

Screening mammografico: linee di ricerca sui programmi personalizzati per le donne 40-49enni

Paolo Giorgi Rossi (1)

Eugenio Paci (2)

1. Laziosanità – Agenzia di Sanità Pubblica, Roma
2. ISPO – Toscana, Firenze

Background: raccomandazioni 40-49

- Lo screening mammografico in Europa è consolidato e prevede mammografia con 2 proiezioni per le donne in fascia di età 50-69
- In molte aree è prevista l'estensione a 74 anni
- Vi è incertezza nelle indicazioni per le donne della fascia di età 40-49 anni.
- Alcune Regioni italiane hanno incluso (o progettano di includere) le donne in età 45-49.
- La proporzione di donne 40-49 che eseguono mammografia (dati ISTAT) è 40%

Documento di consenso GISMa in merito alla possibilità di estensione dello screening mammografico di popolazione alla fascia di età 40-49 e 70-74

A cura del writing committee: Vito Distante, Alfonso Frigerio, Carlo Naldoni, Eugenio Paci, Antonio Ponti, Marco Rosselli del Turco, Stefano Ciatto, Marcello Vettorazzi, Marco Zappa

L' estensione del programma di screening organizzato sotto i 50 anni seppur non raccomandata, può essere presa in considerazione laddove sia già stato completato il coinvolgimento della popolazione bersaglio femminile oltre i 50 anni ed esistano risorse sufficienti dando priorità alla fascia di età 45-49 anni. Pur in assenza di evidenze scientifiche significative, è verosimile che i benefici si concentrino prevalentemente in questa fascia di età e che il rapporto tra costo ed efficacia sia migliore.

Deve comunque essere assicurata e garantita alle donne interessate come supporto fondamentale alla scelta:

- una completa e sempre più accurata informazione al fine di assicurare una corretta comunicazione sul razionale (vantaggi e limiti) anche di possibili diverse opzioni di intervento al fine di garantire una partecipazione pienamente consapevole, anche tramite il coinvolgimento dei medici di medicina generale
 - un intervallo annuale con doppia proiezione e doppia lettura della mammografia
 - un accurato monitoraggio delle performance diagnostiche e del trattamento
 - l'incoraggiamento alla partecipazione a studi collaborativi finalizzati
-

Problemi nello screening nelle 40-49enni

- **Riduzione di mortalità modesta:** (11-17%), circa la metà dell'efficacia nelle 50-69
- **bassa incidenza e prevalenza:** 15% di tutti i tumori della mammella (75% oltre i 50 anni)
- **tumori biologicamente più veloci**
- **bassa sensibilità della mammografia:** più tumori non diagnosticati, falsi negativi (casi “intervallo”)
- **bassa specificità:** elevato numero di richiami (>10%) e interventi **non-necessari**
- **Impatto:** meno di ¼ rispetto alle 50-69

Screening 40-49: screening annuale?

- Minore sensibilità: aumento frequenza del test per sopperire
 - Maggiore velocità: diminuisco intervallo per avere ottenere un'anticipazione diagnostica anche nei tumori veloci
 - Prevalenza ai round successivi al primo estremamente bassa
 - Bassa specificità e prevalenza: PPV bassissimo.
-
- Intervallo
12 mesi
- Peggiora
la performance

Alcune considerazioni su intervallo e rischio

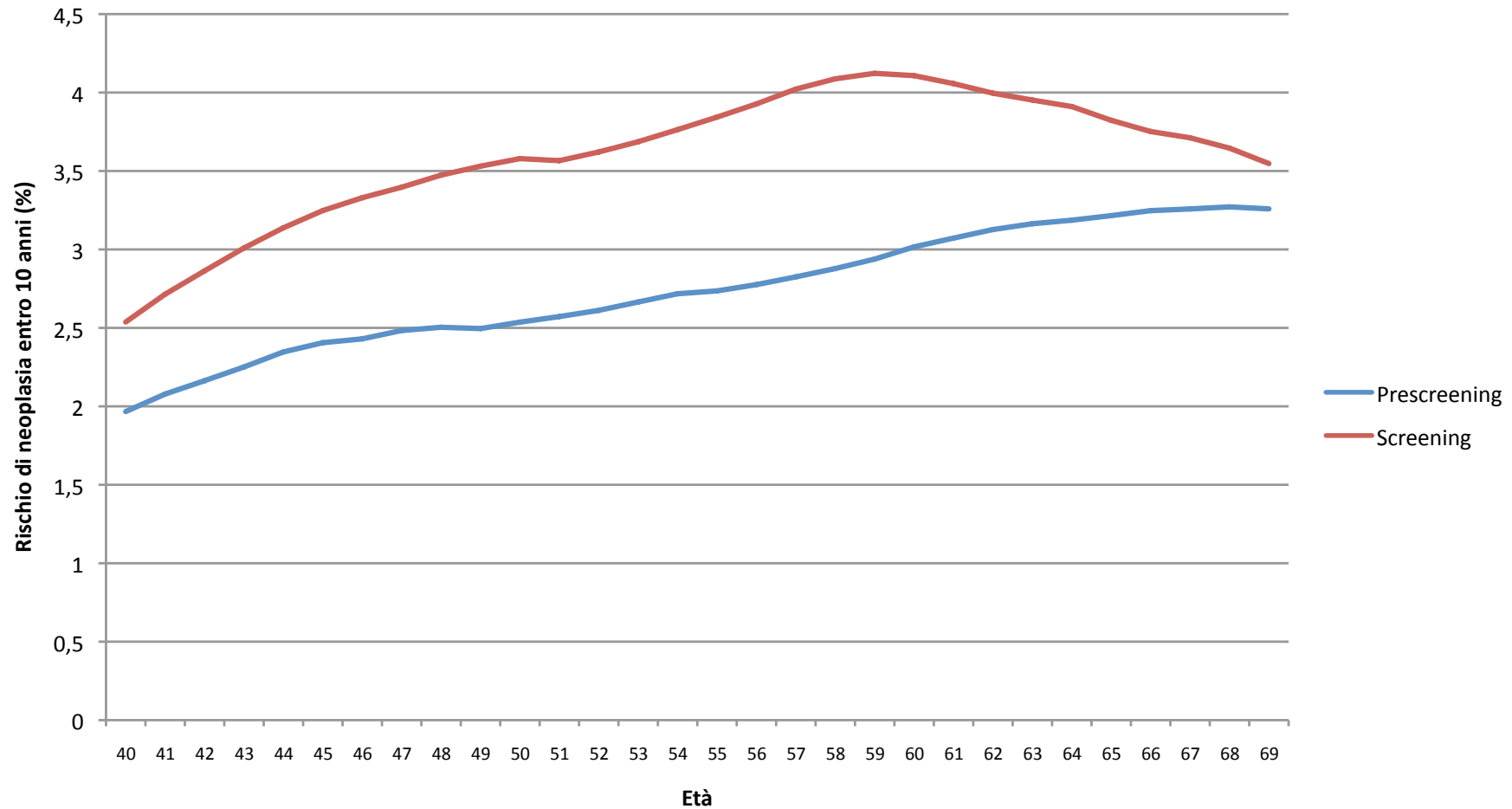
l'incidenza influisce su:

- efficienza dello screening (numero di donne da screenare per trovare una lesione)
- proporzione di falsi positivi
- **Non** influisce sull'efficacia (riduzione di mortalità).

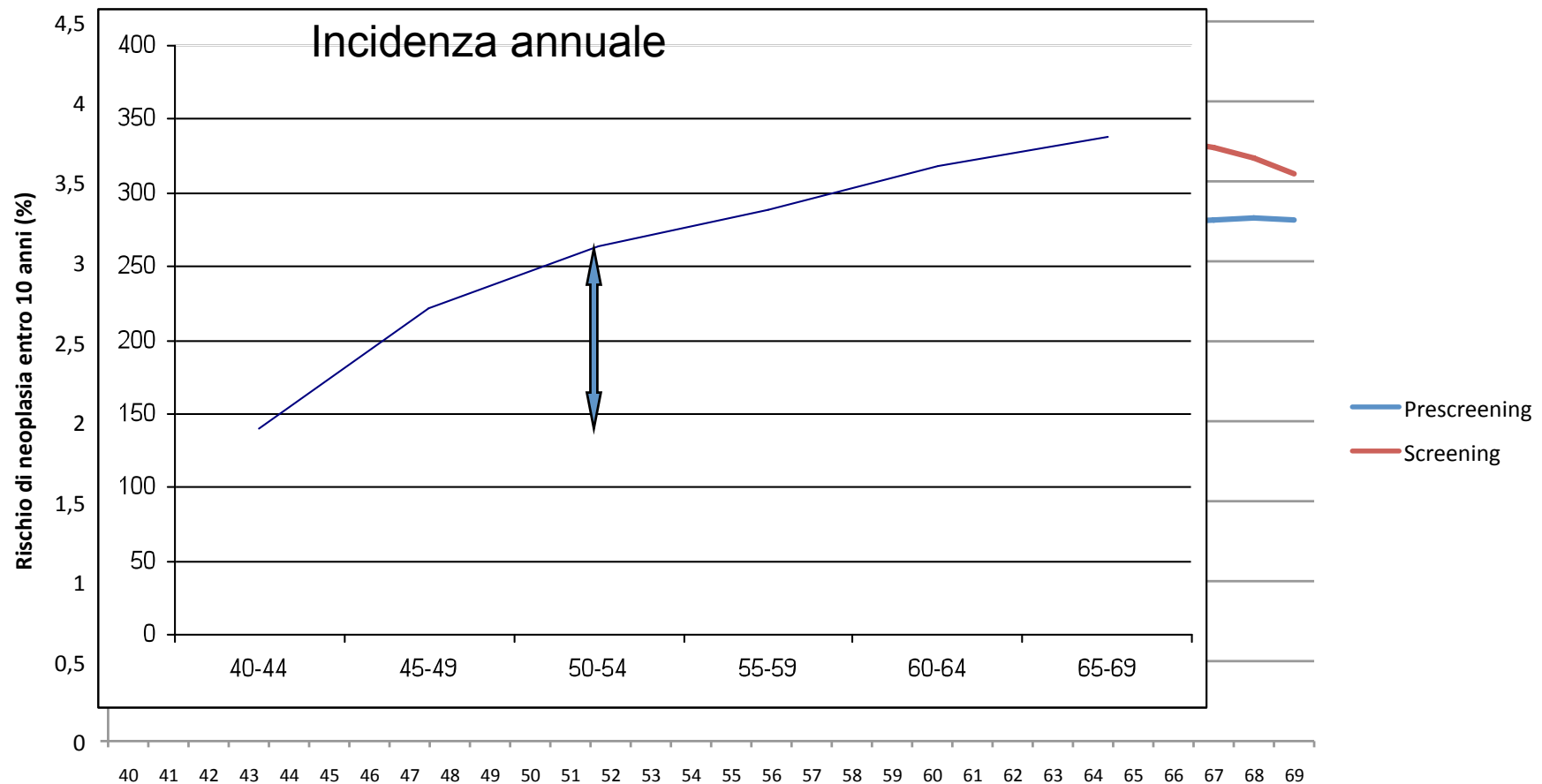
L'intervallo dovrebbe essere scelto sulla base della sensibilità e del sojourn time (proporzione di cancro intervallo)

L'incidenza dovrebbe determinare quando è ragionevole screenare e quando no.

