

Genova, 30.05.2012 Data di prima pubblicazione 24.09.2012



COMITATO PROMOTORE REGIONE LIGURIA, ARS LIGURIA, IRCCS AOU SAN MARTINO-IST GENOVA



Luigina Bonelli, Ilaria Poirè
S.S. Prevenzione secondaria e screening,
IRCCS AOU San Martino - IST
Istituto nazionale per la ricerca, Genova

Corrispondenza: Ilaria Poirè,
e-mail: ilaria.poire@hsanmartino.it

CONFERENZA DI CONSENSO

E' OPPORTUNO DIFFERENZIARE LE PROCEDURE DI SCREENING PER CARCINOMA DELLA MAMMELLA SULLA BASE DI SPECIFICI FATTORI DI RISCHIO?

SHOULD BREAST CANCER SCREENING BE TAILORED TO SELECTED RISK FACTORS?

ORGANIGRAMMA DELLA CONFERENZA DI CONSENSO

COMITATO PROMOTORE

- Assessorato alla salute, politiche della sicurezza dei cittadini, Regione Liguria
- Agenzia regionale sanitaria, ARS Liguria
- IRCCS Azienda ospedaliero-universitaria San Martino-IST, Genova

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO

- Salvatore Bono – SS senologia, ASL 5 Spezzina
- Maria Giovanna Cossu – SS mammografia di screening, ASL 3 Genovese
- Paolo De Nobili – SS senologia, ASL 5 Spezzina
- Bruno Ferrari – SC radiologia, ASL 4 Chiavarese
- Fabrizio Gandolfo – SS senologia, ASL 4 Chiavarese
- Franco Manca – SS senologia, ASL 2 Savonese
- Stefania Russo – SS senologia diagnostica, ASL 1 Imperiese
- Bernadetta Scanu – SS mammografia di screening, ASL 3 Genovese
- Giovanni Serafini – Dipartimento immagini, ASL 2 Savonese

ESPERTI

- Luigina Bonelli, epidemiologa – SS prevenzione secondaria e screening, IRCCS AOU San Martino-IST, Genova; Coordinamento regionale programma di screening oncologici Regione Liguria
- Lauro Bucchi, epidemiologo – Epidemiologia e Registro tumori, Istituto scientifico romagnolo per lo studio e la cura dei tumori (IRST), Meldola (FC)

Alfonso Frigerio, radiologo – Centro di riferimento regionale per lo screening mammografico, Torino

Carlo Naldoni, oncologo – Coordinamento regionale programma di screening oncologici, Regione Emilia-Romagna

Pietro Panizza, radiologo senologo – Presidente della sezione di senologia, Società italiana di radiologia medica (SIRM), Milano

Gianni Saguatti, radiologo senologo – Vicepresidente del Gruppo italiano screening mammografico (GISMa)

Marco Zappa, epidemiologo – Direttore dell'Osservatorio nazionale screening (ONS)

GIURIA

PRESIDENTE

Paolo Bruzzi, epidemiologo – SC epidemiologia clinica, IRCCS AOU San Martino-IST, Genova

COMPONENTI DEL PANEL

Maura Bonvento – Direttore del Dipartimento professioni sanitarie, IRCCS AOU San Martino-IST, Genova

Pierclaudio Brascesco, Medico di medicina generale – Presidente regionale della Società italiana di medicina generale (SIMG), Genova

Massimo Calabrese, Radiologo – SC senologia diagnostica, IRCCS AOU San Martino-IST, Genova

Adelia Campostano – Presidente della Confederazione dei centri liguri per la tutela dei diritti del malato, Genova

Lucia Del Mastro, Oncologa – SS sviluppo di terapie innovative, IRCCS AOU San Martino-IST, Genova

Lidia Esposito, tecnico sanitario di radiologia medica – SS mammografia di screening, ASL 3 Genovese

Gaddo Flego – Direttore sanitario, ASL 4 Chiavarese

Nicoletta Gandolfo, Radiologa – Dipartimento di diagnostica per immagini, ASL 3 Genovese

Nadia Gasparini – Direttore Generale della Lega italiana per la lotta contro i tumori (LILT), Genova

Daniela Gianquinto, Chirurgo – Dipartimento chirurgico, SC chirurgia generale, ASL 5 Spezzina

Federico Mereta, Medico – Giornalista scientifico de Il Secolo XIX, Genova

Gabriella Paoli – Dirigente settore comunicazione, ricerca e sistema informativo, Coordinamento progetti in sanità, Regione Liguria

Angela Cristina Quaglia – Rappresentante Federconsumatori, Genova

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Ilaria Poirè, Infermiera – SS prevenzione secondaria e screening, IRCCS AOU San Martino-IST, Genova

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Alessandra Guelfi – Amministrativo, SS prevenzione secondaria e screening, IRCCS AOU San Martino-IST, Genova

Mariangela Manitto – Amministrativo, Settore comunicazione, ricerca e sistema informativo, Regione Liguria

INTRODUZIONE

L'efficacia dello screening mammografico è stata dimostrata in una serie di trial randomizzati a partire dal 1972¹⁻⁴ e nel 1993 si è svolta a Parigi la prima conferenza di consenso internazionale nella quale veniva ribadita l'efficacia dello screening mammografico nel ridurre la mortalità per carcinoma mammario nelle donne di età compresa tra 50 e 69 anni.⁵ Sulla base di queste evidenze, lo screening mammografico per le donne di età 50-69 anni si è progressivamente diffuso anche in Italia a partire dagli anni Settanta, ed è entrato nei LEA nel 2002 (G.U. n. 19 del 23.1.2002).

