

Come cambia l'epidemiologia del tumore della mammella in Italia

**I risultati del progetto IMPATTO
dei programmi di screening mammografico**

IMPACT Working Group

*Editors
Eugenio Paci, Donella Puliti*



Come cambia l'epidemiologia del tumore della mammella in Italia

**I risultati del progetto IMPATTO
dei programmi di screening mammografico**

IMPACT Working Group

Editors

Eugenio Paci, Donella Puliti



Titolo del progetto

Valutazione dell'impatto dello screening mammografico: mortalità, stadiazione e uso di chirurgia conservativa. Uno studio di popolazione

Responsabile del progetto

Eugenio Paci

ISPO – Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (ex CSPO – Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica)

Finanziamenti

Lega Italiana Lotta Tumori

– Decr. C.S. n. 477 del 16/10/2003

– Decr. C.S. n. 142 dello 02/03/2005

Ministero della Salute

– Decr. C.S. n. 134 del 26/02/2007

Agenzia Regionale di Sanità, Abruzzo

– “Valutazione degli esiti degli screening oncologici in aree italiane coperte da Registri Tumori”

Progetto di cui è responsabile Diego Serraino, IRCCS CRO Aviano

© Copyright 2011 by ISPO – Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica Firenze

Realizzazione editoriale e grafica

Pacini Editore S.p.A.

Via A. Gherardesca 1

56121 Pisa

www.pacineditore.it

info@pacineditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini – Pisa

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org

Indice

Autori	pag.	4
IMPACT Working Group	»	5
Introduzione		
A. Federici, M. Zappa	»	7
Come cambia l'epidemiologia del tumore della mammella nell'epoca dello screening mammografico. Il ruolo dei programmi di screening di popolazione e dei Registri Tumori in Italia		
E. Paci, D. Puliti	»	9

La situazione italiana del tumore della mammella: incidenza, mortalità e programmi di screening

Il tumore della mammella in Italia: una sintesi dei dati dei Registri Tumori		
C. Buzzoni, E. Crocetti, S. Ferretti	»	15
L'andamento della mortalità regionale in Italia		
R. De Angelis, D. Pierannunzio, L. Ventura	»	19
I programmi di screening in Italia		
L. Giordano, D. Giorgi	»	27
Le differenze geografiche in epoca di screening: incidenza, stadiazione e sopravvivenza		
D. Puliti	»	37

Cosa è cambiato in Italia dopo l'avvio dei programmi di screening? Una valutazione di impatto

La valutazione della riduzione di mortalità: un approccio caso-controllo		
D. Puliti	»	45
La stima della sovradiagnosi del tumore mammario		
D. Puliti	»	51
La sopravvivenza per carcinoma mammario in aree di screening		
E. Coviello, G. Miccinesi	»	57
Screening mammografico e riduzione dei tassi di mastectomie		
M. Zorzi, S. Guzzinati	»	67
L'incidenza dei tumori in stadio avanzato dopo l'introduzione dello screening		
L. Bucchi	»	73
Valutazione dei cancri d'intervallo		
L. Bucchi	»	81
Stima della sensibilità dei programmi di screening mammografico		
S. Guzzinati, M. Zorzi	»	87
Morfologia e screening: i risultati dello studio IMPATTO sullo screening dei tumori della mammella in Italia		
R. Tumino, A. Sigona	»	95
Misclassificazione della causa di morte per tumore mammario		
C.A. Goldoni	»	99

Materiale e metodi

Schede riassuntive per ogni Centro partecipante		
IMPACT Working Group	»	107
Il progetto IMPATTO: materiale e metodi		
IMPACT Working Group	»	111
Protocollo per la raccolta dati	»	113

Autori

- Lauro Bucchi, *Registro Tumori della Romagna, IRST, Forlì*
- Carlotta Buzzoni, *Banca dati AIRTUM c/o UO Epidemiologia Clinica e Descrittiva, ISPO Firenze*
- Enzo Coviello, *UO Epidemiologia e Statistica, Azienda USL BT, Barletta (BT)*
- Emanuele Crocetti, *UO Epidemiologia Clinica e Descrittiva, ISPO Firenze*
- Roberta De Angelis, *Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS), Istituto Superiore di Sanità, Roma*
- Antonio Federici, *Direzione Generale della Prevenzione, Ministero della Salute*
- Stefano Ferretti, *Registro Tumori della Provincia di Ferrara, Segretario Nazionale AIRTUM*
- Livia Giordano, *CPO Piemonte, Unità di Epidemiologia, AUO "S. Giovanni Battista", Torino*
- Daniela Giorgi, *UO Epidemiologia, Azienda USL 2 Lucca, Istituto Tumori Toscano*
- Carlo Alberto Goldoni, *Dipartimento di Sanità Pubblica, Servizio di Epidemiologia, Azienda USL di Modena*
- Stefano Guzzinati, *Registro Tumori del Veneto, Istituto Oncologico Veneto – IOV IRCCS*
- Guido Miccinesi, *UO Epidemiologia Clinica e Descrittiva, ISPO Firenze*
- Eugenio Paci, *UO Epidemiologia Clinica e Descrittiva, ISPO Firenze; Responsabile Scientifico del Progetto IMPATTO*
- Daniela Pierannunzio, *Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS), Istituto Superiore di Sanità, Roma*
- Donella Puliti, *UO Epidemiologia Clinica e Descrittiva, ISPO Firenze*
- Aurora Sigona, *Registro Tumori, ASP 7 Ragusa*
- Rosario Tumino, *Registro Tumori e Anatomia Patologica Distretto Ospedaliero 1, ASP 7 Ragusa*
- Leonardo Ventura, *UO Epidemiologia Clinica e Descrittiva, ISPO Firenze*
- Marco Zappa, *UO Epidemiologia Clinica e Descrittiva, ISPO Firenze; Direttore Osservatorio Nazionale Screening*
- Manuel Zorzi, *Registro Tumori del Veneto, Istituto Oncologico Veneto – IOV IRCCS*

IMPACT Working Group

E. Paci, D. Puliti, M. Zappa, G. Miccinesi, P. Falini, E. Crocetti, G. Manneschi, *Clinical and Descriptive Epidemiology Unit – ISPO – Cancer Prevention and Research Institute, Firenze*

Torino

N. Segnan, A. Ponti, L. Giordano, C. Senore, A. Frigerio, S. Pitarella, M.P. Mano, *CPO Piemonte, AOU San Giovanni Battista, Torino*
R. Zanetti, S. Patriarca, S. Rosso, *Registro Tumori Piemonte, CPO Piemonte, AOU San Giovanni Battista, Torino*
A. Sapino, *Università di Torino, AOU San Giovanni Battista, Torino*