Rischio cumulativo per età , probabilità di incidenza cumulativa a 10 anni (x 100)



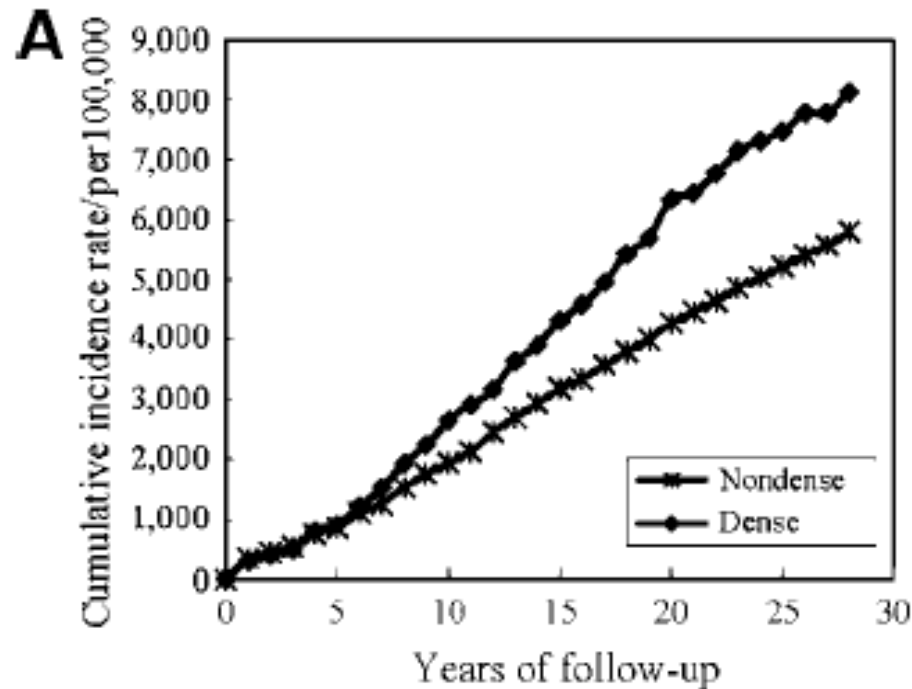
Rischio cumulativo per età , probabilità di incidenza cumulativa a 10 anni (x 100)



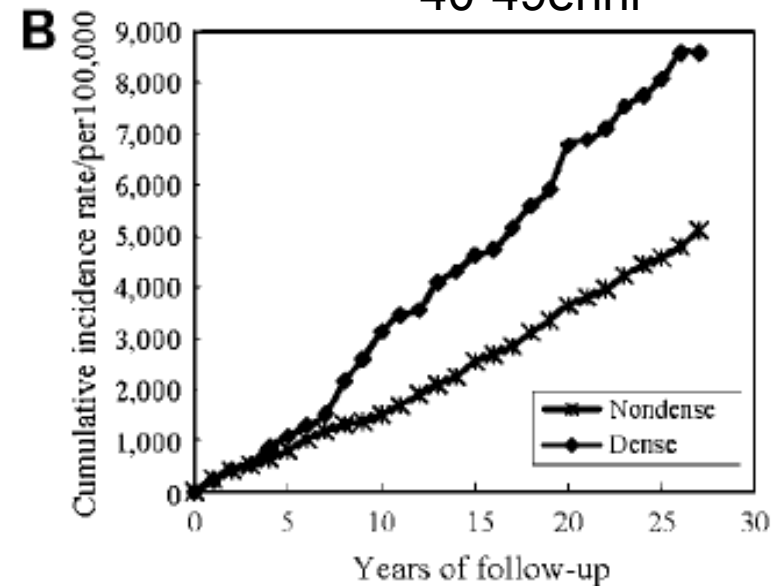
Lo screening lavora sull'incidenza cumulativa a 3-5 anni!

Densità e rischio di Ca

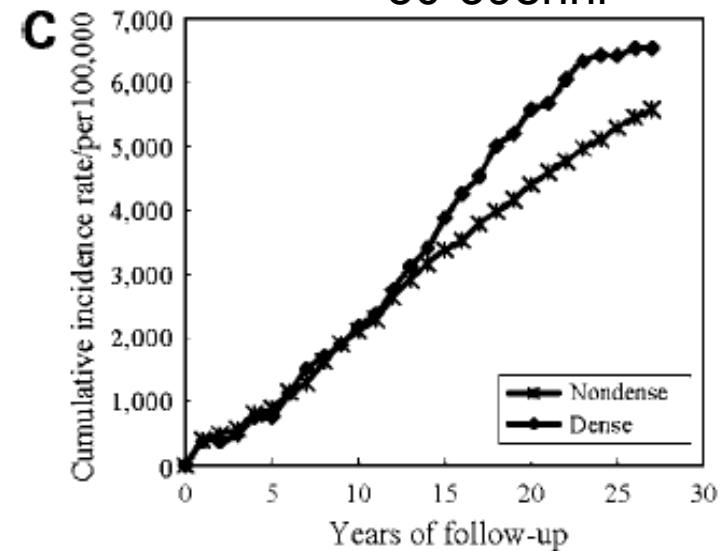
tutte le età



40-49enni



50-59enni



Densità fattore di rischio indipendente dallo stato ormonale

Density	No. of women	No. of person-years	No. of cancer cases	Raw incidence per 100,000 person-years	Age-adjusted relative risk (95% CI)
<i>All women</i>					
Entirely fat	4,409	14,278	45	315	1.00
Scattered	33,397	105,222	635	603	2.19 (1.62–2.97)
Heterogeneous	19,015	56,953	486	678	2.97 (2.17–4.06)
Extremely	5,023	15,889	125	787	4.02 (2.84–5.68)
<i>Premenopausal</i>					
Entirely fat	784	2,502	4	160	1.00
Scattered	10,544	31,799	120	377	2.47 (0.92–6.69)
Heterogeneous	9,651	27,718	148	534	3.70 (1.37–9.98)
Extremely	3,259	10,120	65	642	4.61 (1.68–12.64)
<i>Postmenopausal</i>					
Entirely fat	3,625	11,776	41	348	1.00
Scattered	22,853	73,423	515	701	2.18 (1.58–2.99)
Heterogeneous	9,364	29,235	238	814	2.79 (2.00–3.88)
Extremely	1,764	5,769	60	1,040	3.88 (2.60–5.78)