Successivamente, nel 2002, in risposta a una metanalisi che metteva in discussione l'efficacia dello screening mammografico nel ridurre la mortalità da cancro della mammella,⁶ l'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) di Lione attraverso un gruppo di lavoro costituito ad hoc ha rivalutato le evidenze scientifiche disponibili riguardo all'efficacia dello screening mammografico. Le stime conclusive hanno dimostrato che la partecipazione allo screening organizzato su invito attivo secondo quanto indicato dalle linee guida internazionali (età 50-69 anni con mammografia biennale) riduce del 35% la probabilità di morire per cancro della mammella.⁷

Negli stessi anni si è sviluppato un dibattito acceso sull'opportunità di estendere lo screening mammografico alle donne di età inferiore ai 50 e superiore ai 70 anni ed è progressivamente emerso l'orientamento a includere anche donne tra i 45 e i 50 anni, con un limite che varia in Paesi diversi (per esempio in Inghilterra 47 anni, in Norvegia 48-53, in Svezia 40).⁸

In base al rapporto costo-efficacia, l'orientamento prevalente è che le donne ultracinquantenni dovrebbero effettuare la mammografia ogni due anni, mentre per le donne di 45-49 anni viene indicato l'intervallo annuale.⁹

La FONCaM, per le donne giovani, con mammelle radiologicamente più dense, suggerisce di valutare l'impiego a fianco della mammografia dell'esame clinico e dell'ecografia,¹⁰

anche se non è chiaro come questo suggerimento si rapporti con i programmi di screening di popolazione o si applichi invece solo a quella attività di diagnostica non organizzata in donne asintomatiche che dovrebbe essere superata con la diffusione dei programmi di screening di popolazione.

Negli ultimi anni si è sviluppato a livello internazionale un ampio dibattito in merito all'opportunità di personalizzare lo screening mammografico in base alla presenza o meno di fattori che aumentano il rischio di sviluppare tumore mammario con l'obiettivo di migliorare sia l'efficacia sia l'efficienza di un programma di screening organizzato modulando l'intervallo di rescreeing sulla base del rischio individuale stimato¹¹⁻¹² anche se l'uso delle informazioni cliniche non sempre migliora la performance dello screening.⁷

Il dibattito si è diffuso anche a livello locale e in Liguria i radiologi impegnati nel programma di screening mammografico regionale hanno manifestato la necessità di una riconsiderazione delle modalità operative adottate per la valutazione della mammografia di screening relativamente a due situazioni:

- A)** l'utilità di integrare una mammografia "poco leggibile" (per esempio, mammella densa) con altre tecniche diagnostiche d'immagine;
- B)** la modifica dell'intervallo di rescreeing da due anni a uno in presenza di seno radiologicamente denso, storia familiare di carcinoma mammario, uso di ormonoterapia post menopausale.

Si è quindi scelto di organizzare una conferenza di consenso per valutare se esistono i presupposti per effettuare una revisione delle modalità operative contenute nel documento "Programma di screening mammografico Regione Liguria: organizzazione e protocollo diagnostico-terapeutico. Revisione n. 1 del 02.05.2007" in base alle indicazioni derivate da una valutazione estensiva della letteratura, delle linee guida più recenti e delle indicazioni del Ministero della salute in tema di screening mammografico.

BIBLIOGRAFIA

1. Shapiro S, Strax P, Venet L, Venet W. Proceedings: Changes in 5-year breast cancer mortality in a breast cancer screening program. *Proc Natl Cancer Conf* 1972;7:663-78.
2. Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L, Roeser R. Ten- to fourteen-year effect of screening on breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1982; 69(2):349-55.
3. Verbeek AL, Hendriks JH, Holland R, Mravunac M, Sturmans F, Day NE. Reduction of breast cancer mortality through mass screening with modern mammography. First results of the Nijmegen project, 1975-1981. *Lancet* 1984;1(8388):1222-4.
4. Tabar L, Fagerberg G, Duffy SW, Day NE. The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit. *J Epidemiol Community Health* 1989;43(2):107-14.
5. Wald NJ, Chamberlain J, Hackshaw A. European Society of Mastology Consensus Conference on Breast Cancer screening, Paris, 4-5 February 1993: report of the Evaluation Committee. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1994;6(4):261-8.
6. Olsen O, Gotzsche P. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD001877.
7. Vainio H, Bianchini F (eds). Breast cancer screening; IARC Handbooks of Cancer Prevention. Volume 7: Breast Cancer Screening. Lione, IARC-Press, 2002
8. *Cancer Screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening First Report*. European Community. ISBN 978-92-79-08934-39.
9. Schousboe JT, Kerlikowske K, Loh A, Cummings SR. Personalizing mammography by breast density and other risk factors for breast cancer: analysis of health benefits and cost-effectiveness. *Ann Intern Med* 2011;155(1):10-20.
10. Scuola italiana di senologia. Linee guida Forza operativa nazionale sul carcinoma mammario (F.O.N.Ca.M.), 2005. Disponibile all'indirizzo: <http://www.senologia.it/index.php/f-o-n-ca-m/linee-guida>
11. Evans DG, Warwick J, Astley SM et al. Assessing individual breast cancer risk within the U.K. National Health Service Breast Screening Program: a new paradigm for cancer prevention. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012;5(7):943-51.
12. Carney PA, Cook AJ, Miglioretti DL et al. Use of clinical history affects accuracy of interpretive performance of screening mammography. *J Clin Epidemiol* 2012;65(2):219-30.

