

## Valutazione delle caratteristiche dei cancri d'intervallo nello screening mammografico

Lauro Bucchi, Stefano Ferretti, Donella Puliti, Laura Cortesi, Vincenzo De Lisi, Fabio Falcini, Alfonso Frigerio,

Lucia Mangone, Marco Petrella, Chiara Petrucci, Priscilla Sassoli de' Bianchi, Adele Traina, Rosario Tumino,

Roberto Zanetti, Manuel Zorzi, Eugenio Paci

### Introduzione

Nello screening mammografico, un cancro d'intervallo è un cancro della mammella invasivo e sintomatico diagnosticato dopo una mammografia negativa e prima della data nominale della successiva.

Le caratteristiche dei cancri d'intervallo offrono motivi d'interesse da molti punti di vista. La loro stessa valutazione quantitativa, cioè la stima dell'incidenza, chiama in causa molte considerazioni sulle loro caratteristiche qualitative. Tra queste, le più indagate sono state il diametro tumorale, lo stato linfonodale, lo stadio TN, il grado tumorale, il "Nottingham prognostic index", l'istotipo, il profilo biologico (indice proliferativo, recettori ormonali, espressione di oncogeni e antioncogeni mutati, espressione di proteine coinvolte nella proliferazione e nella motilità cellulare, fenotipo luminale o basale), i substrati radiologici basati sulla revisione delle mammografie (qualità tecnica, topografia e semeiotica radiologica del cancro, livello di densità mammografica del seno), i correlati epidemiologici (età, fattori riproduttivi e ormonali, terapia ormonale sostitutiva, indice di massa corporea, storia personale o familiare di cancro della mammella, malattie e biopsie benigne della mammella) e, infine, le variazioni di tutte queste caratteristiche in funzione del tempo trascorso dall'ultima mammografia negativa.

Il diametro patologico del tumore (pT), il suo grado, lo stato linfonodale (pN), lo stadio pTN, e il "Nottingham prognostic index" (NPI) sono potenti caratteristiche prognostiche. Rispetto ai cancri screen-detected, i cancri d'intervallo si caratteriz-

zano per un diametro tumorale maggiore, una più alta prevalenza di metastasi linfonodali, un grado tumorale maggiore, uno stadio più avanzato, un "Nottingham prognostic index" più alto e, necessariamente, una sopravvivenza più bassa. I cancri d'intervallo sono stati confrontati anche con i cancri extra-screening, provenienti da sottogruppi di popolazione assai eterogenei. Gli alterni risultati di molti studi non consentono di differenziare chiaramente i due gruppi di malattie per alcuno di questi parametri.

In vista della pubblicazione di questo Sesto rapporto, i dati raccolti per lo studio IMPATTO<sup>1,2</sup> sono stati usati per una valutazione preliminare e descrittiva dei cancri d'intervallo nei programmi di screening italiani, ovvero la distribuzione per pT, pN, grado tumorale, stadio pTN, e "Nottingham prognostic index" dei cancri d'intervallo messi a confronto con i cancri screen-detected e i cancri sintomatici extra-screening, cioè diagnosticati in donne non rispondenti ad alcun invito e in donne non (ancora) invitate.

### Metodi

Lo studio IMPATTO è un progetto di ricerca sugli effetti dello screening mammografico in Piemonte, Veneto, Emilia-Romagna, Toscana, Umbria e Sicilia. Nelle aree coperte dallo studio agiscono 10 Registri tumori generali e 2 Registri di patologia. Un set di dati standard è stato estratto dalle registrazioni cliniche e di screening delle donne con cancro della mammella tra il 1988 e il 2001. In base alle modalità di diagnosi, le pazienti sono state classificate in screen-detected alla prima e

**Tabella 1.** Età mediana e distribuzione (%) per pT, stato linfonodale e grado tumorale dei cancri invasivi della mammella in funzione della modalità di diagnosi nei programmi di screening italiani, N = 24.928 (1988-2001).