Varese

S. Pisani, M.L. Gambino, L. Balconi, *Servizio Osservatorio Epidemiologico, ASL della Provincia di Varese*
P. Contiero, G. Tagliabue, L. Preto, *Divisione Registro Tumori ed Epidemiologia Ambientale, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori*

Sondrio

R. Tessandori, M.L. Annulli, S. Maspero, E. Moroni, M.E. Sanoja Gonzalez, *Osservatorio Epidemiologico, Registro Tumori ASL di Sondrio*

Trento

S. Piffer, S. Franchini, M.A. Gentilini, M. Cappelletti, L. Battisti, *Servizio Osservatorio Epidemiologico APSS Trento*
M. Pellegrini, *Senologia, Screening mammografico APSS Trento*
E. Galligioni, *UO Oncologia Medica, Ospedale S. Chiara, Trento*

Veneto

M. Zorzi, S. Baracco, C. Fedato, S. Guzzinati, A.R. Fiore, M. Baracco, A. Dal Cin, D. Monetti, A. Rosano, S. Ciatto, *Registro Tumori del Veneto, IOV IRCCS, Padova*
A. Molino, *Università di Verona, Verona*
F. Caumo, *Azienda ULSS 20, Verona*
M. Pieno, M. Bovo, *Azienda ULSS 9, Treviso*
L. Gallo, A. Stomeo, *Azienda ULSS 18, Rovigo*

Friuli Venezia Giulia

D. Serraino, L. Dal Maso, M. de Dottori, A. De Paoli, A. Zucchetto, O. Forgiarini, E. De Santis, L. Zanier, *Epidemiologia e Biostatistica, IRCCS Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN)*

Regione Emilia-Romagna

C. Naldoni, A.C. Finarelli, P. Sassoli de' Bianchi, *Screening Programme – Emilia-Romagna Region Health Department, Bologna*

Bologna

N. Collina, C. Petrucci, V. Perlangeli, *Breast specialized Cancer Registry, AUSL Bologna*
A. Pasquini, P. Baldazzi, M. Manfredi, G. Saguatti, *Breast Cancer Screening Programme, AUSL Bologna*

Ferrara

S. Ferretti, *Cancer Registry, Ferrara*
G.P. Baraldi, G. Benea, *Breast Cancer Screening Programme, AUSL Ferrara*

Modena

M. Federico, C. Cirilli, *Cancer Registry, Modena*
E. Gallo, R. Negri, *Breast Cancer Screening Programme, AUSL Modena*

Parma

V. De Lisi, P. Sgargi, M. Michiara, *Cancer Registry, Parma*
G.M. Conti, *Breast Cancer Screening Programme, AUSL Parma*

Reggio Emilia

L. Mangone, N. Borciani, *Cancer Registry, Reggio Emilia*
C.A. Mori, A. Cattani, L. Paterlini, C. Campari, *Breast Cancer Screening Programme, AUSL Reggio Emilia*

Romagna

F. Falcini, A. Ravaioli, R. Vattiato, A. Colamartini, P. Sanna, *Romagna Cancer Registry and Breast Cancer Screening Programme, Forlì*
M. Serafini, B. Vitali, P. Bravetti, *Breast Cancer Screening Programme, AUSL Ravenna*
D. Canuti, C. Fabbri, G. Monticelli, *Breast Cancer Screening Programme, AUSL Rimini*
C. Imolesi, M. Palazzi, N. Bertozzi, M. Faedi, *Breast Cancer Screening Programme, AUSL Cesena*

Perugia

F. Stracci, F. La Rosa, *Registro Tumori Umbro, Perugia*
M. Petrella, I. Fusco Moffa, *Unità di Epidemiologia ASL 2, Perugia*

Napoli

M. Fusco, *Registro Tumori Regione Campania c/o ASL NA4*
C. Maione, *Servizio Materno Infantile ASL NA4*

Catania

M. Castaing, G. Benedetto, M. Fidelbo, G. Sciacchitano, E. Vasquez, S. Cordio, S. Sciacca, *Università di Catania, Dipartimento "G.F. Ingrassia", Registro Tumori Integrato CT-ME-SR-EN*

Palermo

A. Traina, M. Zarcone, *Department of Oncology ARNAS Ascoli, Palermo*

Ragusa

R. Tumino, *Registro Tumori e Anatomia Patologica Distretto Ospedaliero 1, ASP 7 Ragusa*
A. Sigona, *Registro Tumori, ASP 7 Ragusa*
C. Iacono, G. La Perna, *Progetto Oncoibla – UO Oncologia, Distretto Ospedaliero 1, ASP 7 Ragusa*

Siracusa

A. Madeddu, M.L. Contrino, F. Tisano, *Registro Tumori Integrato CT-ME-SR, Sezione Siracusa*

Trapani

P. Candela, T. Scuderi, *Dipartimento di Prevenzione, Servizio Epidemiologia e Malattie Infettive, ASP Trapani*

Introduzione

Antonio Federici, Marco Zappa

I programmi di screening mammografico sono una realtà nel nostro Paese. Stando ai dati della più recente survey^a (condotta nel 2010 dall'Osservatorio Nazionale Screening – ONS – su mandato del Ministero della Salute in collaborazione con il Gruppo Italiano sullo Screening Mammografico – GISMa), nel corso del 2009 quasi 2.500.000 di lettere di invito allo screening mammografico sono state inviate e oltre 1.400.000 test di screening sono stati eseguiti in conseguenza di tale invito. La percentuale di donne fra i 50 e i 69 anni di età che vivono in un'area dove è attivo un programma di screening nel 2009 è oltre il 90% del territorio nazionale. Al Centro-Nord è stato raggiunto sostanzialmente il 100% mentre nel Sud e nelle Isole tale percentuale raggiunge il 77%. Questa differenza territoriale si accentua se si considera la diffusione degli inviti. Infatti, la quota della popolazione bersaglio che riceve regolarmente una lettera di invito raggiunge un valore di poco superiore al 70% come media nazionale che diventa solo il 37% se si considera il Sud e le Isole. Dunque una differenza importante che drammaticamente si accentua ulteriormente se si considera la partecipazione all'invito (61% al Nord, 53% al Centro e solo 40% al Sud).