METODOLOGIA

E' stato utilizzato il modello della conferenza di consenso sviluppato dal Sistema nazionale per le linee guida nel documento "Come organizzare una conferenza di consenso" (<http://www.snlg-iss.it/>).

Le figure coinvolte e i loro compiti

La promozione, organizzazione e svolgimento della conferenza di consenso ha richiesto il coinvolgimento di

- Comitato promotore
- Comitato tecnico scientifico
- Gruppo di esperti
- *Panel* giuria
- Segreteria scientifica
- Segreteria organizzativa

i compiti dei quali sono di seguito sinteticamente descritti.

Il **comitato promotore**, composto da rappresentanti della Regione Liguria, dell'Agenzia regionale sanitaria e dell'IRCCS AOU San Martino-IST, si è occupato di:

- definire gli obiettivi della conferenza;
- reperire i finanziamenti per la realizzazione compatibilmente con la politica sui conflitti di interesse stabilita a priori;
- ideare, programmare e organizzare le varie fasi della conferenza (compreso il convegno conclusivo);
- individuare i componenti del comitato tecnico-scientifico;
- redigere il protocollo della conferenza;
- individuare i componenti del *panel* giuria;
- definire le domande a cui il *panel* giuria ha risposto;
- individuare gli esperti;
- stabilire la politica editoriale relativa alla pubblicazione degli atti della conferenza e delle raccomandazioni.

Il **comitato tecnico scientifico**, composto da nove radiologi impegnati nel programma regionale di screening mammografico, ha incaricato un esperto ligure di effettuare la revisione sistematica della letteratura.

Il **gruppo di esperti**. Gli esperti (3 epidemiologi, 3 radiologi, 1 oncologo) sono stati scelti in base alle loro competenze specifiche riguardo ai temi individuati dal comitato promotore:

- la valutazione dei fattori di rischio per il cancro mammario e la loro eventuale capacità di modificare la performance dello screening mammografico;

- l'opportunità di modificare aspetti dello screening mammografico;
- i vantaggi, gli svantaggi di una eventuale integrazione dell'ecotomografia alla mammografia nello screening mammografico e le implicazioni organizzative.

Gli esperti hanno effettuato una ricerca, selezione e valutazione della letteratura scientifica disponibile sulle tematiche oggetto della conferenza di consenso e hanno preparato una sintesi delle prove scientifiche disponibili sul tema assegnato. La documentazione prodotta è stata integrata al documento di revisione della letteratura effettuato dall'esperto incaricato e l'intera documentazione è stata resa disponibile al *panel* giuria prima della celebrazione della conferenza.

Una rappresentanza degli esperti durante la conferenza ha relazionato sulla base dei quesiti posti dal comitato promotore.

Il **panel giuria**, composto da 15 membri, è stato selezionato dal comitato promotore sulla base di criteri di autonomia intellettuale, rappresentatività, autorità in campo scientifico e in modo da garantire la necessaria multidisciplinarietà e multiprofessionalità.

La giuria ha:

- redatto un regolamento che descrivesse le procedure e la metodologia da applicare;
- letto le relazioni preparate dagli esperti;
- assistito alla presentazione e alla discussione delle relazioni durante la celebrazione della conferenza di consenso;
- discusso, redatto e approvato il documento preliminare di consenso presentato al momento della chiusura della conferenza;
- redatto e approvato il documento definitivo di consenso secondo le modalità e i tempi previsti dal regolamento.

Il *panel* giuria ha nominato al suo interno un comitato di scrittura che ha provveduto alla redazione del documento definitivo, integrando le raccomandazioni del documento preliminare con le motivazioni e i commenti.

La **segreteria scientifica** ha provveduto a coordinare la raccolta e lo scambio del materiale e delle informazioni tra i diversi attori coinvolti.

La **segreteria organizzativa** ha coordinato l'organizzazione operativa della conferenza.



COMITATO PROMOTORE



COMITATO TECNICO SCIENTIFICO



GRUPPO DI ESPERTI



PANEL GIURIA



SEGRETERIA SCIENTIFICA



SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

LE DOMANDE PER IL PANEL GIURIA

1. I seguenti fattori di rischio per carcinoma mammario
 - densità mammografica
 - storia familiare di carcinoma mammario in assenza di mutazione nei geni BRCA
 - terapia ormonale postmenopausalepossono modificare la performance dello screening mammografico?
2. E' opportuno modificare aspetti dello screening mammografico?
3. L'integrazione della mammografia con l'ecotomografia può ridurre l'incidenza di cancro d'intervallo senza incidere in modo significativo sulla sovradiagnosi?

Le fasi dell'organizzazione

L'iter completo della conferenza di consenso, dall'avvio delle attività del comitato promotore fino all'approvazione del documento definitivo di consenso da parte della giuria, ha richiesto oltre un anno di lavoro. Di seguito sono descritte sinteticamente le tappe principali.