Modalità di diagnosi	N	Età mediana (anni)	pT						Stato linfonodale			Grado			
			X	1 mic-a	1b	1c	2	3-4	pNX	pN+	n <sup>≥4</sup> *	ND	1	2	3
cancro screen-detected	5.793	61	2	11	30	42	15	2	8	27	33	15	31	47	22
cancro d'intervallo	1.038	59	3	6	16	46	27	6	6	41	43	17	18	44	37
cancro extra-screening															
• donna non rispondente	2.353	62	5	6	14	39	29	11	11	43	45	22	17	45	38
• donna non (ancora) invitata	15.744	64	8	4	15	41	33	7	11	42	44	38	15	50	35

I cancri pTX, pNX e con grado ND (non disponibile) sono rispettivamente esclusi dalla distribuzione per pT, dalla proporzione di cancri pN+, e dalla distribuzione per grado tumorale.

\* percentuale dei cancri pN+ che hanno  $\geq 4$  linfonodi positivi.

alle successive mammografie, diagnosticate clinicamente dopo una mammografia negativa, non rispondenti ad alcun invito e non ancora invitate allo screening.

Per questa presentazione sono stati usati i dati raccolti fino al mese d'agosto 2007 (N = 41.370). Sono stati considerati eleggibili i casi (N = 24.928) che avevano i seguenti requisiti:

- 50-74 anni d'età alla diagnosi;
- cancro invasivo;
- istotipo diverso da tumore filloide, sarcoma, linfoma e leucemia;
- chirurgia come trattamento primario;
- per i cancri d'intervallo, diagnosi entro 24 mesi dall'ultima mammografia negativa.

Il NPI è stato calcolato come  $D \times 0,2 + L + G$ , dove D è il diametro in centimetri, L è un punteggio per lo stato linfonodale (1 per zero linfonodi metastatici, 2 per 1-3 linfonodi metastatici, 3 per  $>3$  linfonodi metastatici) e G è il grado (da 1 a 3). Il NPI è stato categorizzato in  $\leq 3,4$ ; 3,5-5,4;  $>5,4$  (valori compatibili, rispettivamente, con una prognosi buona, intermedia e severa). Le differenze pairwise tra proporzioni e distribuzioni dei cancri d'intervallo rispetto ai cancri screen-detected e ai cancri extra-screening sono state valutate con il test di Mann-Whitney e il chi-quadro di Pearson.

## Risultati

La **tabella 1** mostra la distribuzione per età, pT, stato linfonodale e grado tumorale. Rispetto alle donne con cancro screen-detected, quelle con cancro d'intervallo hanno un'età più bassa e una distribuzione sfavorevole per tutti gli indicatori prognostici patologici ( $p < 0,001$ ).

Rispetto alle pazienti non rispondenti, così come a quelle non invitate, le donne con cancro d'intervallo si confermano più giovani ( $p < 0,001$ ) ma mostrano un pT leggermente ma significativamente più basso ( $p < 0,001$ ). Non vi sono differenze significative per pN ( $p > 0,1$ ) e per numero di linfonodi positivi ( $p > 0,1$ ). Il grado tumorale dei cancri d'intervallo non è diverso da quello delle pazienti non rispondenti ( $p > 0,1$ ), mentre la differenza rispetto alle pazienti non invitate è significativa ( $p < 0,01$ ) ma non in una direzione univoca.

La **tabella 2** presenta la distribuzione per stadio pTN e per NPI. Trattandosi di indicatori che integrano i parametri precedenti, essi confermano il forte svantaggio dei cancri d'intervallo rispetto ai cancri screen-detected ( $p < 0,001$ ). Al contrario, la proporzione dei cancri d'intervallo in stadio pT2+ e/o pN1+ (stadio avanzato) è leggermente più bassa rispetto alle pazienti non rispondenti ( $p = 0,067$ ) e a quelle non invitate ( $p = 0,039$ ). Nella

**Tabella 2.** Distribuzione (%) per stadio pTN e “Nottingham prognostic index” dei cancri invasivi della mammella in funzione della modalità di diagnosi nei programmi di screening italiani, N = 24.928 (1988-2001).

Modalità di diagnosi	Stadio pTn			NPI*			
	X	T1N0	T2+ e/o N+	ND	≤3,4	3,5-5,4	>5,4
cancro screen-detected	8	65	35	31	60	33	7
cancro d'intervallo	7	44	56	30	38	47	16
cancro extra-screening							
• donna non rispondente	9	40	60	39	37	43	20
• donna non (ancora) invitata	11	40	60	49	38	45	18

I cancri pTNX e con “Nottingham prognostic index” non disponibile (ND) sono esclusi dalle rispettive distribuzioni.