I programmi di screening mammografico sono correntemente valutati nel nostro Paese attraverso un set di indicatori e di relativi standard¹. Ogni anno l'Osservatorio Nazionale Screening, su mandato del Ministero alla Salute, pubblica i risultati delle performance dei singoli programmi². Tali indicatori e standard derivano essenzialmente dalle linee guida europee sulla qualità dello screening mammografico³. Essi sono sostanzialmente indicatori di processo: sono in grado cioè di valutare la qualità del percorso dei programmi di screening (un programma di screening è un percorso, non un singolo esame). Gli indicatori servono a valutare l'aspetto della sensibilità del programma (ad esempio il *detection rate* per carcinoma), della specificità (ad esempio il *recall rate*), dei carichi organizzativi (ad esempio il tempo che intercorre fra esecuzione del test ed esecuzione dei test di approfondimento).

Tali indicatori non tengono però presente – se non marginalmente – la “valutazione di Impatto” ovvero la valutazione di quello che accade nell'intera popolazione (non solo in quella che aderisce all'invito) in seguito all'attivazione di un programma di screening. È questo il quesito più importante nell'ottica della sanità pubblica e costituisce elemento di grande interesse per Istituzioni, Società scientifiche, esperti e associazioni. Questo quesito assume poi un interesse specifico rispetto al dibattito scientifico in corso sullo screening per il tumore della mammella. Infatti, in tempi recenti, è stato da un lato messa in dubbio l'efficacia dello screening mammografico, dall'altro si sono enfatizzati alcuni rischi di effetti collaterali ipoteticamente legati allo screening (quali l'aumento delle mastectomie o il rischio di sovradiagnosi).

Il progetto IMPATTO, i risultati del quale sono presentati in

questa monografia, affronta questo tema e fornisce delle importanti risposte.

Innanzitutto ci preme mettere in evidenza come questo progetto sia stato possibile grazie al lavoro comune di grandi Network di operatori che operano nel campo della prevenzione oncologica: l'Associazione Italiana dei Registri Tumori e numerosi programmi di screening oncologici. Questa collaborazione ha permesso di creare una banca dati di grandi dimensioni (oltre 80.000 casi di tumori della mammella classificati sulla base della modalità di diagnosi e della storia di screening), strumento indispensabile per analizzare a fondo i quesiti sopra citati.

Lo studio IMPATTO è un grande studio osservazionale. Cerca cioè di misurare, nella realtà, quali cambiamenti sono avvenuti. Nel fare questo ha le difficoltà di ogni studio osservazionale, dove gli effetti di un intervento si mescolano agli effetti di molti altri determinanti (magari sconosciuti) e la comparazione (temporale, spaziale, di gruppi) rischia sempre di incorrere in problemi di confondimento.

L'insieme degli studi qui presentati affronta, in maniera appropriata, queste difficoltà con soluzioni metodologiche varie, interessanti e, in alcuni casi, originali.

La monografia si compone di due ampi capitoli: il primo, più descrittivo, esamina la situazione del tumore della mammella in una visione generale, evidenziando i trend temporali in termini di incidenza, mortalità, sopravvivenza e le differenze geografiche esistenti. Il secondo, più analitico, cerca di analizzare cosa sia cambiato in seguito all'attivazione dei programmi di screening in Italia, sia in termini di effetti positivi (riduzione degli stadi avanzati, riduzione degli interventi di mastectomia radicale, riduzione della mortalità causa specifica), sia negli effetti negativi (overdiagnosi).

I risultati complessivi rendono ragione del grande sforzo effettuato e pongono il nostro Paese a livello dei Paesi più avanzati in Europa nella valutazione dei programmi di screening. Una analisi dello stesso livello è in corso anche per le altre due sedi di screening oggetto di programma: la cervice e il colon retto.

Visti i risultati raggiunti concludiamo con due auspici. Il primo, che questo sforzo collaborativo vada avanti e riesca a coinvolgere anche altre aree e programmi di screening; il secondo, che IMPATTO diventi non più solo uno studio esemplare ma un intervento sistematico istituzionalizzato di monitoraggio e valutazione dei risultati dei programmi di screening sulla salute degli italiani.

Bibliografia

1. Giordano L, Giorgi D, Frigerio A, et al., editors. *Indicatori e standard per la valutazione di processo dei programmi di screening del cancro della mammella*. Epidemiol Prev 2006;30(Suppl 1):1-48.
2. Giorgi D, Giordano L, Ventura L, et al. *Mammography screening in Italy: 2008 survey. The National Centre for Screening Monitoring. Eighth Report*. Epidemiol Prev 2010;34(Suppl 4):9-25.
3. Europe Against Cancer. *European Guidelines for quality assurance in mammographic screening*. 4th Edition. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Commission 2006.

^a I dati sono disponibili sul sito ONS: www.osservatorionazionale-screening.it

Come cambia l'epidemiologia del tumore della mammella nell'epoca dello screening mammografico.

Il ruolo dei programmi di screening di popolazione e dei Registri Tumori in Italia

Eugenio Paci, Donella Puliti

Alla fine degli anni Ottanta si concludeva la stagione della sperimentazione nell'uso della mammografia come test per la diagnosi precoce del carcinoma mammario e giungevano a conclusione i trial clinici controllati che erano stati avviati negli anni Sessanta (il primo negli Stati Uniti nel 1969: lo studio HIP), per arrivare alla pubblicazione dei principali risultati già alla fine degli anni Ottanta¹.

Negli ultimi anni di quel decennio, nei principali paesi Europei si tennero Consensus di valutazione e furono costituite commissioni (in Inghilterra la Commissione Forrest) che si impegnarono non solo nella interpretazione dei risultati, confermando l'efficacia nella riduzione di mortalità documentata nella analisi dei diversi trial e negli studi caso-controllo, ma avviando nello stesso tempo il disegno delle modalità di valutazione dei programmi di screening organizzati.

L'Unione Europea, nell'ambito del programma "Europa contro il Cancro" costituì, all'inizio degli anni Novanta, un gruppo di Progetti Pilota a cui parteciparono centri di eccellenza europei che si avviavano alla realizzazione dei programmi di screening organizzato di popolazione.

Si apriva una nuova stagione della sanità pubblica in Europa che avrebbe pervaso profondamente il modo di realizzare, nelle comunità, gli screening oncologici e soprattutto avrebbe definitivamente avviato una stretta collaborazione tra i diversi protagonisti di un programma di screening, i clinici, soprattutto i radiologi ma anche i chirurghi e gli anatomo-patologi e le professioni organizzative e epidemiologiche impegnate nella valutazione e implementazione dei programmi².

Fin dall'inizio, specialmente in Inghilterra, larga attenzione fu data alla comunicazione e alla necessità di rafforzare il rapporto tra il servizio e le donne cui si rivolgeva l'invito a partecipare al programma di screening organizzato, attraverso una adeguata informazione sugli aspetti positivi e i possibili effetti negativi dei programmi di screening.