1. Il comitato promotore ha individuato al proprio interno tre tecnici che hanno individuato la metodologia da seguire per la realizzazione della conferenza, hanno sviluppato il protocollo per l'attuazione dell'iniziativa e ne hanno verificato la fattibilità. In seguito, con la collaborazione del comitato tecnico scientifico, hanno strutturato le domande, individuato gli esperti e nominato la giuria.
2. E' stata effettuata una revisione critica della letteratura, delle linee guida recenti e delle indicazioni del Ministero della salute. Il documento è stato valutato dagli esperti e dal Comitato tecnico-scientifico e ha costituito la base di discussione per la conferenza di consenso.
3. Tre mesi prima della celebrazione della conferenza di consenso la giuria ha definito, sotto la guida del presidente, il proprio regolamento di lavoro, che è stato condiviso e approvato da tutti i componenti della giuria.
4. Gli esperti hanno preparato brevi relazioni che, un mese prima della celebrazione della conferenza, sono state consegnate alla giuria per un primo esame.
5. Le relazioni preparate dagli esperti sono state presentate oralmente e discusse durante la conferenza.

6. Al termine della discussione la giuria si è riunita a porte chiuse per discutere le presentazioni degli esperti e raggiungere un consenso sulle risposte alle tre domande formulate dal comitato promotore.

Le conclusioni sono state riassunte in un documento preliminare di consenso. La giuria ha individuato al proprio interno un comitato di scrittura composto da tre membri con il compito di redigere nelle settimane successive il documento definitivo.

7. Il documento preliminare di consenso è stato illustrato dal presidente della giuria ai partecipanti alla conferenza come atto conclusivo del convegno.

Nelle sei settimane successive, il comitato di scrittura ha redatto una bozza del documento definitivo di consenso che è stato inviato ai membri della giuria per le eventuali proposte di modifiche.

Infine, a tre mesi dalla celebrazione della conferenza di consenso, la giuria ha approvato il documento definitivo, che è stato pubblicato sui siti dei promotori.

Strategie per la diffusione delle conclusioni

Le diapositive proiettate nel corso della conferenza sono state pubblicate sul sito della Regione Liguria (<http://www.liguriainformasalute.it/>)

Il documento definitivo verrà diffuso attraverso i seguenti mezzi.

1. siti web:
 - Regione Liguria: <http://www.liguriainformasalute.it/>
 - Confederazione dei centri liguri per la tutela dei diritti del malato: <http://www.tutela-del-malato.it/>
 - LILT Genova <http://www.legatumori.genova.it/>
2. lettera di presentazione con allegato il documento indirizzata a:
 - responsabili della formazione continua delle aziende sanitarie liguri,
 - dipartimenti di prevenzione delle ASL,
 - bollettino degli ordini provinciali dei medici,
 - Osservatorio nazionale screening,
 - Forza operativa nazionale carcinoma mammario (FONCaM),
 - Ministero della salute,
 - Conferenza Stato-Regioni;
3. presentazione delle conclusioni in ambito scientifico
 - congressi nazionali,
 - pubblicazione scientifica.

DOCUMENTO DEFINITIVO DI CONSENSO

Il documento definitivo di consenso è destinato al personale sanitario coinvolto nello screening mammografico.

Per favorire la lettura del documento sono stati utilizzati due diversi registri comunicativi:

- raccomandazioni sintetiche riportate nei riquadri
- motivazioni scientifiche delle raccomandazioni riportate in calce ad ogni sintesi

QUESITO 1

I seguenti fattori di rischio per carcinoma mammario possono modificare la performance dello screening mammografico?

- **Densità mammografica**
- **Storia familiare di carcinoma mammario in assenza di mutazione nei geni BRCA**
- **Terapia ormonale postmenopausale**

Questi tre fattori di rischio possono modificare la performance di un programma di screening mammografico in termini di partecipazione delle donne, sensibilità e specificità del test, valore predittivo delle mammografie positive. La loro capacità discriminante a livello individuale è però da considerarsi inadeguata, soprattutto nell'ipotesi di utilizzarli come strumenti per adottare programmi di screening differenziati in base al rischio. Inoltre, il loro rapporto con l'insorgenza di forme tumorali che potrebbero condizionare la performance dello screening resta da definire. Infine non risulta al momento possibile rilevarli/misurarli con sufficiente accuratezza nell'ambito delle procedure ordinarie di screening.

Motivazioni

Teoricamente, tutti i fattori di rischio (FdR) per il cancro mammario hanno degli effetti sui principali indicatori di performance dello screening mammografico, perché possono influenzare sia la partecipazione allo *screening* sia il processo diagnostico.

I FdR che aumentano la percezione del rischio, in particolare la familiarità e i precedenti personali di cancro o malattie benigne del seno, sono positivamente correlati con la partecipazione.¹ Gli stessi fattori e gli stessi effetti sono probabilmente in gioco nel determinare la probabilità che le donne con mammografia positiva accettino gli esami di secondo livello. Sul piano diagnostico, la presenza di FdR implica un aumento della prevalenza di cancro in fase preclinica e quindi, verosimilmente, un aumento del tasso di diagnosi (*detection rate*), del valore predittivo positivo, e del tasso d'incidenza

dei cancri d'intervallo.²⁻¹¹ Poiché l'incidenza attesa di cancro aumenta nella stessa misura, l'aumento del tasso dei cancri d'intervallo non si traduce in un aumento della loro incidenza proporzionale, che dipende esclusivamente dalla sensibilità della mammografia.