RR dicotomico = 1.56

Relazione fra prevalenza dell'esposizione RR e frazione attribuibile in donne pre-menopausa

- $RR = 1.6$
- Prevalenza esposizione = 52%
- Cancro nel gruppo a rischio aumentato = 63%
- Rischio assoluto nel gruppo seno adiposo = 1.4/1000
- Rischio assoluto nel gruppo seno denso = 2.2/1000

Densità, Sensibilità, Rischio e Sojourn time

Table 3. Estimated results of the proportional incidence method and three-state Markov model by breast density and age

Group	Age of randomization, years	Proportional incidence method for sensitivity [$1 - (I/E) \times 100\%$]	Three-state Markov model	
			Preclinical incidence rate (λ_1)	MST* (95% CI; y)
Nondense Breast		82.0% (75.2-88.8%)	0.0020 (0.0018-0.0022)	3.29 (2.84-3.90)
Dense Breast		62.8% (47.2-78.3%)	0.0033 (0.0026-0.0039)	2.04 (1.53-3.10)
Overall		79.5% (73.3-85.8%)	0.0022 (0.0020-0.0024)	3.02 (2.64-3.52)
Nondense Breast	45-49	76.8% (64.9-88.8%)	0.0015 (0.0012-0.0018)	2.68 (1.98-4.18)
	50-54	83.8% (72.1-95.5%)	0.0021 (0.0018-0.0025)	3.27 (2.56-4.49)
	55-59	88.7% (78.4-99.1%)	0.0023 (0.0020-0.0027)	3.60 (2.93-4.65)
Dense Breast	45-49	55.3% (35.0-75.6%)	0.0032 (0.0022-0.0041)	1.78 (1.18-3.63)
	50-54	77.7% (48.9-100.0%)	0.0028 (0.0017-0.0038)	1.90 (1.16-5.17)
	55-59	73.7% (38.5-100.0%)	0.0042 (0.0026-0.0058)	2.82 (1.71-7.91)

Abbreviations: I, incidence rate of interval cancer; E, expected incidence rate in the absence of screening (control group).

*The MST was estimated by fixing sensitivity as a constant equal to 79.5%.

Densità e sensibilità dello screening

Table 4 Results of multivariate analysis of the association of different variables to detection as interval cancer

Variable	Odds ratio	Confidence limits	P-value
<i>Age (years)</i>			
50–59	1 ^a		
60–69	0.52	0.30–0.90	0.02
<i>Density</i>			
0%	1 ^a		
1–25%	4.29	0.95–19.4	0.06
25–74%	2.28	0.51–10.2	0.28
>74%	13.38	2.73–65.6	<.001
<i>Mammographic views</i>			
1	1 ^a		
2	0.76	0.41–1.44	0.41
<i>Screening round</i>			
First	1 ^a		
Repeat	1.85	0.81–4.2	0.14

Densità e sensibilità dello screening

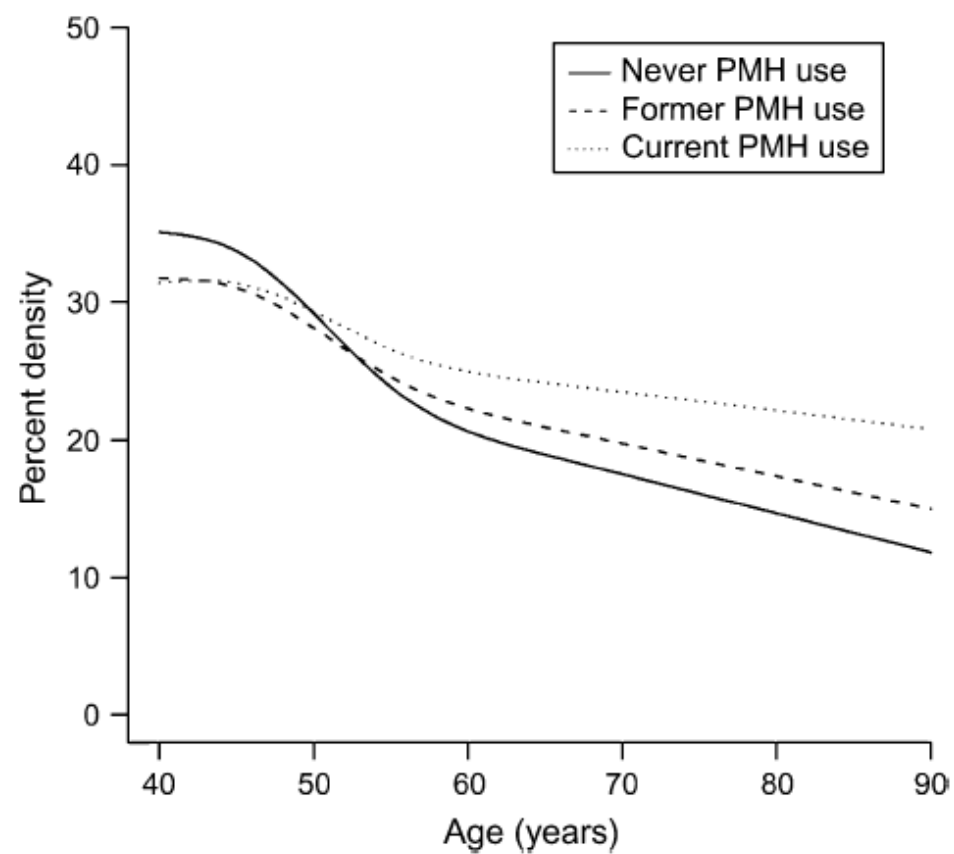
- La sensibilità della mammografia è stimata dell'80% per donne con seni adiposi e 30% in donne con seni molto densi (Odds Ratio aggiustato 6.14, 95%CI = 1.95-19.4). (Mandelson et al J Natl Cancer Inst. 2000;92(13):1081-7.)
- Norwegian cancer registry: i tumori intervallo hanno una più alta proporzione di seni densi rispetto a casi clinici non intervallo e screen-detected. (Wang Int J Cancer. 2001;94(4):594-8).
- Registro screening Danese 1991-2001: Per donne con seni medio-densi, l'Odds Ratio di avere un cancro intervallo è di 1.62 (95%CI, 1.14-2.30) (Olsen et al Br J Cancer. 2009; 100(7):1205-8)

Densità e specificità

- False-positive rates of both mammography (OR(adj) 1.67) and MRI (OR(adj) 1.21) were increased by high breast density.

