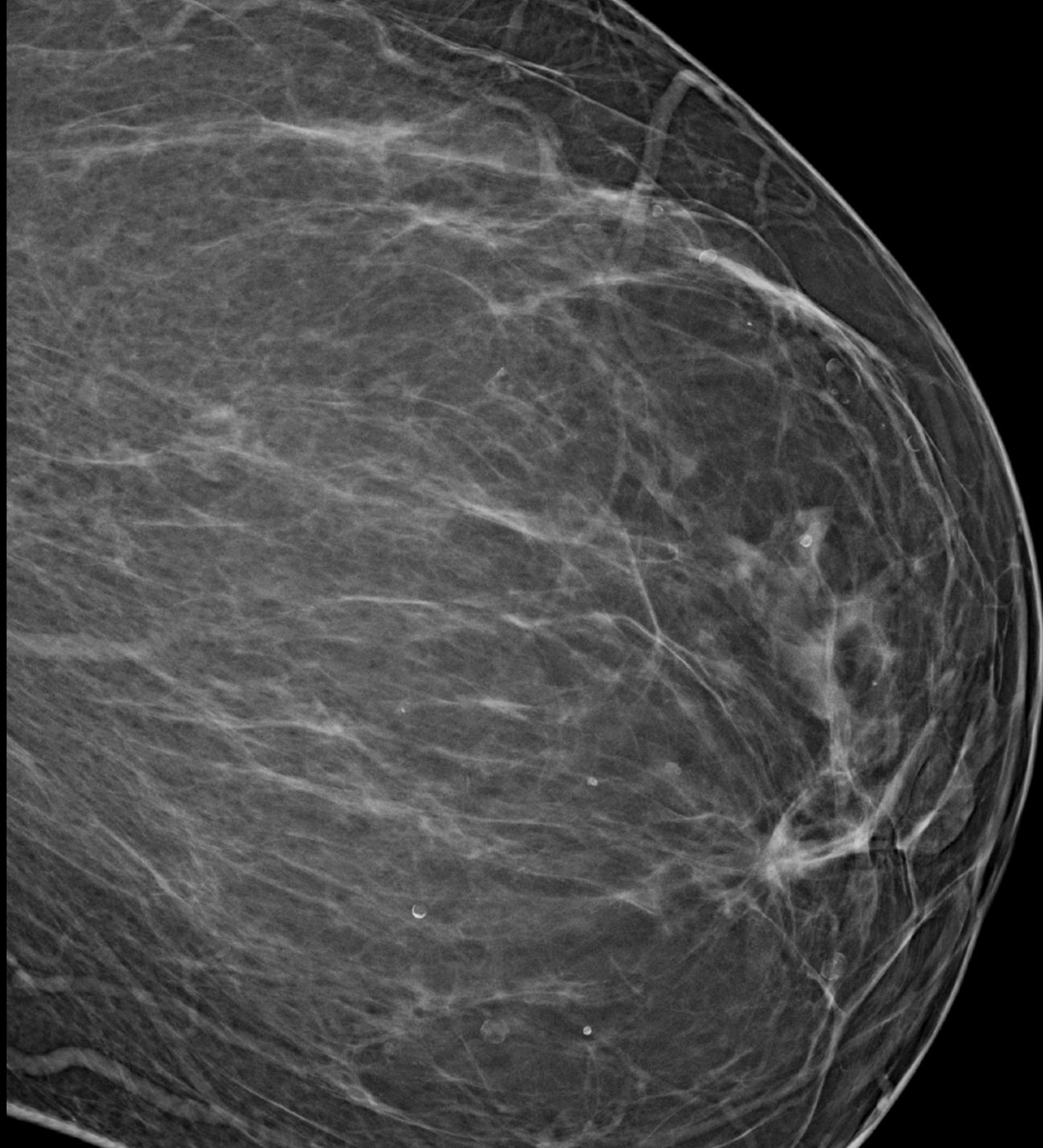