Nel caso dello screening mammografico, tuttavia, gli effetti di un aumento dell'esposizione ai FdR sulla prevalenza di cancro nella popolazione bersaglio sono complessi, per due principali motivi:

A. l'aumento della prevalenza di cancro può esprimersi con malattie di aggressività diversa da quella "standard". In effetti, alcuni FdR sono responsabili di un aumento di cancri ad aggressività relativamente più alta: per esempio, un aumento dell'indice di massa corporea e la presenza di sindrome metabolica determinano un aumento del rischio di cancri triplo-negativi.¹²⁻¹⁵ Altri fattori determinano l'effetto opposto: per esempio, un aumento dell'età promuove un aumento di cancri che hanno una ridotta probabilità di essere triplo-negativi e Her2-positivi;¹⁶⁻¹⁸ la terapia ormonale sostitutiva è inversamente correlata con la positività per Her2 e con il grado tumorale,^{19,20} l'età alla prima gravidanza a termine è direttamente correlata con cancri ER-positivi;^{21,22}

B. alcuni FdR sono anche correlati con lesioni che hanno un diverso grado di diagnosticabilità mammografica, per cui possono condizionare in senso positivo o negativo la sensibilità e la specificità della mammografia.²³ L'aumentare dell'età è associato con il rischio di cancri più facilmente diagnosticabili,^{24,25} mentre l'opposto è stato riportato per la densità mammografica,²⁵⁻²⁷ per l'indice di massa corporea,²⁸ per la terapia ormonale sostitutiva^{29,30} e, meno chiaramente, per i precedenti personali e familiari di cancro^{6,31} e di *benign breast disease*.^{32,33}

Un secondo problema deriva dalla limitata capacità discriminante dei FdR e dei modelli statistici che li utilizzano. In particolare, i numerosi modelli esistenti non identificano gruppi con livelli di rischio abbastanza diversi da giustificare differenziazioni del protocollo e non considerano gli aspetti qualitativi del rischio, cioè l'eterogeneità del cancro della mammella a livello biologico e a livello di diagnosticabilità mammografica.³⁴

È particolarmente negativo il fatto che la densità mammografica, pur essendo il singolo più importante FdR in termini di rischio attribuibile, sia stata inclusa solo occasionalmente nei modelli di rischio (<http://www.halls.md/breast/risk.htm>). Del resto, è ancora aperto il problema della scarsa riproducibilità della classificazione della densità.^{35,36}

Infine, proprio nei servizi di screening di popolazione dove i protocolli personalizzati dovrebbero essere introdotti, la raccolta dei dati necessari richiederebbe adeguamenti sostanziali di tempo e personale dedicato, cosa attualmente molto difficile da proporre.

QUESITO 2**E' opportuno modificare aspetti dello screening mammografico?**

Al momento non è possibile porre il quesito non solo per problemi di sostenibilità del sistema, ma soprattutto per la necessità di offrire prioritariamente lo screening mammografico biennale alla popolazione target che oggi in Liguria è raggiunta solo in minima parte. Se, per il futuro, si potranno ipotizzare scenari diversi questi dovrebbero riguardare prioritariamente l'allargamento delle fasce di età di accesso allo screening.

Motivazioni

Esistono due modelli paradigmatici che consentono di utilizzare i FdR per disegnare una procedura di screening.

Lo **screening selettivo** si definisce come una procedura di screening standard offerta a un sottogruppo della popolazione limitato e selezionato utilizzando uno o più FdR. I vantaggi sono un'alta costo-efficacia, un'elevata partecipazione della popolazione invitata, un'alta prevalenza di malattia (con i suoi favorevoli effetti sul processo diagnostico). Purtroppo, come detto nel paragrafo precedente, nessun FdR con una sufficiente capacità discriminante è presente per il carcinoma mammario, con la possibile eccezione della presenza di mutazioni germinali patogenetiche nei geni BRCA.³⁷⁻³⁹ Inoltre, le esperienze di screening selettivo esistenti indicano che il problema della disponibilità, della qualità, e della gestione delle informazioni sui FdR è tanto importante quanto sottovalutato.⁴⁰ Il secondo modello è lo screening personalizzato (o *tailored*). Si tratta di procedure di screening multiple, diversificate nella frequenza e nella composizione in funzione del livello personale di rischio stimato sulla base dell'esposizione a più FdR noti, e offerte alla popolazione generale. I vantaggi, che sono ancora ipotetici in assenza di dati sperimentali, comprendono: un possibile aumento dell'efficacia tra le donne ad alto rischio con possibile aumento dell'efficacia media, una possibile riduzione della sovradiagnosi tra le donne a basso rischio con possibile riduzione complessiva della sovradiagnosi, una possibile riduzione dei falsi positivi radiologici, e una possibile riduzione dei costi totali.⁴¹⁻⁴³ Da qualche tempo, questo disegno di screening solleva un forte interesse. In prospettiva, esso potrebbe rappresentare uno sviluppo dello screening mammografico. Al momento, tuttavia, i suoi limiti teorici e pratici appaiono ancora molto forti, e mancano solide evidenze sulla sua praticabilità ed efficacia.