Kriege M, et al. Breast Cancer Res Treat. 2006 Nov;100(1):109-19. Epub 2006 Jun 22.

Densità ed età



Kelemen et al. International J Epidemiol 2008.

In sintesi

- La densità aumenta il rischio
- La densità diminuisce la sensibilità, più spesso
cancro intervallo
- La densità diminuisce con l'età
- I casi trovati nei seni densi sono più grandi e
avanzati, ma forse meno aggressivi

Screening 40-49: densità mammografica

- La densità mammografica è un forte determinante della sensibilità
- Il seno denso è molto più frequente prima della menopausa
- Buona parte della riduzione della sensibilità della mammografia nelle giovani potrebbe essere determinata dalla densità

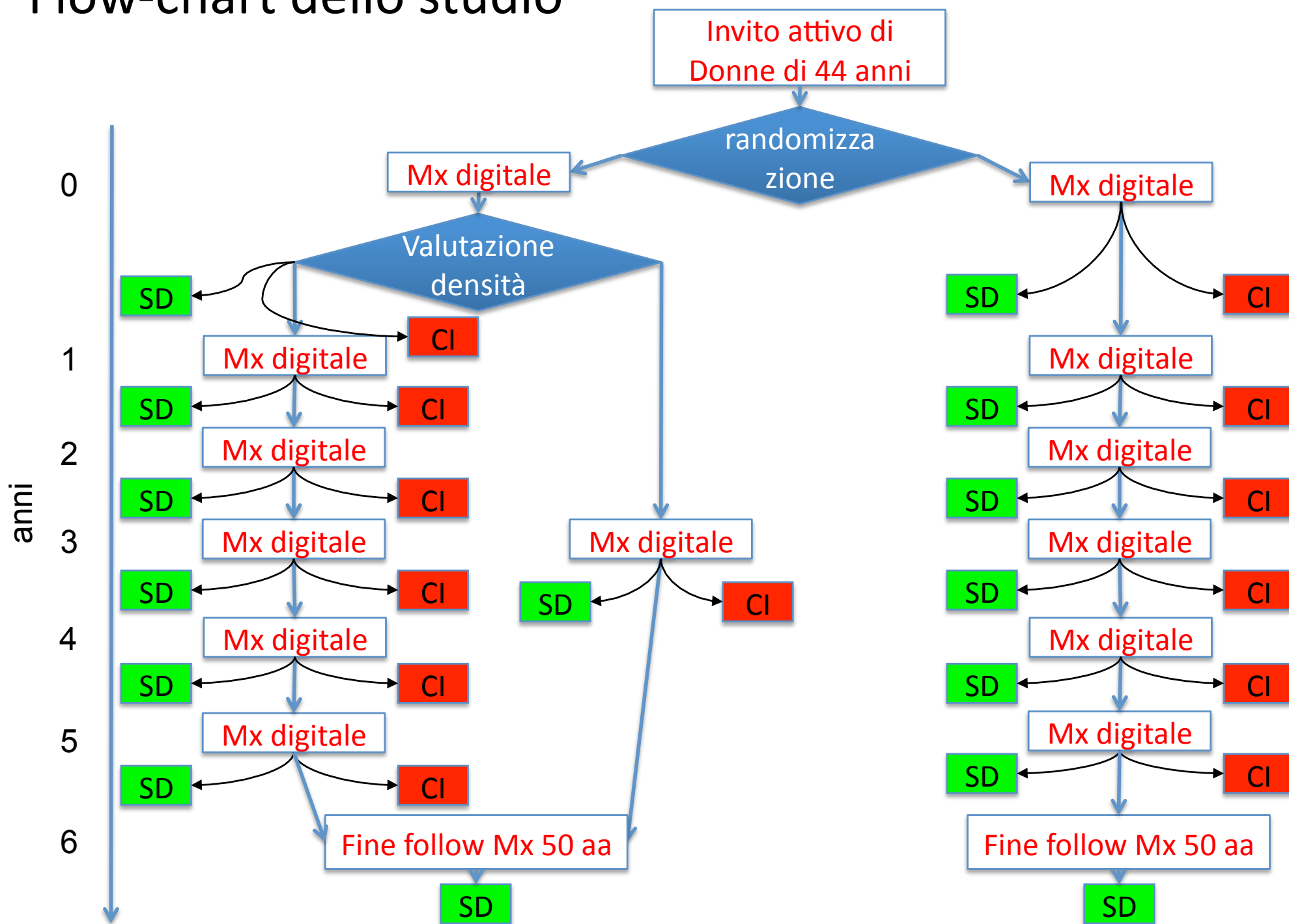
Densità e screening 40-49enni

- I vantaggi dello screening annuale (aumento di sensibilità e anticipazione diagnostica) riguardano solo le donne con seno denso
- Nelle donne con seno adiposo sensibilità e sojourn time permettono intervalli più lunghi
- Nelle donne con seno adiposo intervalli brevi producono una proporzione di falsi positivi molto alta
- Nelle donne giovani il rischio potrebbe essere sufficientemente basso da non giustificare screening

Tailored screening for breast cancer in premenopausal women. A translational, randomized, population-based trial.