Nel Nord Europa, come in Inghilterra, ci si mosse senza esitazione nel coinvolgimento di tutta la popolazione nazionale. Nelle realtà dell'Europa meridionale, come l'Italia, il coinvolgimento in programmi organizzati è avvenuto per lo più dal basso, cominciando da iniziative locali; solo alla fine degli anni Novanta, a partire dalle linee guida europee fatte proprie dal Ministero della Salute Italiano, si è iniziato a promuovere l'obiettivo di una copertura nazionale con il servizio di screening organizzato autonomamente dalle Regioni.

Oggi il riconoscimento dello screening mammografico, insieme a quello della cervice uterina e del colon retto, definiti come Livelli Essenziali di Assistenza, sancisce l'obbligo per il servizio sanitario regionale di offrire, attraverso un programma di sanità pubblica, un servizio di diagnosi precoce di popolazione con livelli controllati di qualità.

I programmi di popolazione avviati in Italia hanno sempre posto al centro della loro attività la valutazione di performance, con la raccolta di indicatori che ogni anno sono stati oggetto di riflessione e studio da parte degli operatori e pubblicati dall'Osservatorio Nazionale Screening (www.osservatorionazionalecreening.it). Ugualmente presente agli operatori, e forse una delle principali ragioni del successo dello screening come programma organizzato, è stata la consapevolezza dell'obiettivo del programma sia per la singola donna, sia per la popolazione.

La riduzione della mortalità per causa doveva essere documentabile e valutata, così come il peso del beneficio in confronto ai possibili e noti effetti negativi dello screening (come i falsi positivi o i cosiddetti cancri di intervallo).

Per questo, fin dall'inizio degli anni Novanta, quando si sono sviluppati in Italia, in specifico a Firenze e Torino (ambedue progetti pilota in Europa, inoltre il programma di Firenze aveva contribuito alla dimostrazione di efficacia con uno studio di impatto internazionale³), era necessario che i Registri Tumori, che registravano i casi incidenti di tumore in quelle popolazioni ormai da diversi anni, fossero coinvolti nella valutazione epidemiologica di impatto.

Gradatamente, nei Registri Tumori si sono consolidate le necessarie competenze per la raccolta di dati fondamentali per la valutazione del carcinoma mammario (soprattutto la raccolta degli *in situ* e dello stadio alla diagnosi) e i registri sono divenuti partner importanti nella valutazione.

Un primo progetto, coordinato da Eva Buiatti⁴, produsse i primi dati agli inizi degli anni Novanta.

Successivamente, dapprima grazie al finanziamento della Lega Italiana Lotta contro i Tumori e poi grazie al finanziamento del progetto IMPATTO da parte del CCM – Ministero della Salute, è stato possibile costruire la grande banca dati che è alla base dei lavori che sono presentati in questa monografia e che rappresenta, per ricchezza di informazioni e qualità del dato, uno dei più importanti dataset di informazione sul tumore della mammella a livello di popolazione, disponibile in Europa.

Il progetto IMPATTO si è rivolto a tutte le realtà Italiane coperte da Registro Tumori che fossero in grado di fornire, in modo controllato per la qualità del dato, informazione su incidenza, mortalità, sopravvivenza, stadio alla diagnosi e intervento chirurgico per tutte le donne con una diagnosi di tumore della mammella.

Non coinvolge quindi solo i territori ove lo screening organizzato è attivo ma ha raccolto informazione epidemiologica sia relativamente alla popolazione prima dell'avvio del programma (pre-screening), sia ad aree che ancora non hanno potuto attivarlo. Questa informazione è preziosa in quanto, seppure limitata ad alcune aree del nostro paese, ci permette di valutare con

attenzione le differenze che esistono nei nostri territori, in particolare in termini di stadiazione e sopravvivenza oltre che di mortalità per causa. Il materiale raccolto è stato oggetto di numerosi studi e approfondimenti, di cui questa monografia riporta solo una parte, ma soprattutto è la base per ulteriori sviluppi e per una valutazione che si prolunghi nel tempo, permettendo una approfondita conoscenza di cosa cambia nell'epidemiologia del tumore della mammella.

Futuri sviluppi saranno in grado di documentare e studiare anche il cambiamento nella tipizzazione diagnostica che oggi avviene sempre di più con nuovi approcci biomolecolari nella caratterizzazione delle lesioni, ma soprattutto di estendere la possibilità di studiare il percorso diagnostico terapeutico con la valutazione degli esiti clinici dell'attività di diagnosi precoce e cura.

La diffusione dei programmi di screening organizzato è, come ben noto, uno dei temi di maggiore controversia nel mondo medico scientifico. La maggioranza dei programmi di screening in Europa aveva scelto di iniziare a spedire gli inviti rivolgendosi alle donne nella fascia di età superiore ai 50 anni di età, una questione che fu oggetto di vivaci discussioni tra mondo della sanità pubblica e mondo clinico in Italia, ma soprattutto negli Stati Uniti (Conferenza di Consenso del NCI-NIH, 1997).

Nel 2000, la pubblicazione di una revisione sistematica della Cochrane Collaboration⁵ ha rimesso in discussione i risultati degli studi clinici randomizzati fino ad allora condotti. L'esercizio fu basato sulla messa in discussione della qualità dei trial, in particolare del più importante di essi, quello delle Due Contee, che è il più numeroso e più influente studio sia per la dimensione che per la conduzione da parte di importanti ricercatori. Venivano così avvalorati, di converso, i risultati degli studi canadesi che erano stati invece oggetto di aspro dibattito critico negli anni precedenti.

Una querelle infinita, tuttora in corso, in cui, forse per la prima volta in occasione di un dibattito scientifico, si sono formati gruppi contrapposti con una difficoltà crescente di reciproca comunicazione e una difficoltà crescente di valutazione di merito che potesse portare a giudizi condivisi.

Per di più a questo divaricarsi delle posizioni è corrisposto una politica editoriale dei principali mezzi di comunicazione scientifica che hanno dato ampio spazio a questa controversia più con una ottica mediatica che di riflessione metodologica sui risultati. Si è venuta così a creare una difficoltà nella conduzione dei programmi di screening, di cui veniva messa in discussione la legittimità scientifica, con ampio spazio dato a interpretazioni basate su considerazioni assai poco frutto di confronto tecnico metodologico e che ha avuto ampio riscontro nella stampa non specialistica.