A questi problemi, in Liguria si aggiunge la forte criticità della situazione attuale dello screening mammografico (meno del 60% delle donne residenti di età 50-69 anni hanno ricevuto

almeno un invito) che rende impercorribile la via di una modifica delle attuali modalità operative che, peraltro, rispondono completamente alle richieste ministeriali.

Questi temi sono comunque di estremo interesse sia per l'avanzamento delle conoscenze sia per le possibili future implicazioni pratiche che queste potrebbero avere su una rivalutazione delle modalità di attuazione dello screening mammografico. Si auspica quindi uno sviluppo su questi argomenti, soprattutto sul fronte della ricerca che deve vedere un impegno specifico di tutto il sistema sanitario ligure.

QUESITO 3**L'integrazione della mammografia con l'ecotomografia può ridurre l'incidenza di cancro d'intervallo senza incidere in modo significativo sulla sovradiagnosi?**

La giuria, in base alle attuali conoscenze, non considera opportuno l'affiancamento dell'ecografia alla mammografia nel protocollo di screening a causa dell'insostenibile perdita di specificità che accompagna l'incremento di sensibilità dello screening mammografico.

Motivazioni

E' noto che la densità mammaria rappresenta il maggior limite alla capacità della mammografia di evidenziare neoplasie precoci a causa della perdita di sensibilità legata alla sovrapposizione in immagine di diversi spessori mammari. L'avvento della modalità digitale, contrariamente alle aspettative iniziali, non ha ovviato a tale limite; tecniche più evolute nel campo dell'*imaging* mammografico digitale, quali la tomosintesi, mostrano forti potenzialità in questo senso ma ad oggi necessitano ancora di ulteriore sviluppo tecnologico e di studi valutativi. L'abbassamento a 45 anni dell'età all'ingresso nel programma di screening e l'utilizzo delle terapie ormonali postmenopausali rendono più frequente di un tempo il riscontro del quadro radiologico di densità mammografica.

Queste condizioni determinano la richiesta proveniente in particolare dal mondo radiologico di affiancare, in presenza di seno denso, l'ecotomografia alla mammografia nell'ambito dei programmi di screening di popolazione con lo scopo di ridurre i limiti della mammografia.

In donne a rischio elevato di carcinoma mammario e/o con seno radiologicamente denso (BI-RADS 3-4), l'aggiunta di ecotomografia alla mammografia determina un incremento della *detection rate* pari a 2-4 casi/1.000 donne screenate.⁴⁴⁻⁴⁸ L'associazione mammografia-ecotomografia aumenta l'accuratezza diagnostica del modello; la sensibilità dello screening aumenta di oltre il 25% (da 50% a 77%) ma si osserva

una perdita in specificità del 6-7% (95% a 89%) e una diminuzione importante del valore predittivo positivo (VPP). L'aggiunta dell'ecotomografia, inoltre, induce un elevato numero di biopsie che hanno a loro volta un VPP più che dimezzato rispetto a quanto osservato per le biopsie eseguite su indicazione della mammografia (16% vs. 38%).⁴⁷ Il ricorso a interventi chirurgici non necessari si accompagna inevitabilmente a costi aggiuntivi economici e umani.

In presenza di seno denso in condizioni di screening tradizionale aumenta anche l'incidenza di cancro d'intervallo.^{9,10,49} Il miglioramento della sensibilità diagnostica dovuto all'associazione mammografia-ecotomografia e il conseguente aumento della *detection rate* dovrebbero tradursi in una importante riduzione del tasso di cancro d'intervallo nel sottogruppo di donne con seno denso. A nostra conoscenza, ad oggi, un solo lavoro⁴⁶ ha riportato una riduzione dei carcinomi di intervallo nelle donne con mammografia D3-4 in seguito all'aumento di sensibilità determinato dall'associazione mammografia-ecotomografia e il beneficio sembra evidente solo dopo i 50 anni d'età.

Il tasso di cancro d'intervallo, in realtà, è il risultato di un mix di situazioni:

- A. i cosiddetti cancri *missing* (visibili sulla mammografia precedente) che rappresentano un errore di lettura;
- B. i *minimal sign* (radiologicamente non evidenti per segni radiologici troppo aspecifici al momento dell'esame, con immagine comparsa in seguito);
- C. casi radiologicamente negativi al precedente esame (vero intervallo).

Queste diverse possibilità hanno evidentemente importanti implicazioni sul piano delle possibilità di intervento: miglioramento dell'accuratezza della mammografia, addestramento dei radiologi, ottimizzazione degli accertamenti di secondo livello. Il cancro d'intervallo, d'altronde, è la conseguenza inevitabile di ogni programma di screening: il tasso di cancri intervallari è considerato una misura della performance radiologica del programma e un indicatore surrogato precoce dell'efficacia di un programma e deve rappresentare elemento di formazione costante per i radiologi.⁵⁰ Inoltre, al momento non sono disponibili informazioni relative all'entità della sovradiagnosi aggiunta con l'incremento della sensibilità: la sovradiagnosi in corso di