- Approvato Ricerca Finalizzata 2009; ulteriori finanziamenti da Ministero tramite ASR Abruzzo, Regione Toscana
- PI Eugenio Paci
- Coordinato dall'ASP Lazio
- Centri partecipanti:
 - Toscana
 - Lazio
 - Emilia-Romagna
 - Veneto
 - Lombardia
 - ...
- Obiettivo finale randomizzare 26.500 donne per braccio e seguirle per almeno 6 anni
- Valutazione del rapporto fra Ca totali e cancri intervallo.

Flow-chart dello studio



Tailored screening for breast cancer in premenopausal women. A translational, randomized, population-based trial.

- Il braccio sperimentale ha un protocollo meno intensivo
- Trial di non inferiorità

Problemi aperti:

- Standardizzare definizioni di densità in mx digitale
- Definire la soglia di densità
- Esami aggiuntivi (ecografia?) nelle donne a seno denso?

Ampliare il reclutamento... per arrivare ad almeno 55.000 donne

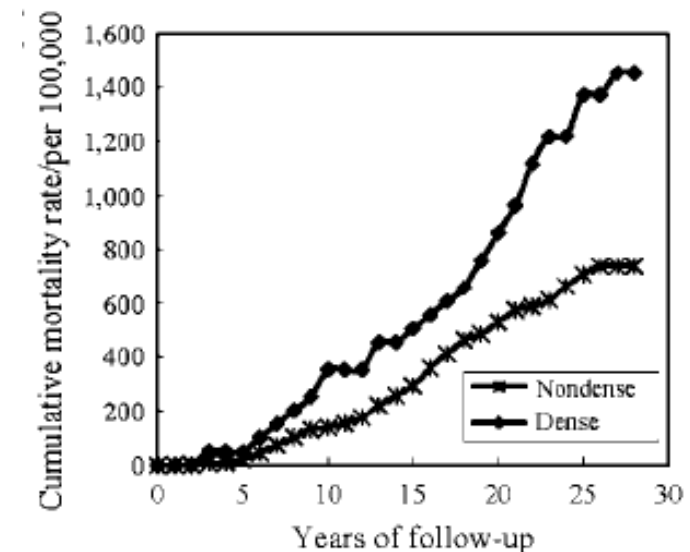
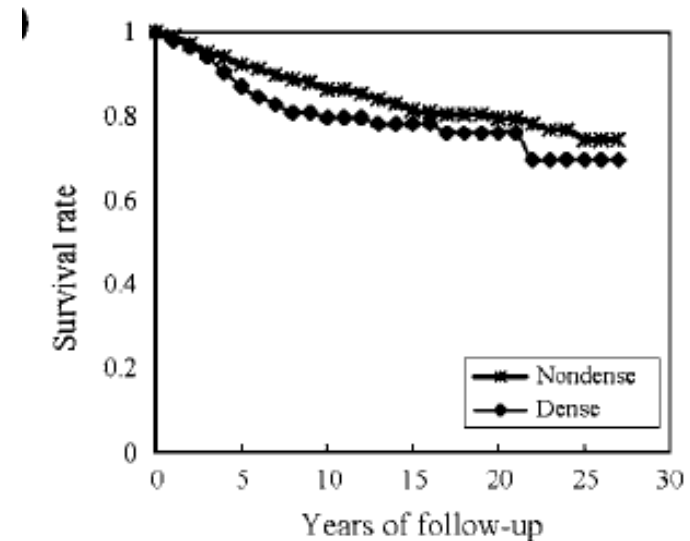
conclusioni

- La densità è un forte indicatore di rischio, ma ha notevoli problemi di precisione della misura e di riproducibilità. Quanto questo può modificarsi con la Mx digitale è oggetto di numerosi studi.
- I modelli predittivi basati su fattori di rischio e densità aggiunta ai modelli predittivi mostrano un buon adattamento, ma scarsa capacità discriminatoria se usati con un cut-off dicotomico.
- La possibilità di screening selettivo sulla base del rischio dovrebbe essere considerata come oggetto di ricerca quando si programma l'estensione alle fasce di età <50 anni

Densità e rischio di Cancro intervallo: dimensioni e aggressività

- Donne con tumori grandi (>1.0 cm) hanno maggiore probabilità di avere un seno denso rispetto alle donne con tumori piccoli (OR=2.0; 95%CI 1.2-3.4).
- Dimensioni, stato linfonodale, sono positivamente associati con la densità nei tumori screen detected.
- Grado istologico e indice mitotico sono invece negativamente associati con densità nei cancro intervallo.

Aiello et al Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(3):662-8.



Chiu et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010.

Definizione di alto, medio e rischio di base

NICE: classifica il rischio sulla base dell'incidenza cumulativa a 10 anni.

- **Near population risk:** rischio a 10aa <3% a 40-50aa rischio lifetime <17%.
- **Moderate risk:** rischio 10aa 3–8% 40-50aa, lifetime 17-30%.
- **High risk:** rischio a 10aa >8% 40-50aa, lifetime >30%. Include anche donne con $\geq 20\%$ di probabilità di essere positive per mutazioni funzionali di BRCA1, BRCA2 or TP53 in famiglia.

Alto rischio per familiarità : quali indicazioni per i programmi di screening che eseguono mammografie per donne <50

Fonte principale, modificata: NICE, UK

- La storia familiare non dovrebbe essere richiesta in sede di screening , se non in specifiche situazioni di ricerca
- La storia familiare dovrebbe essere raccolta per una prima valutazione solo su specifica richiesta della donna che riporta familiarità definita in accordo ad un protocollo regionale condiviso

E' necessario predisporre linee guida per i programmi di screening che offrono mammografie alle donne <50 anni per indirizzare il percorso diagnostico terapeutico e di monitoraggio da parte di centri regionali di riferimento.

successive valutazioni.