A questo si è più recentemente aggiunta, sulla base delle evidenze che nascono da screening come quello per il tumore della prostata con l'uso del PSA, la questione della sovradiagnosi, cioè della stima dell'impatto sulle persone che si sottopongono a mammografia dell'identificazione di possibili lesioni che non sarebbero state oggetto di diagnosi nel corso della vita. Un tema di crescente interesse, strettamente legato all'introduzione nella diagnostica di test con alta sensibilità e quindi con elevata probabilità di identificazione di lesioni a bassa velocità di crescita e aggressività, e rispetto al quale gli screening sono la principale, e sostanzialmente unica, sorgente di informazioni.

Il tema della sovradiagnosi è noto a chi si occupa di teoria degli screening fin dagli anni Settanta, quando ne fu dimostrata la presenza nel corso degli studi di valutazione dell'efficacia dello

screening per il tumore del polmone. Le analisi e la metodologia di studio della sovradiagnosi sono assai complesse e richiedono sofisticate modellizzazioni statistiche, come l'aggiustamento per il *lead time*. Inoltre, poiché l'anticipazione diagnostica è una caratteristica necessaria dello screening oncologico che si trasforma in eccesso di incidenza all'avvio dei programmi di screening, sono necessari lunghi periodi di osservazione per poter stimare correttamente la sovradiagnosi.

È importante notare che, ad eccezione dei programmi di Firenze e Torino che sono iniziati nei primi anni Novanta, la maggior parte dei programmi italiani non è ancora matura per una piena valutazione o per non aver assicurato un'adeguata copertura della popolazione o per un periodo di osservazione ancora insufficiente.

Larga parte delle controversie che periodicamente si sollevano in merito ai programmi di screening mammografico è basata su rivalutazioni dei trial che ormai sono conclusi da lungo tempo. Vi è invece una sempre più numerosa letteratura scientifica, pubblicata su riviste internazionali, che non arriva al largo pubblico, che inizia a valutare, a livello dei singoli paesi Europei, l'impatto dei diversi programmi di screening e cosa essi hanno aggiunto alla pratica, spontaneamente diffusa, dei test mammografici.

Il progetto IMPATTO è in Europa l'iniziativa di ricerca che più contribuisce, con pubblicazioni qualificate e rilevanti, a dare una risposta sugli esiti dei programmi di screening organizzato sia in termini di riduzione della mortalità che degli effetti collaterali. Nella monografia sono riportati i principali risultati e sono evidenziate le molte implicazioni per il miglioramento necessario della diagnosi e cura per tumore della mammella in Italia.

È un lavoro che dovrà proseguire in futuro, quando la maggior parte dei programmi Italiani sarà pienamente matura e un numero adeguato di anni di follow-up sarà in grado di offrire sempre più importanti e utili valutazioni. È inoltre ormai avviata una collaborazione nell'ambito dei paesi Europei per cui le metodologie adottate nella conduzione dei programmi saranno sempre più seguite anche in nazioni che più recentemente hanno avviato lo screening e i Registri Tumori.

Una considerazione finale riguarda il cambiamento che si sta verificando in Europa e in Italia nell'epidemiologia del tumore della mammella. È un fatto evidente come i tassi standardizzati di mortalità per tumore della mammella abbiano avuto un decremento assai importante negli ultimi 40 anni, con un punto di flessione che risale a circa il 1990. Come presenta R. De Angelis nel suo contributo in questa monografia⁶, questo dato, osservabile nella maggior parte dei paesi Europei occidentali, ha portato oggi a livelli di mortalità standardizzata inferiori ai valori osservati negli anni Settanta. Risultato che da noi è in larga parte dovuto alla diminuzione della mortalità nel Centro-Nord Italia, mentre nel Sud e nelle Isole si assiste a una stabilizzazione della crescita.

A questo dato si accompagna il generale aumento delle probabilità di sopravvivenza, anche esso differenziato per area geografica. L'attribuzione di questo andamento a uno dei fattori che hanno cambiato la diagnosi e cura del tumore della mammella (trattamento, anticipazione diagnostica, generale miglioramento dei percorsi diagnostico-terapeutici) è difficile, forse impossibile. Il dato di fondo è che l'insieme delle attività che lo sviluppo della senologia in Italia ha prodotto, sta ottenendo un risultato importante ed è necessario proseguire su questa strada.

Sicuramente, in Italia, l'impatto complessivo sulla popolazione è soprattutto dovuto all'introduzione di nuovi trattamenti (soprattutto alla fine degli anni Ottanta), allo sviluppo di un ap-

proccio di senologia clinica orientato da linee guida condivise e alla diffusione della pratica della mammografia a scopo di diagnosi precoce. La valutazione dei programmi di screening qui presentata dimostra che i programmi portano a risultati significativi nella comparazione delle donne che accettano l'invito a confronto con le non partecipanti e quelle che, negli stessi anni, non erano ancora state oggetto di invito.

L'impatto dei programmi di screening sulla mortalità nel suo complesso è in Italia solo iniziale e limitata a poche realtà Italiane ma, in base agli studi condotti finora, pensiamo che potrà essere apprezzata nei prossimi anni. Diversi dati, tra cui quelli dell'indagine PASSI-CCM, segnalano, nel frattempo, l'importante impatto dei programmi di screening nel ridurre le disuguaglianze di accesso, favorendo la partecipazione di donne che meno utilizzano spontaneamente i servizi sanitari⁷.

I risultati documentati da questa monografia confermano che l'epidemiologia del tumore della mammella sta cambiando in maniera importante e ciò avviene in larga parte per l'azione congiunta di vari fattori, tra cui la diffusione della mammografia spontanea o come programma organizzato. È importante che l'insieme dell'azione per il miglioramento della diagnosi e cura del tumore della mammella, e all'interno di questa, i programmi di screening di popolazione, prosegua e che, grazie al continuo lavoro di sorveglianza e miglioramento della qualità realizzato attraverso l'Osservatorio Nazionale Screening del Ministero della Salute, si raggiungano risultati ancora migliori, offrendo

l'insieme dei mezzi oggi disponibili alla senologia, all'intera popolazione femminile Italiana. Un compito essenziale per il nostro servizio sanitario.

Bibliografia

1. Vainio H, Bianchini F, editors. *IARC handbook of cancer prevention*. Vol. 7. *Breast cancer screening*. Lyon, France: IARC Press 2002.
2. von Karsa L, Anttila A, Ronco G, et al. *Cancer screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening – First Report*. 2008. http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/genetics/documents/cancer_screening.pdf
3. Palli D, Del Turco MR, Buiatti E, et al. *Case-control study of the efficacy of a non-randomized breast cancer screening program in Florence (Italy)*. *Int J Cancer* 1986;38:501-4.
4. Buiatti E, Barchielli A, Bartolacci S, et al. *SCREENREG Working Group. Stage-specific incidence of breast cancer before the beginning of organized screening programs in Italy*. *Cancer Causes Control* 2002;13:65-71.
5. Olsen O, Gotzsche PC. *Cochrane review on screening for breast cancer with mammography*. *Lancet* 2001;358:1340-2.
6. De Angelis R, Pierannunzio D. *L'andamento della mortalità regionale in Italia*. In questa monografia.
7. Puliti D, Miccinesi G, Manneschi G, et al. *Does an organised screening programme reduce the inequalities in breast cancer survival?* *Ann Oncol* 2011; In press.