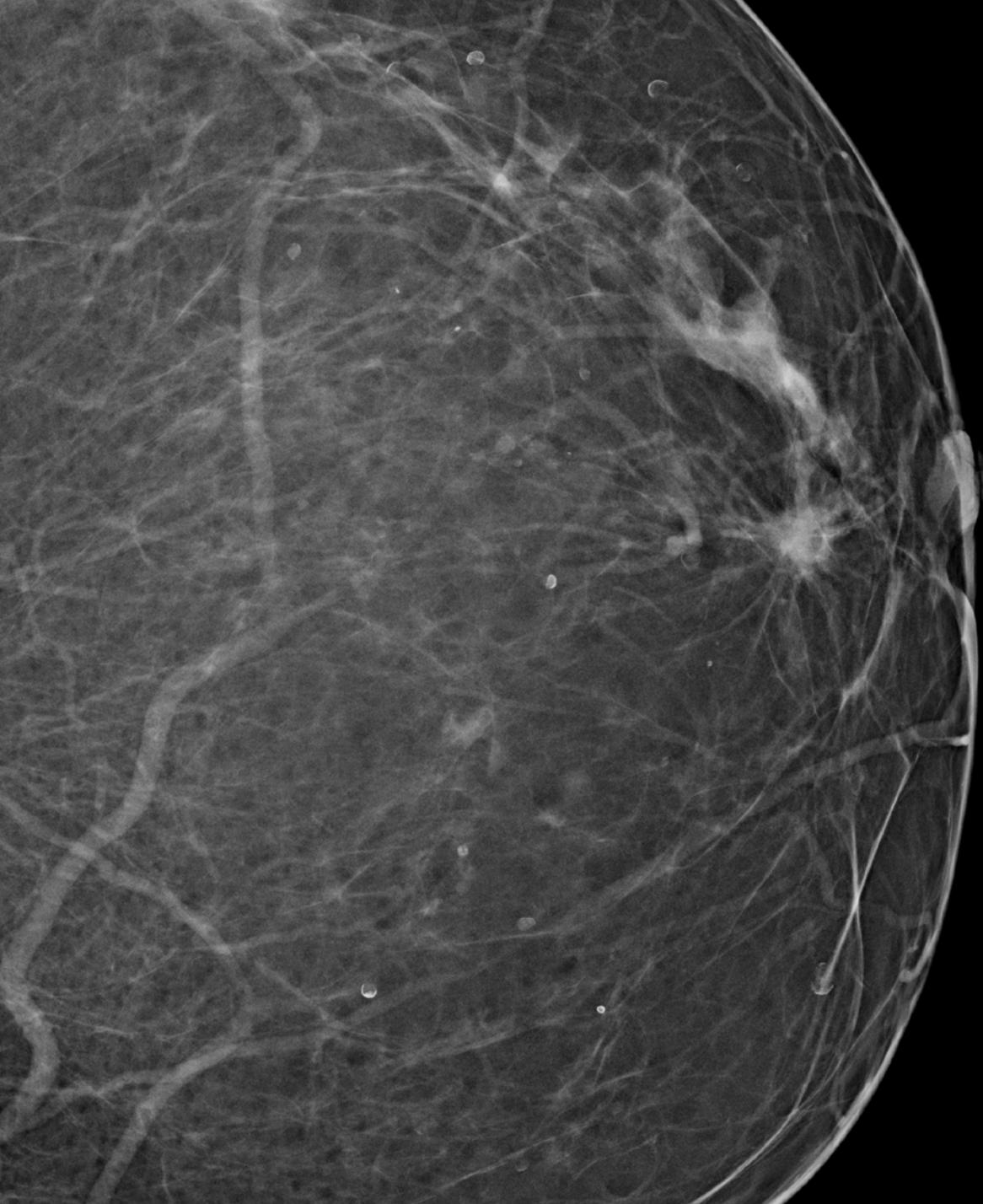