Il problema del rischio

Rischio di base (background):

- Ricondurre il protocollo dei programmi di screening con offerta di mammografia a quello dimostrato efficace e con effetti collaterali (FP, FN, Sovradiagnosi) contenuti per le donne in post menopausa (2 proiezioni, 2 anni)
- Non intervenire se il rischio assoluto è molto basso

Il problema del rischio

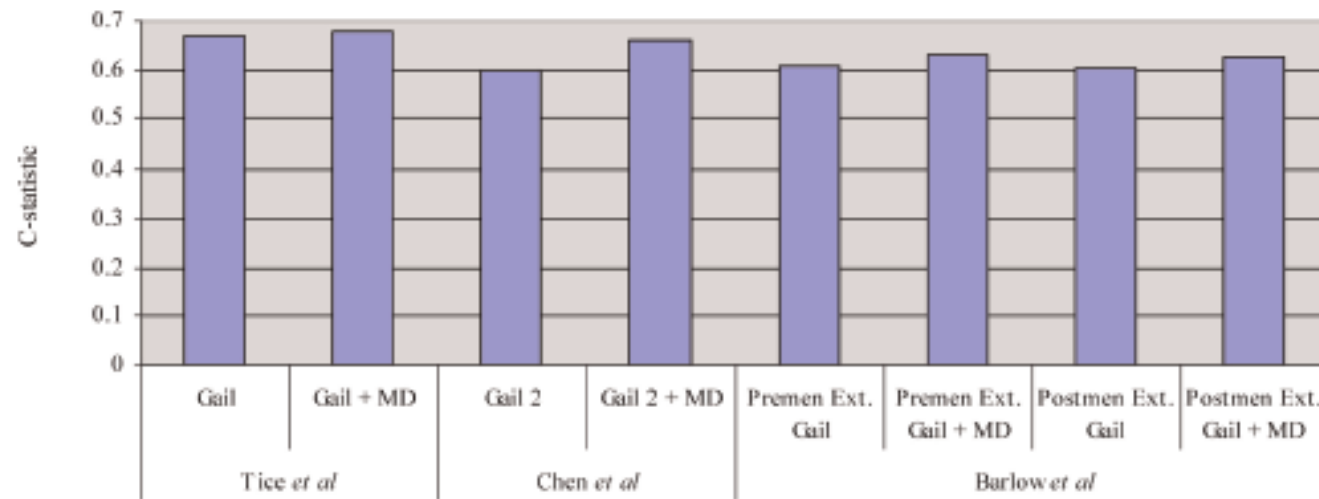
Rischio aumentato:

- Criteri per la identificazione del gruppo a rischio aumentato
- Definizione di protocolli di screening a maggiore sensibilità
- Stima della specificità, sovradiagnosi e costi

Lo studio dello screening selettivo di popolazione deve essere considerato in fase controllata e prevedere studi di popolazione con randomizzazione realizzati nel contesto di programmi di screening che abbiano adeguati livelli di qualità e coperto la popolazione nella fascia di età 50-69

Metanalisi dei modelli preventivi con o senza densità mx da :

Figure 2

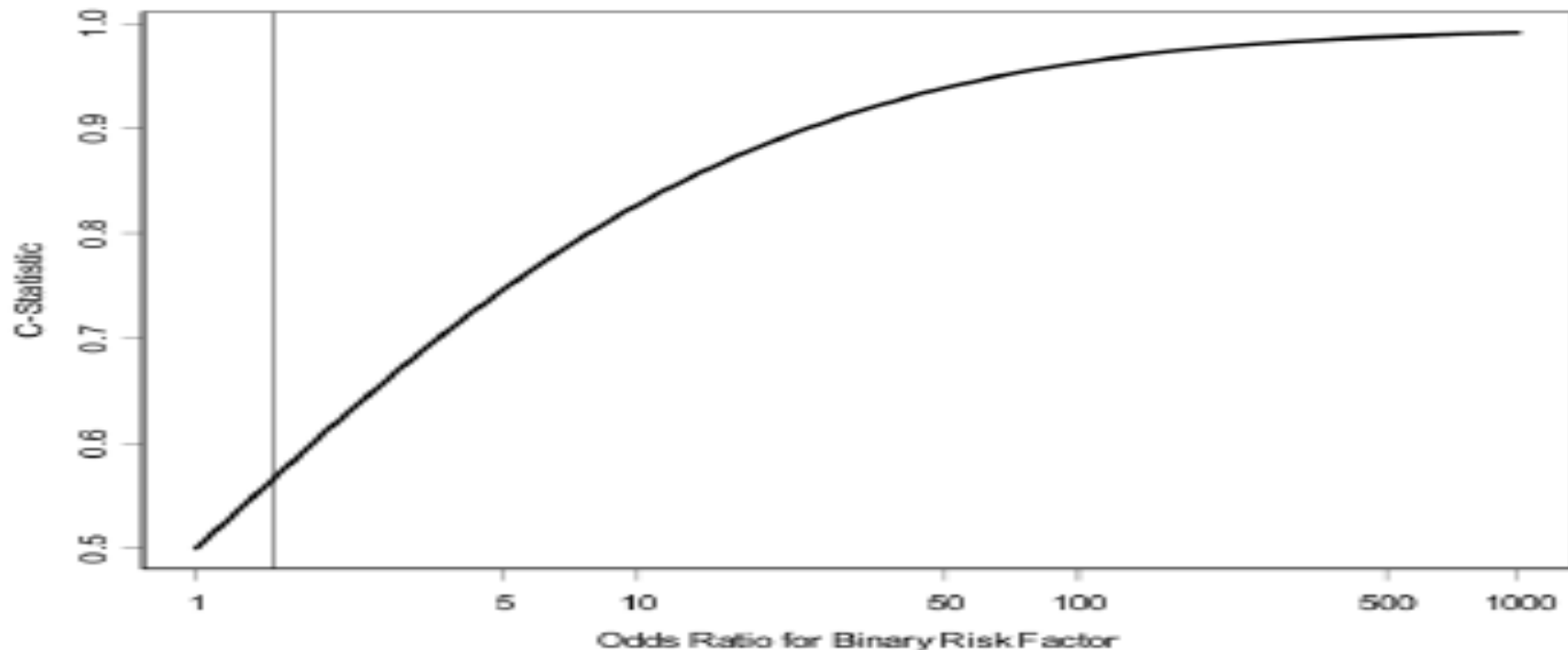


Gain in C-statistic in three breast cancer risk prediction models with the addition of mammographic density (MD). Studies refer to Tice and colleagues [47], Barlow and colleagues [48], and Chen and colleagues [49]. Gail, Gail model; Gail 2, Gail model 2; Postmen Ext., postmenopausal extended Gail model; Premen Ext., premenopausal extended Gail model.