**La situazione italiana del tumore della mammella:
incidenza, mortalità e programmi di screening**

Il tumore della mammella in Italia: una sintesi dei dati dei Registri Tumori

Carlotta Buzzoni, Emanuele Crocetti, Stefano Ferretti

Riassunto

Sono riportati i principali indicatori epidemiologici relativi al tumore della mammella ricavati dai dati di popolazione dei Registri Tumori dell'Associazione Italiana Registri Tumori^a. Il tumore della mammella femminile è la neoplasia di gran lunga più frequentemente diagnosticata, rappresentando circa il 29% di tutte le diagnosi oncologiche nelle donne. Il rischio di avere una diagnosi di tumore alla mammella nel corso della vita è pari a una donna ogni otto. Si stima che nel nostro Paese ogni anno siano diagnosticati oltre 47.000 casi. L'incidenza presenta alcune differenze tra aree geografiche con livelli maggiori nelle aree centro-settentrionali e inferiori nel Meridione. È la principale causa di mortalità oncologica e rappresenta il 17% di tutti i decessi per cancro tra le donne italiane. Il tumore della mammella mostra livelli di sopravvivenza elevati, intorno all'85% a 5 anni dalla diagnosi. Le più recenti stime AIRTUM indicano che in Italia 522.235 donne hanno avuto, nel corso della vita, una diagnosi di tumore della mammella.

Summary

We describe main epidemiological indicators regarding breast cancer, based on data from Italian Network of Cancer Registries^a. Female breast cancer is the most frequent cancer; it represents 29% of all the cancer diagnosed among women. The cumulative risk of developing a female breast cancer during all life is about a case every 8 women. In our Country, it has been estimated that every year overall 47,000 new cases are diagnosed. Incidence presents some geographical differences, with higher level in the North and Centre, lower in the South. As regard mortality, breast cancer is ranked first, with 17% of all cancer deaths among women. Breast cancer presents high survival level, about 85% five years after survival. In Italy, 522,235 are living with a previous diagnosis of breast cancer.

Introduzione

I Registri Tumori (RT) di popolazione sono strutture deputate alla misurazione e all'analisi epidemiologica della patologia oncologica in una specifica popolazione.

L'attività di registrazione dei tumori si è sviluppata in Italia a partire dagli anni '70 con una graduale e costante crescita del numero di RT e conseguentemente della popolazione interessata. I RT di popolazione generali erano 3 nei primi anni Ottanta, 12 nei primi anni Novanta, 21 nei primi anni Duemila e attualmente sono 29 generali. A questi si aggiungono 5 Registri di popolazione specializzati, per età o per tipologia tumorale (figura 1). La concentrazione dei Registri è maggiore nel Nord, in particolare nel Nord-Est, rispetto al Centro e soprattutto all'Italia Meridionale e Insulare. D'altra parte è proprio nel Sud Italia che in anni recenti si è avuto un maggior sviluppo di nuovi Registri, che ha permesso di documentare, con maggior dettaglio e miglior rappresentatività, la patologia oncologica anche in quest'area: oggi nell'Italia Meridionale sono attivi 8 Registri Tumori generali e uno di patologia¹.

I RT italiani si sono consociati nell'Associazione Italiana Registri Tumori – AIRTUM – che ne coordina le attività e che ha costituito una Banca Dati comune, informatizzata, che rappresenta la fonte informativa per attività collaborative descrittive e di ricerca sull'epidemiologia oncologica nel nostro Paese.

Attualmente i RT della rete AIRTUM interessano un'area complessiva che riguarda circa 21.000.000 di cittadini italiani pari a un terzo del totale dei residenti. Queste proporzioni variano da un'area all'altra (37% nel Nord-Ovest, 68% nel Nord-Est, 25% nel Centro e 18% al Sud)¹.

La rete AIRTUM rappresenta uno strumento fondamentale per la valutazione epidemiologica dei tumori nel nostro Paese e i dati della Banca Dati AIRTUM sono utilizzati per periodici aggior-

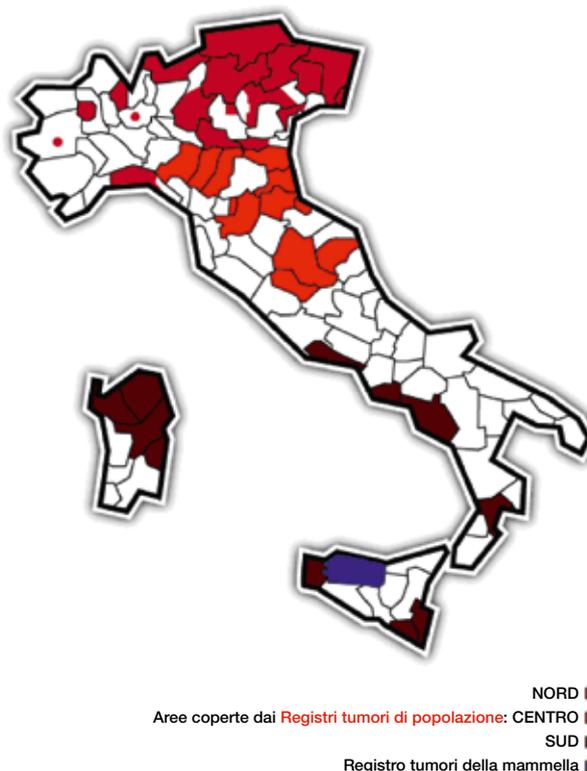


Figura 1. Aree italiane coperte da AIRTUM. Registri Tumori generali e Registri Tumori di patologia (mammella).

^a AIRTUM, www.registri-tumori.it

Tabella 1. POOL AIRTUM 2003-2005. Primi cinque tumori in termini di frequenza e percentuali sul totale dei tumori, donne.