\* “Nottingham prognostic index”, calcolato come  $D \times 0,2 + L + G$ , dove D è il diametro in centimetri, L è un punteggio per lo stato linfonodale (1 per zero linfonodi metastatici, 2 per 1-3 linfonodi, 3 per >3 linfonodi) e G è il grado tumorale (da 1 a 3).

distribuzione per “Nottingham prognostic index” vi è un debole vantaggio rispetto alle pazienti non rispondenti ( $p = 0,060$ ) ma non rispetto alle donne non invitate ( $p > 0,1$ ).

### Commento

In Italia sta crescendo l'interesse attorno alla questione dei cancri d'intervallo nei programmi di screening mammografico. L'analisi qualitativa di queste malattie è complementare alla valutazione della loro incidenza, perché può aiutare a comprenderne i fattori di rischio.

Nelle attività di sorveglianza radiologica, per esempio, un approccio analitico alle diagnosi di revisione consentirebbe di precisare i fattori qualitativi e tecnici associati con il rischio di cancro d'intervallo. L'importanza dei fattori di rischio epidemiologici, invece, dipende dal fatto che essi connotano le pazienti anziché le mammografie, permettendo di intraprendere protocolli di screening differenziati nella periodicità e nei metodi. Alcuni di questi fattori (in particolare le condizioni associate con un'alta densità mammografica del seno, la terapia ormonale sostitutiva e una storia personale o familiare di cancro della mammella) contribuiscono probabilmente alle pratiche di early rescreen, cioè di accorciamenti selettivi dell'intervallo nominale di screening, che sono già presenti anche nei programmi italiani ma di cui non si conoscono esattamente i criteri. Per quanto riguarda la ricerca biologica, essa non ha soltanto un interesse speculativo, perché potrebbe rendere più accurata l'identificazione delle donne ad alto rischio di cancro d'intervallo.

I dati originali che abbiamo presentato in questo

Sesto rapporto riguardano caratteristiche patologiche di primario significato prognostico. Essi mostrano che, in Italia, la distribuzione dei cancri d'intervallo per età, pT, stato linfonodale, grado tumorale, stadio pTN e “Nottingham prognostic index” (che integra diametro, stato linfonodale e grado) è in linea con le osservazioni prevalenti in letteratura. Le donne con cancro d'intervallo sono più giovani di quelle diagnosticate con altre modalità. Inoltre, hanno un forte e generale svantaggio prognostico rispetto ai cancri screen-detected e un vantaggio marginale rispetto ai cancri sintomatici extra-screening. Quest'ultimo dipende da una favorevole differenza di diametro tumorale, statisticamente significativa benché modesta in termini assoluti. Siccome la differenza nella distribuzione per pN non è apprezzabile e quella per grado non è unidirezionale, si deve attribuire essenzialmente al pT il debole vantaggio dei cancri d'intervallo nello stadio pTN (solo nel confronto con le pazienti non rispondenti all'invito) nel “Nottingham prognostic index”.

Molti studi con potenza e disegno variabili hanno associato i cancri d'intervallo con un pT, un pN e una sopravvivenza che, di volta in volta, erano più alti, più bassi o simili a quelli dei cancri extra-screening. Duffy et al., che disponevano dei cancri sintomatici osservati nel gruppo di controllo del “Trial delle due contee”, stimarono per i cancri d'intervallo un eccesso non significativo del rischio di metastasi linfonodali e un eccesso debolmente significativo del rischio di grado 3.<sup>3</sup> Quest'ultimo era concentrato tra i tumori fino a 20 mm di diametro e assente tra quelli più volu-

minosi. Recentemente, un nuovo studio svedese ha riportato un'osservazione analoga: rispetto ai tumori extra-screening, i tumori d'intervallo avevano una sopravvivenza più bassa nello stadio I e più alta nello stadio II.<sup>4</sup> Gli autori hanno ipotizzato che i tumori d'intervallo a rapida crescita suscitino nella paziente un livello d'allarme più alto e siano diagnosticati più tempestivamente dei tumori d'intervallo a lenta crescita. Questa ipotesi e la stessa variabilità dei dati di letteratura richiamano il fatto che il momento della diagnosi dei tumori d'intervallo e dei tumori extra-screening può essere anticipato, in varia misura, dal comportamento delle pazienti, dall'intensità dell'assistenza medica ordinaria e perfino da mammografie supplementari o "spontanee". Per quanto problematico, esplorare questi fenomeni riveste un interesse epidemiologico e di sanità pubblica.