## **ERRORI (FALSI NEGATIVI)**

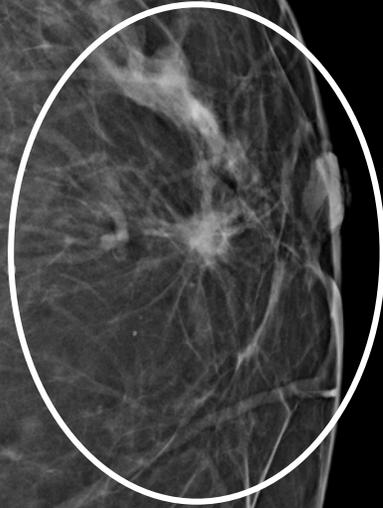
lesione identificabile nell'esame di screening, anche senza l'ausilio dell'esame diagnostico

SCREENING





**SCREENING**



**DIAGNOSI**



**pTNM:T1c N3a MX**

Istologia diagnosi:

NAS, G2

Est 100%

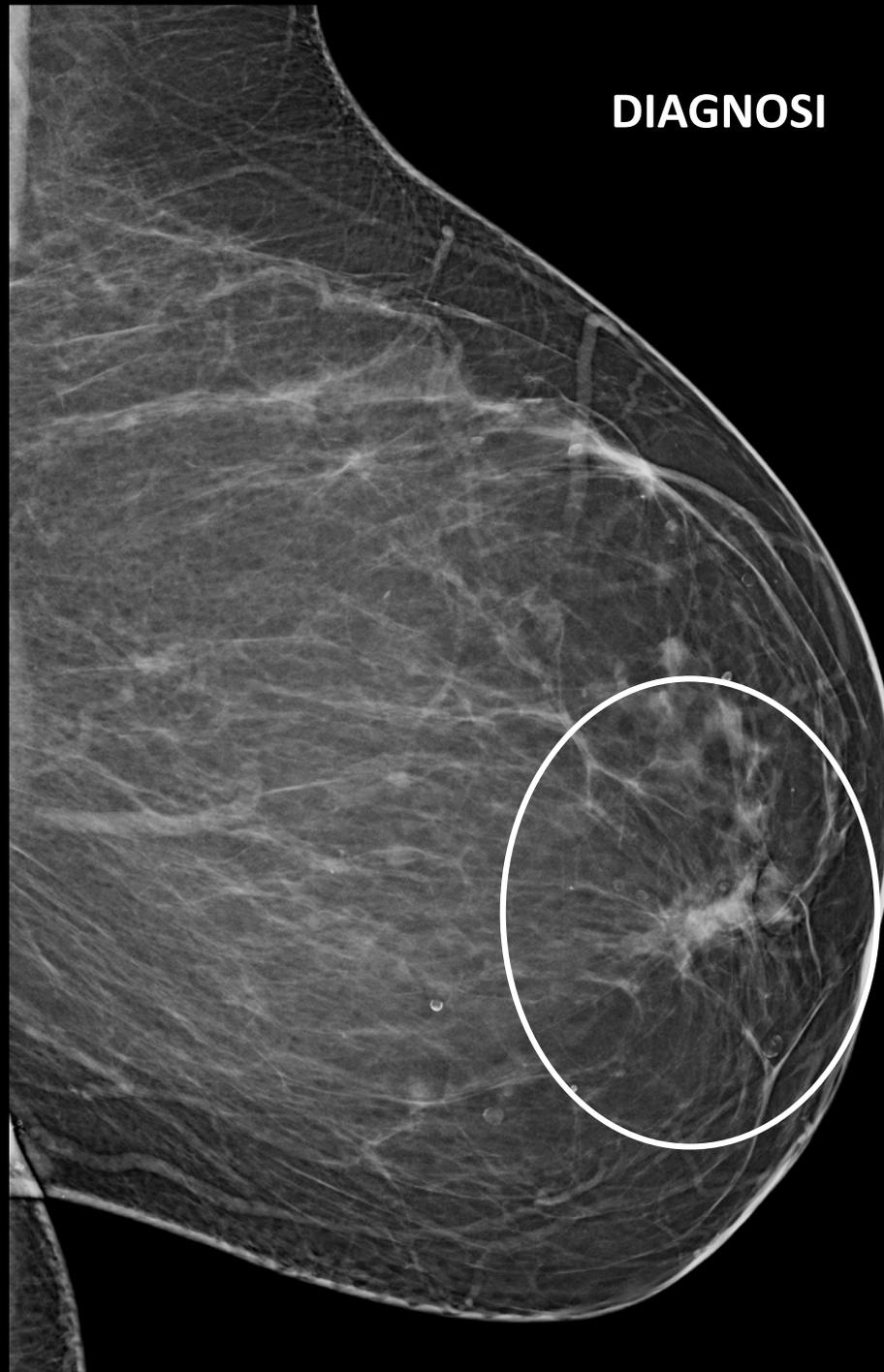