Rapporto tra stima dell'Odd ratio e c-statistics .

Da :

Figure 1



Relationship between odds ratios (ORs) ranging from 1 to 1,000 and C-statistic for binary risk factor and outcome. Vertical line represents an OR of 1.5, which corresponds to the risk prediction possible using a Gail model risk probability of 0.0167 as a binary cut point [46].

Uso dei modelli di rischio/ e densità

Lo studio della densità mammografica come complemento ai modelli predittivi può aumentare la capacità discriminante

I centri che iniziano a usare la mammografia digitale per lo screening possono partecipare a valutazioni di metodi e comparabilità.

Future directions for improvement in risk prediction models with mammographic density

The current measurement of MD on a two-dimensional view has proven to be robust in assessing breast cancer risk. However, this assessment is not invariant to compression and projection angle. Methods are now being developed that take into account these factors and provide an estimation of the volume of the fibroglandular tissue relative to the total breast volume. These methods have been developed for digitized mammograms and work best when reliable calibration data (such as milliamperes-second and peak kilovoltage) have been collected with the mammogram [50-52]. With full-field digital

In addition, change in MD (or volumetric density) may provide improvement in risk prediction. Recent evidence illustrated that changes in BI-RADS categories within women (which coincide with substantial changes in percentage density) over an average of 3 years of follow-up were associated with risk [55]. This association was applicable only to women with average (BI-RADS of 2) or high (BI-RADS of 3) density; women with the highest density (BI-RADS of 4) remained at greatest risk of breast cancer, and their risk did not decrease with reductions in density, even when lowering their density by three categories. Thus, multiple measures of MD could also be important for predicting a woman's risk.

Fortunately, FFDM will allow for automated measures of both area and volumetric density, which could provide highly standardized measurements with appropriate calibration. However, only 15% of mammogram units in the US are FFDM [61], which speaks to the slow rate at which such MD measures may be routinely available for risk models.

Radiological and pathological findings of interval cancers in a multi-centre, randomized, controlled trial of mammographic screening in women from age 40–41 years

A.J. Evans^{a,*}, E. Kutt^b, C. Record^c, M. Waller^d, L. Bobrow^e, S. Moss^d

^aBreast Institute, Nottingham City Hospital, Nottingham, UK, ^bAvon Breast Cancer Screening Unit, Central Health Clinic, Tower Hill, Bristol, Avon, UK, ^cBreast Screening Service, Stoke Mandeville Hospital, Aylesbury, UK, ^dCancer Screening Evaluation Unit, Institute of Cancer Research, London, UK, and ^eHistopathology, Addenbrookes Hospital, Cambridge, UK

Received 4 September 2006; received in revised form 12 October 2006; accepted 24 October 2006

Table 3 Features of interval cancers by type

	True	False-negative	Occult
< 10 mm	1(1)	2(4)	6(9)
10–15 mm	8(9)	8(15)	14(21)
16–20 mm	26(30)	16(30)	10(15)
21–30 mm	23(26)	21(39)	23(35)
> 30 mm	19(22)	5(9)	9(14)
Unknown	10(12)	2(4)	4(6)
Node negative	39(45)	24(44)	35(53)
Node positive	36(41)	24(44)	24(36)
Node status unknown	12(14)	6(11)	7(11)
Vascular invasion	35(40)	23(43)	22(33)
No vascular invasion	49(56)	30(56)	40(61)
Grade 1	6(8)	6(12)	10(15)
Grade 2	26(38)	21(40)	28(43)
Grade 3	47(59)	25(48)	27(42)
Ductal Carcinoma	67(77)	37(69)	50(76)
of no specific type			
Lobular	6(7)	5(9)	3(5)
Tubular features	5(6)	7(13)	6(9)
Other	9(10)	5(9)	7(11)
DY	39(45)	24(45)	40(71)
P2	37(43)	21(40)	14(25)
P1	7(8)	2(4)	1(2)
N1	4(5)	6(11)	1(2)

Radiological findings of screen-detected cancers in a multi-centre randomized, controlled trial of mammographic screening in women from age 40 to 48 years

A.J. Evans^{a,*}, E. Kutt^b, C. Record^c, M. Waller^d, S. Moss^d

^aBreast Institute, Nottingham City Hospital, Hucknall Road, Nottingham NG5 1PB, UK,

^bAvon Breast Cancer Screening Unit, Central Health Clinic, Tower Hill, Bristol, Avon, UK,

^cBuckinghamshire Hospitals NHS Trust, Breast Screening Service, Stoke Mandeville Hospital, Mandeville Road, Aylesbury, UK, and ^dCancer Screening Evaluation Unit, Institute of Cancer Research, London, UK

Table 5 Mammographic features and background pattern of screen-detected cancers in women over the age of 50 years from other studies and the age trial^{3–6}

Feature	Frequency range in studies of over 50s (%)	Age trial data (%)
Spiculate mass	49–51	31
Deformity	5–12	21
Ill-defined mass	19–26	25
Suspicious calcification	17–26	34
Asymmetric density	1–16	4
Well-defined mass	0–3	1
DY	29	41
P2	35	41
P1	5	5
N1	33	13

The figures for deformity and spiculate mass from Reference 6 have not been included as small spiculate masses (stellate lesions) may have been included in the deformity group in this study.

Background pattern data for the over 50s is previously unpublished data from Nottingham.