Rango	0-44 anni	45-64 anni	65+ anni	Tutte le età
1	Mammella 36,0%	Mammella 39,8%	Mammella 22,3%	Mammella 29,0%
2	Tiroide 14,2%	Cute non melanomi 13,5%	Cute non melanomi 19,7%	Cute non melanomi 17,2%
3	Cute non melanomi 13,4%	Colon retto 10,9%	Colon retto 16,9%	Colon retto 13,8%
4	Cute melanomi 8,1%	Utero corpo 6,7%	Polmone 6,6%	Polmone 5,6%
5	Cervice uterina 4,8%	Tiroide 5,1%	Stomaco 6,3%	Utero corpo 4,8%

namenti relativi ai principali indicatori epidemiologici: incidenza, mortalità, prevalenza, sopravvivenza e trend che sono resi disponibili anche nel sito dell'Associazione (www.registri-tumori.it).

Incidenza

Con il termine di casi incidenti si indicano i casi diagnosticati in uno specifico periodo, di solito un anno.

Si stima che nel nostro Paese ogni anno siano diagnosticati oltre 47.000 casi di tumore della mammella².

Secondo i dati AIRTUM, il cancro della mammella occupa tra le donne il primo posto in termini di frequenza rappresentando il 29% di tutte le nuove diagnosi tumorali¹. Non soltanto è il tumore più frequente ma è anche il più frequente in ogni classe di età: tra le donne di età inferiore a 45 anni è il 36,0% di tutti i cancri diagnosticati, tra quelle con età compresa tra 45 e 64 anni il 39,8%, e il 22,3% tra le donne ultrasessantacinquenni (tabella 1). Nell'area AIRTUM, nel periodo 2003-2005, sono stati diagnosticati 153,6 casi di tumore della mammella ogni 100.000 donne/anno.

L'esame dei tassi di incidenza per età mostra come il tumore della mammella sia molto raro nelle prime due decadi della vita, ma già nella terza si misura in decine di casi per 100.000 donne-anno, nelle 40enni si misura nell'ordine di 100-200 casi ogni 100.000 donne-anno, nelle 50enni 200-250 casi, il picco di incidenza si osserva nelle 60enni con circa 300 casi e si mantiene stabile anche nelle età successive (figura 2)³.

In base ai tassi di incidenza età-specifici è possibile stimare il rischio cumulativo, ovvero quantificare la probabilità teorica di sviluppare un tumore della mammella nel corso della vita (da 0 a 84 anni); questo rischio teorico corrisponde a un caso di tumore della mammella nel corso della vita di otto donne¹.

L'incidenza presenta alcune differenze tra area geografiche con livelli maggiori nelle aree centro-settentrionali e inferiori nel meridione¹.

La relativa protezione delle donne residenti nell'Italia Meridionale nei confronti del tumore della mammella è presumibilmente da attribuirsi a una diversa distribuzione dei fattori di rischio che

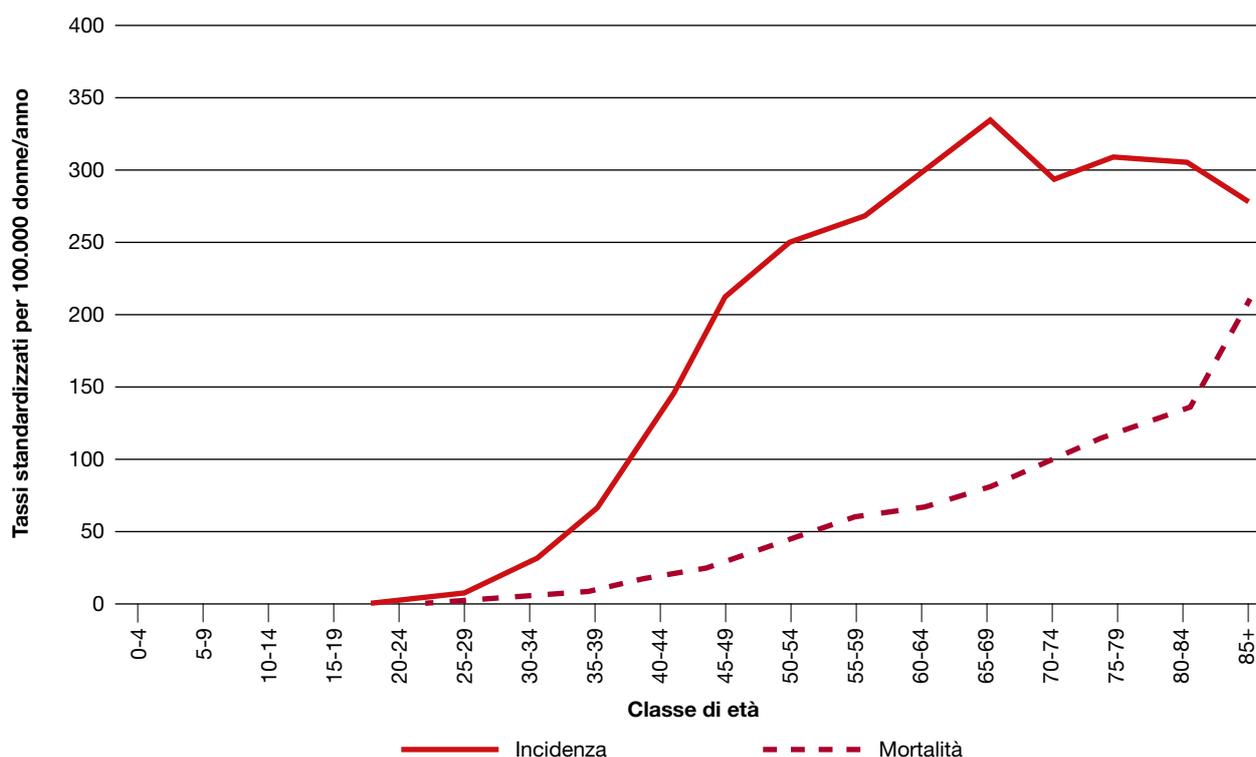


Figura 2. AIRTUM, tumore della mammella femminile, 1998-2002. Tassi di incidenza e mortalità età specifici. Da: *I tumori in Italia - Rapporto 2006. Incidenza, mortalità e stime*.

sono in gran parte – ma non solo – legati alla vita riproduttiva. La differenza, ancora più accentuata nei primi anni Ottanta, ha gradualmente teso a uniformarsi nel corso del tempo, così come si sta uniformando l'indice di fecondità: nel 1981 era di 2,04 nel meridione rispetto all'1,28 al Nord e 1,41 al Centro, ma già nel 2005 le differenze si sono notevolmente ridotte (1,32, al Sud, 1,27 al Centro e 1,32 al Nord)⁴.

Mortalità

Secondo i dati ISTAT, il tumore della mammella ha causato 11.916 decessi nell'anno 2007, il che ne fa la principale causa di mortalità oncologica con il 16,9% di tutti i decessi per cancro occorsi tra le donne italiane^b.