screening rappresenta un serio problema sia perché contribuisce alla continua crescita dei costi della sanità pubblica sia perché chi ne rimane vittima riceve un trattamento dal quale non solo non trae alcun beneficio ma potrebbe trarre danni anche seri.⁵¹ E', quindi, difficile se non impossibile stabilire quanto l'intensificazione del processo di *detection* possa favorire la performance dello screening mammografico senza penalizzare ulteriormente il tasso di falsi positivi e la sovradiagnosi. Sarebbe, infatti, necessario poter identificare il momento in cui il bilancio tra tasso di carcinoma di intervallo e sovradiagnosi è accettabile. Tuttavia è necessario tenere sempre presente che qualsiasi sia l'entità della sovradiagnosi questa rappresenterà sempre un danno per la paziente che deve esserne messa a conoscenza.⁵² Infine, è molto difficile valutare quale potrebbe essere l'impatto sulla mortalità derivante dall'incremento di sensibilità. In conclusione, per tutte queste considerazioni, non è possibile trarre conclusioni complessive sulle modificazioni nel rapporto tra efficacia e danni/rischi/costi derivanti dall'inserimento dell'ecografia nel modello di screening.

Spesso non è possibile effettuare controlli di qualità accurati delle attrezzature ecografiche. Ultimo e non irrilevante problema, l'ecotomografia rappresenta la metodica cardine dell'*assessment* in caso di mammografia di screening non negativa. Alle evidenze scientifiche sopra riportate vanno posti in adeguata correlazione altri argomenti di più stretto significato pratico-organizzativo. Il primo riguarda la insufficiente disponibilità di competenze professionali che rendono praticabile la proposta di una integrazione mammo-ecografica nei programmi di screening. Il secondo è strettamente legato al primo e riguarda le modalità per reperire la copertura economica richiesta per concretizzare integrazione.

L'obiettivo primario al momento attuale deve essere l'attivazione di programmi di screening mammografico che siano di elevata qualità, efficaci ed equi. La riflessione sulle integrazioni tecnologiche non può prescindere dalla sostenibilità economica delle scelte.

Anche su questo fronte è auspicabile un impegno del sistema sanitario per valutare eventuali altre tecniche che nel futuro potrebbero risultare d'ausilio in questo senso, per cui si ribadisce l'importanza di continuare a promuovere il massimo impegno nella ricerca sanitaria anche in questo settore.