PrG 100%

Ki6720%

Her2 0

**SCREENING**

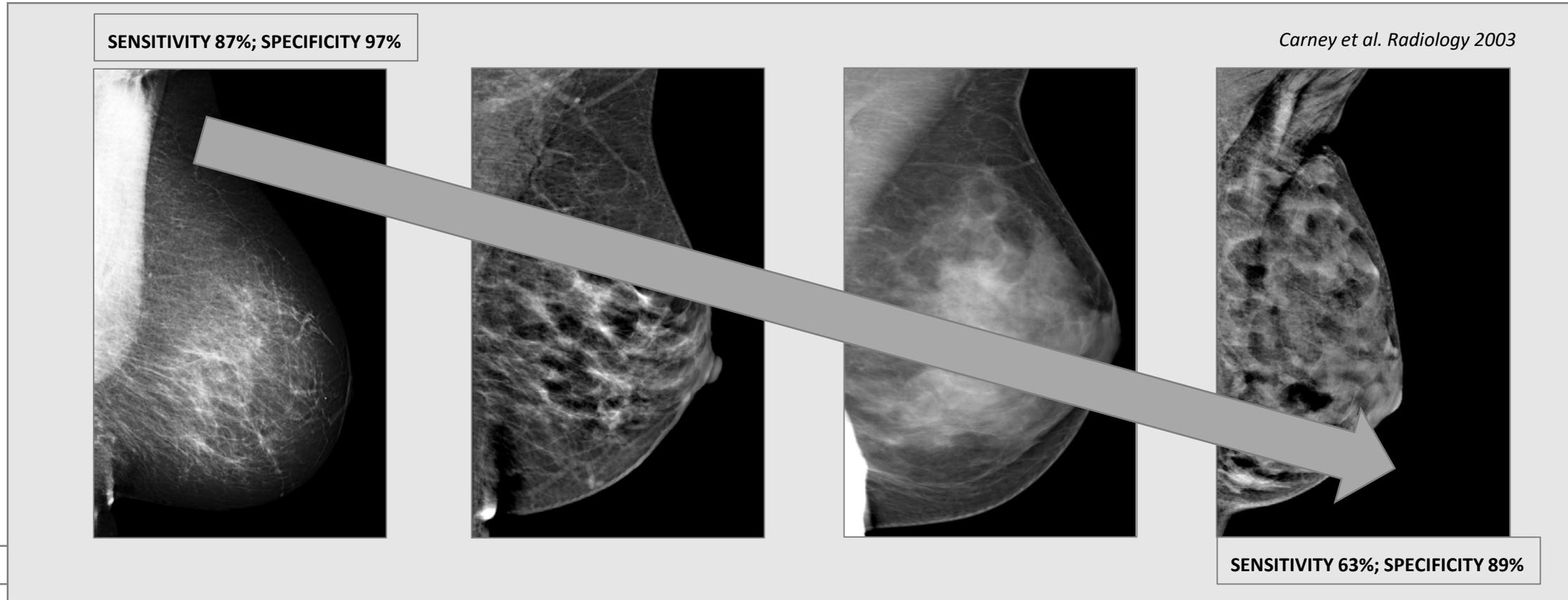
**DIAGNOSI**



Dopo revisione radiologica, **non più del 20%** dei casi di CI devono essere **classificati come errori** (FALSI NEGATIVI)

Fattori associati ad un aumentato rischio di CI nelle donne sottoposte a screening sono <sup>1</sup>:

- **densità mammografica elevata**
- giovane età (in parte per la elevata densità)
- precedenti richiami per falso positivo
- storia familiare
- impiego di terapia ormonale sostitutiva

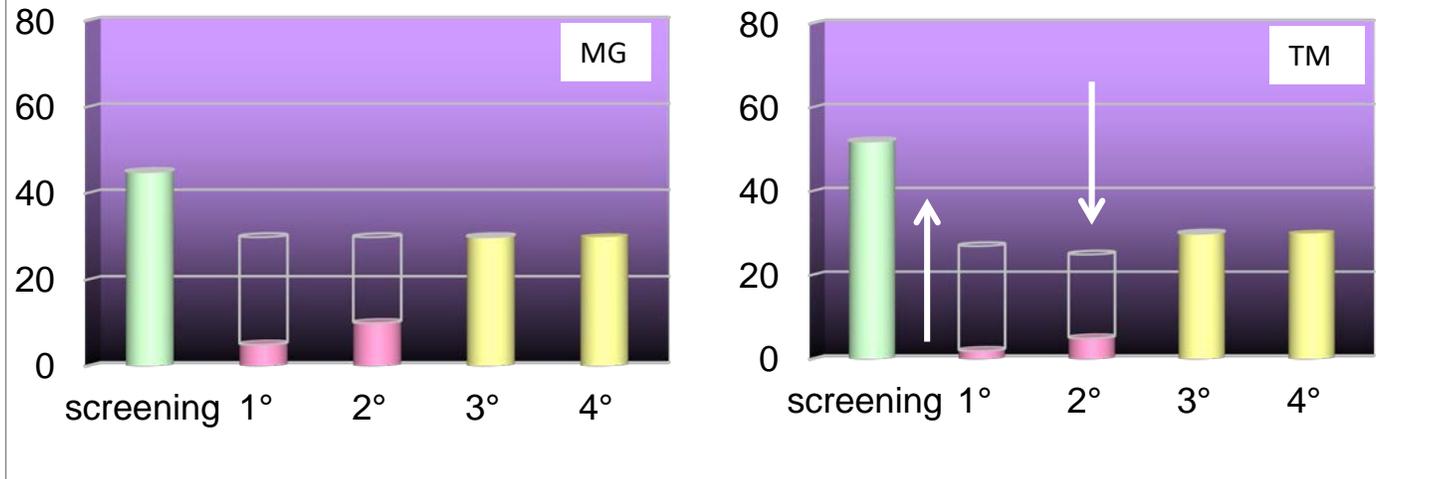


1. Houssami N, Hunter K. NPJ Breast Cancer 2017

# TOMOSINTESI

L'efficacia di un nuovo metodo nello screening (TM) si misura in termini di riduzione in mortalità specifica

## CARCINOMI di INTERVALLO



indicatore precoce di impatto:

meno sono e più efficace è lo screening!

## Interval cancer rates in Europe and the United States using DBT versus DM alone <sup>1</sup>

| Study and Year [Reference] | Screening Interval | DBT | DM  | P Value |
|----------------------------|--------------------|-----|-----|---------|
| Hovda et al 2021 [32]      | Biennial           | 2.0 | 1.5 | .12     |
| Bernardi et al 2020 [39]   | Biennial           | 1.1 | 1.4 | NS      |
| Skaane et al 2018 [43]     | Biennial           | 2.1 | 2.0 | .73     |
| Houssami et al 2018 [40]   | Biennial           | 1.2 | 1.6 | NS      |
| Pattacini et al 2022 [42]  | Mixed              | 1.6 | 1.7 | NS      |
| Durand et al 2021 [20]     | Annual             | 0.6 | 0.7 | .20     |
| Conant et al 2020 [19]     | Annual             | 0.6 | 0.9 | .30     |
| Bahl et al 2018 [16]       | Annual             | 1.1 | 1.1 | .84     |
| McDonald et al 2016 [44]   | Annual             | 0.5 | 0.7 | .60     |

DBT = digital breast tomosynthesis; DM = 2-D digital mammography alone; NS = not significant.