### Ringraziamenti

Lo studio IMPATTO è stato parzialmente finanziato dal Ministero della Salute e dalla Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori.

### Gruppo di lavoro IMPATTO

Il gruppo di lavoro è formato da:

E. Paci (responsabile scientifico), P. Falini, D. Puliti, I. Esposito, M. Zappa, E. Crocetti (Unità di Epidemiologia clinica e descrittiva, CSPO – Istituto Scientifico della Regione Toscana, Firenze);  
 C. Naldoni, A.C. Finarelli, P. Sassoli de' Bianchi (Assessorato alle Politiche per la salute, Regione Emilia-Romagna, Bologna);  
 S. Ferretti (Registro tumori di Ferrara, Dipartimento di Medicina sperimentale e diagnostica, Sezione di Anatomia, istologia e citologia patologica, Università di Ferrara, Ferrara);  
 G.P. Baraldi (Programma di screening mammografico, Ferrara);  
 M. Federico, C. Cirilli (Registro tumori di Modena, Modena);  
 R. Negri (AUSL, Modena);  
 V. De Lisi, P. Sgargi (Registro Tumori di Parma, Parma);  
 A. Cattani, N. Borciani (AUSL, Reggio Emilia);

L. Mangone (Registro tumori di Reggio Emilia, Dipartimento di Sanità pubblica, AUSL, Reggio Emilia);  
 F. Falcini, A. Ravaoli, R. Vattiato, A. Colamartini (Registro tumori della Romagna, IRST, Forlì);  
 M. Serafini, B. Vitali, P. Bravetti (AUSL, Ravenna);  
 F. Desiderio, D. Canuti, C. Fabbri (AUSL, Rimini);  
 A. Bondi, C. Imolesi (AUSL, Cesena);  
 N. Collina, P. Baldazzi, M. Manfredi, V. Perlangeli, C. Petrucci, G. Saguatti (AUSL, Bologna);  
 N. Segnan, A. Ponti, G. Del Mastro, C. Senore, A. Frigerio, S. Pitarella (CPO Piemonte, AO San Giovanni Battista, Torino);  
 S. Patriarca, R. Zanetti (Registro tumori del Piemonte, AO San Giovanni Battista, Torino);  
 M. Vettorazzi, M. Zorzi (Registro tumori Veneto, Istituto Oncologico Veneto, Padova);  
 A. Molino, A. Mercanti (Università di Verona, Verona);  
 R. Mariotto (AULSS, Verona);  
 A. Traina, M. Zarcone (Dipartimento di Oncologia, ARNAS Ascoli, Palermo);  
 R. Tumino, A. Sigona (Registro tumori, UO Anatomia patologica, Azienda ospedaliera civile MP Arezzo, Ragusa);  
 G. La Perna, C. Iacono (ONCOIBLA, UO di Oncologia, AO Ragusa, Ragusa);  
 F. Stracci, F. La Rosa (Registro tumori umbro, Perugia);  
 M. Petrella, I. Fusco Moffa (Unità di epidemiologia, ASL2, Perugia).

### Bibliografia

1. Paci E, Miccinesi G, Puliti D et al. Estimate of over-diagnosis of breast cancer due to mammography after adjustment for lead time: a service screening study in Italy. *Breast Cancer Res* 2006; 8: R68.
2. Zorzi M, Puliti D, Vettorazzi M et al. Mastectomy rates are decreasing in the era of service screening: a population-based study in Italy (1997-2001). *Br J Cancer* 2006; 95: 1265-68.
3. Duffy SW, Tabar L, Fagerberg G et al. Breast screening, prognostic factors and survival: results from the Swedish two county study. *Br J Cancer* 1991; 64: 1133-38.
4. Bordás P, Jonsson H, Nyström L, Lenner P. Survival from invasive breast cancer among interval cases in the mammography screening programmes of northern Sweden. *Breast* 2007; 16: 47-54.