BIBLIOGRAFIA

- Cook NR, Rosner BA, Hankinson SE, Colditz GA. Mammographic screening and risk factors for breast cancer. *Am J Epidemiol* 2009;170(11):1422-32.
- Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M et al; WHI Investigators. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010;304(15):1684-92.
- Crouchley K, Wylie E, Khong E. Hormone replacement therapy and mammographic screening outcomes in Western Australia. *J Med Screen* 2006;13(2):93-7.
- Chiarelli AM, Kirsh VA, Klar NS et al. Influence of patterns of hormone replacement therapy use and mammographic density on breast cancer detection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(10):1856-62.
- Halapy E, Chiarelli AM, Klar N, Knight JA. Accuracy of breast screening among women with and without a family history of breast and/or ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005;90(3):299-305.
- Randall D, Morrell S, Taylor R, Hung WT. Annual or biennial mammography screening for women at a higher risk with a family history of breast cancer: prognostic indicators of screen-detected cancers in New South Wales, Australia. *Cancer Causes Control* 2009;20(5):559-66.
- Kerlikowske K, Carney PA, Geller B et al. Performance of screening mammography among women with and without a first-degree relative with breast cancer. *Ann Intern Med* 2000;133(11):855-63.
- Olsen AH, Bihmann K, Jensen MB, Vejborg I, Lynge E. Breast density and outcome of mammography screening: a cohort study. *Br J Cancer* 2009;100(7):1205-08.
- Chiu SY, Duffy S, Yen AM, Tabár L, Smith RA, Chen HH. Effect of baseline breast density on breast cancer incidence, stage, mortality, and screening parameters: 25-year follow-up of a Swedish mammographic screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(5):1219-28.
- Lowery JT, Byers T, Hokanson JE et al. Complementary approaches to assessing risk factors for interval breast cancer. *Cancer Causes Control* 2011;22(1):23-31.
- Corsetti V, Houssami N, Ferrari A et al. Breast screening with ultrasound in women with mammography-negative dense breasts: evidence on incremental cancer detection and false positives, and associated cost. *Eur J Cancer* 2008;44(4):539-44.
- Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(3):250-63.
- Maiti B, Kundranda MN, Spiro TP, Daw HA. The association of metabolic syndrome with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121(2):479-83.
- Phipps AI, Chlebowski RT, Prentice R et al. Body size, physical activity, and risk of triple-negative and estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(3):454-63.
- Redondo CM, Gago-Domínguez M, Ponte SM et al. Breast feeding, parity and breast cancer subtypes in a Spanish cohort. *PLoS One* 2012;7(7):e40543.
- Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer* 2007;109(9):1721-8.
- Anderson WF, Jatoti I, Devesa SS. Distinct breast cancer incidence and prognostic patterns in the NCI's SEER program: suggesting a possible link between etiology and outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2005;90(2):127-37.
- Millikan RC, Newman B, Tse CK et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109(1):123-39.
- Cerne JZ, Ferik P, Frkovic-Grazio S, Leskosek B, Gersak K. Risk factors for HR- and HER2-defined breast cancer in Slovenian postmenopausal women. *Clin Macteric* 2012;15(1):68-74.
- Borgquist S, Anagnostaki L, Jirström K, Landberg G, Manjer J. Breast tumours following combined hormone replacement therapy express favourable prognostic factors. *Int J Cancer* 2007;120(10):2202-7.
- Li CI, Littman AJ, White E. Relationship between age maximum height is attained, age at menarche, and age at first full-term birth and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(10):2144-9.
- Phipps AI, Chlebowski RT, Prentice R et al. Reproductive history and oral contraceptive use in relation to risk of triple-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(6):470-7.
- Carney PA, Cook AJ, Miglioretti DL et al. Use of clinical history affects accuracy of interpretive performance of screening mammography. *J Clin Epidemiol* 2012;65(2):219-30.
- Sinclair N, Littenberg B, Geller B, Muss H. Accuracy of screening mammography in older women. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197(5):1268-73.
- Checka CM, Chun JE, Schnabel FR, Lee J, Toth H. The relationship of mammographic density and age: implications for breast cancer screening. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198(3):W292-5.
- Boyd NF, Greenberg C, Lockwood G et al. Effects at two years of a low-fat, high-carbohydrate diet on radiologic features of the breast: results from a randomized trial. Canadian Diet and Breast Cancer Prevention Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(7):488-96.
- Boyd NF, Guo H, Martin LJ et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356(3):227-36.
- Kricker A, Newman B, Gertig DM, Goumas C, Armes J, Armstrong BK. Why do large breast cancers still present in a population offered screening? *Int J Cancer* 2008;123(12):2907-14.
- Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al; WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289(24):3243-53.
- Chlebowski RT, Anderson G, Pettinger M et al; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and breast cancer detection by means of mammography and breast biopsy. *Arch Intern Med* 2008;168(4):370-7.
- Weinstock C, Bigenwald R, Hochman T, Sun P, Narod SA, Warner E. Outcomes of surveillance for contralateral breast cancer in patients less than age 60 at the time of initial diagnosis. *Curr Oncol* 2012;19(3):e160-4.
- Berg WA, Sechtin AG, Marques H, Zhang Z. Cystic breast masses and the ACRIN 6666 experience. *Radiol Clin North Am* 2010;48(5):931-87.
- Ta kin F, Köseo lu K, Unsal A, Erku M, Ozba S, Karaman C. Sclerosing adenosis of the breast: radiologic appearance and efficiency of core needle biopsy. *Diagn Interv Radiol* 2011;17(4):311-6.
- Meads C, Ahmed I, Riley RD. A systematic review of breast cancer incidence risk prediction models with meta-analysis of their performance. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132(2):365-77.
- Spayne MC, Gard CC, Skelly J, Miglioretti DL, Vacek PM, Geller BM. Reproducibility of BI-RADS breast density measures among community radiologists: a prospective cohort study. *Breast J* 2012;18(4):326-33.
- Ciatto S, Houssami N, Apruzzese A et al. Categorizing breast mammographic density: intra- and interobserver reproducibility of BI-RADS density categories. *Breast* 2005;14(4):269-75.
- Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1329-33.
- Begg CB, Haile RW, Borg A et al. Variation of breast cancer risk among BRCA1/2 carriers. *JAMA* 2008;299(2):194-201.
- Rebbeck TR, Domchek SM. Variation in breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res* 2008;10(4):108.
- Morrison A. *Screening in chronic disease*. New York, Oxford University Press, 1985.
- Peres J. Mammography screening: after the storm, calls for more personalized approaches. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(1):9-10.
- Schousboe JT, Kerlikowske K, Loh A, Cummings SR. Personalizing mammography by breast density and other risk factors for breast cancer: analysis of health benefits and cost-effectiveness. *Ann Intern Med* 2011;155(1):10-20.
- Paci E, Giorgi Rossi P. Tailored screening for breast cancer in premenopausal women: not just looking at sensitivity, but aiming to reduce burden. *Womens Health (Lond Engl)* 2010;6(4):477-9.
- Nothacker M, Duda V, Hahn M et al. Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer* 2009;9:335.
- Berg WA, Blume JD, Cormack JB; ACRIN 6666 Investigators. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008;299(18):2151-63.
- Corsetti V, Houssami N, Ghirardi M et al. Evidence of the effect of adjunct ultrasound screening in women with mammography-negative dense breasts: interval breast cancers at 1 year follow-up. *Eur J Cancer* 2011;47(7):1021-6.
- Berg WA, Zhang Z, Lehrer D et al; ACRIN 6666 Investigators. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA* 2012;307(13):1394-404.
- Hoolley RJ, Greenberg KL, Stackhouse RM, Geisel JL, Butler RS, Philpotts LE. Screening US in patients with mammographically dense breasts: initial experience with Connecticut Public Act 09-41. *Radiology* 2012;265(1):56-69.
- Ciatto S, Visioli C, Paci E, Zappa M. Breast density as a determinant of interval cancer at mammographic screening. *Br J Cancer* 2004;90(2):393-6.
- Perry N, Broeders M, deWolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, 2006. <http://ec.europa.eu>
- Welch HG. Overdiagnosis and mammography screening. *BMJ* 2009;339:b1425
- Elmore JG, Fletcher SW. Overdiagnosis in breast cancer screening: time to tackle an underappreciated harm. *Ann Intern Med* 2012;156(7):536-7.