Nessuno studio ha dimostrato una riduzione significativa dei CI con l'impiego della TM

1. Monticciolo DL. American College of Radiology, 2022
2. Hoissami N et al. Eur J Cancer, 2021

Review > Eur J Cancer. 2021 May;148:14-23. doi: 10.1016/j.ejca.2021.01.035.

Epub 2021 Mar 9.

### Meta-analysis of prospective studies evaluating breast cancer detection and interval cancer rates for digital breast tomosynthesis versus mammography population screening

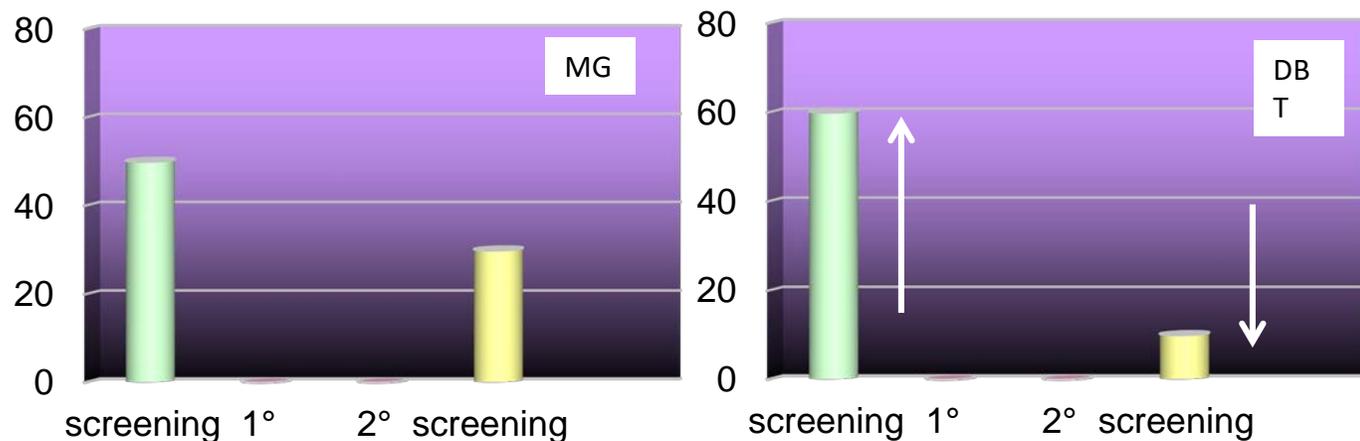
Nehmat Houssami <sup>1</sup>, Sophia Zackrisson <sup>2</sup>, Katrina Blazek <sup>3</sup>, Kylie Hunter <sup>4</sup>, Daniela Bernardi <sup>5</sup>, Kristina Lång <sup>2</sup>, Solveig Hofvind <sup>6</sup>

Affiliations + expand

PMID: 33706172 DOI: 10.1016/j.ejca.2021.01.035

## DIAGNOSI EFFICACE vs SOVRADIAGNOSI

### TUMORI T2+ SCREEN DETECTED



Tumori con dimensioni > 2 cm:

**attesa riduzione (nel round incidente)**

**ATTESA RIDUZIONE *CANCER DETECTION* nel ROUND INCIDENTE**

a compensare l'incremento del round prevalente

## Repeat Screening Outcomes with Digital Breast Tomosynthesis Plus Synthetic Mammography for Breast Cancer Detection: Results from the Prospective Verona Pilot Study

Francesca Caumo, MD • Stefania Montemezzi, MD • Giovanna Romanucci, MD • Silvia Brunelli, MD • Paola Bricolo, MD • Loredana Cugola, MD • Gisella Gennaro, PhD

**Table 6: Proportions of DCIS, Stage I Cancers, and Stage II and Higher Cancers Detected in the Control Group and in the Verona Pilot Study**

| Dataset                       | DCIS (%)      | Stage I Cancers (%) | Stage II and Higher Cancers |
|-------------------------------|---------------|---------------------|-----------------------------|
| <b>FFDM</b>                   |               |                     |                             |
| Baseline                      | 12 (5/43)     | 63 (27/43)          | 26 (11/43)                  |
| Subsequent                    | 19.1 (21/110) | 53.6 (59/110)       | 27.3 (30/110)               |
| Total                         | 17.0 (26/153) | 56.2 (86/153)       | 26.8 (41/153)               |
| <b>DBT+SM</b>                 |               |                     |                             |
| Baseline                      | 6.9 (7/101)   | 65.3 (66/101)       | 27.7 (28/101)               |
| Subsequent                    | 10.4 (23/221) | 72.9 (161/221)      | 16.7 (37/221)               |
| Total                         | 9.3 (30/322)  | 70.5 (227/322)      | 20.2 (65/322)               |
| Repeat screening with DBT+SM* | 14 (19/131)   | 71.0 (93/131)       | 14.5 (19/131)               |
| Repeat screening with FFDM*   | 15 (9/59)     | 76.3 (45/59)        | 8 (5/59)                    |

Note.—Data are for comparison of the control group and the Verona Pilot Study group. The control group underwent screening with FFDM, and the Verona Pilot Study group underwent baseline imaging with DBT+SM and repeat screening with DBT+DM or FFDM. Numbers in parentheses are numbers of women. DBT = digital breast tomosynthesis, DCIS = ductal carcinoma in situ, FFDM = full-field digital mammography, SM = synthetic mammography.

\* Half of the women participating in the first round of the Verona Pilot Study (DBT+SM) underwent repeat screening with DBT+SM and half underwent repeat screening with FFDM.

Negli screening ripetuti, i tumori in stadio avanzato sono significativamente ridotti (p, .01) nel gruppo DBT+SM

## TUMORI DI STADIO AVANZATO (T2+)

Considerando le **dimensioni dei cancro come un fattore prognostico**, i tumori avanzati (T2+) sono quelli a peggiore prognosi <sup>1</sup>

La riduzione dei T2+ può rappresentare una misura surrogata della performance dello screening in grado di superare i limiti dei CI, ovvero

- definire l'incidenza attesa (*underlying breast cancer incidence*) in assenza di screening;
- identificare i CI in assenza di un registro tumori aggiornato

- MISURA DELL'INCIDENZA PROPORZIONALE
- REVISIONE RADIOLOGICA DEGLI ESAMI DI SCREENING PRECEDENTI (ALLA DIAGNOSI)

---

1. Carter CL, Allen C, henson DE. *Breast Cancer Cases*, 1989

2. Ciatto S, Bernardi D et al. *Breast*, 2012

3. Houssami N, Irwig L, Ciatto S. *Lancet Oncology*, 2006

# INCIDENZA PROPORZIONALE T2+

2001-2009, 271.375 donne arruolate,  
89.219 round prevalente, 182.167 round incidente

**Table 1** Observed and expected numbers of T2+ cancers in the breast screening programme (2001–2009) for prevalent and incident screening

|                       | 2001 | 2002  | 2003  | 2004  | 2005  | 2006  | 2007  | 2008  | 2009  | Total  |
|-----------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| Prevalent screen      |      |       |       |       |       |       |       |       |       |        |
| Number of attenders   | 9852 | 12787 | 3714  | 3133  | 3409  | 2963  | 2772  | 3931  | 4097  |        |
| T2+ detected          | 9    | 13    | 5     | 4     | 4     | 6     | 1     | 4     | 2     | 48     |
| T2+ expected 1st year | 8.96 | 11.64 | 3.38  | 2.85  | 3.10  | 2.70  | 2.52  | 3.58  | 3.73  | 42.46  |
| T2 expected 2nd year  |      | 8.96  | 11.64 | 3.36  | 2.85  | 3.10  | 2.70  | 2.52  | 3.58  | 38.71  |
| Repeat screens        |      |       |       |       |       |       |       |       |       |        |
| Number of attenders   |      |       | 7762  | 15651 | 14879 | 14176 | 14916 | 15493 | 16413 |        |
| T2+ detected          |      |       | 4     | 20    | 9     | 9     | 5     | 5     | 15    | 67     |
| T2+ expected 1st year |      |       | 7.06  | 14.24 | 13.54 | 12.90 | 13.57 | 14.10 | 14.94 | 90.35  |
| T2 expected 2nd year  |      |       |       | 7.06  | 14.24 | 13.54 | 12.90 | 13.57 | 14.10 | 75.41  |
| T2+ interval cancers  |      | 2     | 4     | 3     | 11    | 4     | 8     | 9     | 12    | 53     |
| Total observed T2+    | 9    | 15    | 13    | 27    | 24    | 19    | 14    | 18    | 29    | 168    |
| Total expected T2+    | 8.96 | 20.60 | 22.08 | 27.51 | 33.73 | 32.24 | 31.69 | 33.77 | 36.35 | 246.93 |

Underlying T2+ incidence pre-screening  
0.00091

Attesi 247  
Osservati 168

**Incidenza proporzionale 68%**  
**Riduzione tasso T2+ 32%**

**NON ESISTE INDICATORE !**

## REVISIONE RADIOLOGICA T2+

| Review of interval cancers                               | Cancer<br>(n=50) | Control<br>(n=170) |
|--|------------------|--------------------|
| (-)(-)(-)  | 25               | 130                |
| (+)(-)(-)  | 11               | 27                 |
| (+)(+)(-)  | 6                | 12                 |
| (+)(+)(+)  | 8                | 1                  |
| Majority review <sup>a</sup><br>[(+)(+)(-) or (+)(+)(+)] | 14 (28%)         | –                  |
| Review of T2+ cancers                                    | Cancer (n=54)    | Control (n=170)    |
| (-)(-)(-)  | 31               | 130                |
| (+)(-)(-)  | 8                | 27                 |
| (+)(+)(-)  | 4                | 12                 |
| (+)(+)(+)  | 11               | 1                  |
| Majority review <sup>a</sup><br>[(+)(+)(-) or (+)(+)(+)] | 15 (27.8%)       | –                  |

<sup>a</sup> Majority review: at least 2 radiologists recalling exact abnormality as cancer on subsequent screen

Simile distribuzione tra CI e T2+ nella revisione da parte dei tre radiologi coinvolti

la revisione dei cancri T2+ screen detected come surrogato (complementare/equivalente a quella dei CI) della misura della sensibilità dello screening !

## TAKE HOME MESSAGES

Il CI è legato in parte ai **limiti del test** (quindi alla possibilità di avere falsi negativi) sia all'**errore umano**, sempre possibile nella pratica medica

Agli occhi dell'opinione pubblica e in particolare dei mass media, il cancro intervallo assume spesso un significato negativo, con ripercussioni anche critiche sul normale svolgimento del programma

Gli operatori stessi, in particolare i radiologi, temono questo fenomeno per gli effetti sulla loro immagine professionale, oltre che per le implicazioni medico legali e assicurative



*Ministero della Salute*

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA

PROGRAMMA DI SCREENING MAMMOGRAFICO:  
ERRORI INTERPRETATIVI SUPPOSTI NELLA LETTURA DELLA  
MAMMOGRAFIA e CANCRI INTERVALLO

Documento delle Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria  
Ministero della Salute

La parte centrale del documento è incentrata sulla  
**conseguenze medico legali di un carcinoma di intervallo**

Elemento innovativo, il sostegno all'adozione di processi di  
**revisione** standard, con **modalità cieca** che permette di  
effettuare la revisione del caso nella condizione più simile  
possibile a quella in cui potrebbe essersi verificato l'errore  
diagnostico, e per questa ragione è certamente la più corretta e  
garantista nei confronti del radiologo!

garanzia di **qualità per la donna, tutelando** nel contempo la  
**professionalità degli operatori coinvolti !**

## L'ERRORE NELLO SCREENING

contemplato

misurato

utilizzato come auto-apprendimento





**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**

Daniela Bernardi, MD, Assistant Professor

[Daniela.Bernardi@hunimed.eu](mailto:Daniela.Bernardi@hunimed.eu)  
[dnlbernardi@gmail.com](mailto:dnlbernardi@gmail.com)