I dati AIRTUM indicano come il tumore della mammella sia la principale causa di morte oncologica in ogni fascia d'età rappresentando tra le donne di età inferiore a 45 anni, il 28,3% della mortalità oncologica, tra quelle con età compresa tra 45 e 64 anni il 26,1% e il 14,3% tra le donne ultrasessantacinquenni¹.

I tassi di mortalità età-specifici mostrano una crescita graduale al crescere dell'età³.

Il rischio cumulativo di morire per tumore della mammella nel corso della vita è stato quantificato nel 3% ovvero ci possiamo attendere un decesso per tumore della mammella nel corso delle vite teoriche di 33 donne¹.

Andamenti temporali

Nel corso del tempo l'epidemiologia del tumore della mammella femminile ha subito sostanziali modifiche legate in parte all'introduzione dei programmi di screening, in parte alla diffusione

di efficaci protocolli terapeutici, in parte a cambiamenti nella vita riproduttiva delle donne italiane.

L'analisi dei dati AIRTUM di incidenza 1986-2005 mostra una crescita percentuale annuale dei tassi standardizzati (APC) di incidenza nel periodo dal 1986 al 1995 con un ritmo di +1,7% annuo, con una accelerazione dal 1995 al 2000 (APC = +3,9) e una stabilizzazione nel periodo più recente. Il cambiamento del trend osservato intorno al 2000 si inserisce nel dibattito legato all'effetto dell'interruzione della terapia ormonale sostitutiva (TOS) che è avvenuto, in maniera importante e brusca almeno negli USA e in alcuni Paesi del Nord Europa proprio nei primi anni 2000 a seguito della pubblicazione dello studio WHI⁵. Una recente analisi che ha coinvolto sei RT Italiani ha cercato di chiarire il ruolo dell'interruzione della TOS rispetto a quello dello screening mammografico, fenomeni che sono occorsi negli stessi anni⁶. L'analisi dei trend 1991-2004 sia rispetto agli anni di calendario, sia agli anni di attivazione dello screening, condotta per diverse fasce d'età, sembra privilegiare, come spiegazione alla documentata flessione dell'incidenza, la diffusione dello screening mammografico rispetto alla riduzione della TOS⁶.

Da segnalare come i trend di incidenza mostrino una crescita significativa nella fascia d'età più giovane, 0-49 anni, mentre siano in riduzione nelle donne di età 50-69 anni e stabili nelle più anziane¹.

I trend per aree geografiche tendono in anni recenti a uniformarsi verso andamenti stabili¹.

Gli andamenti temporali del tumore della mammella mostrano delle notevoli differenze internazionali. Confrontando i dati italiani con quelli di altri Paesi che dispongono di network di RT (Stati Uniti d'America, Paesi Scandinavi e Regno Unito) si nota come l'incidenza sia in riduzione statisticamente significativa negli USA (APC = -2,1), in crescita nel Regno Unito (APC = +1,2), stabile dal 2002 dopo una fase di crescita signi-

^b http://www.istat.it/dati/dataset/20100129_00/

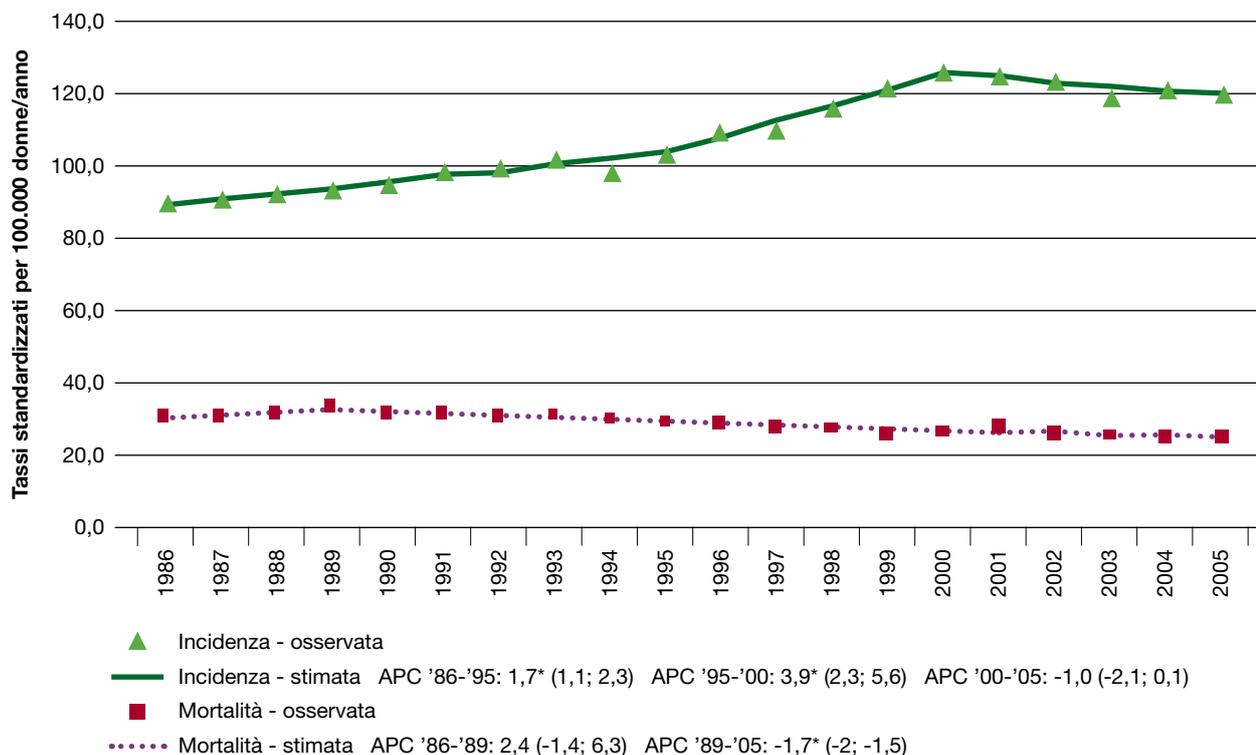


Figura 3. AIRTUM, tumore della mammella femminile. Tassi di incidenza e mortalità standardizzati sulla popolazione europea e Annual Percent Change (APC), trend di lungo periodo (1986-2005), POOL 8 registri.

ficativa nei Paesi Scandinavi, e – come già indicato – stabile in Italia ma con un punto di flessione intorno al 2000¹.

Per quanto riguarda i trend di mortalità del tumore della mammella, l'analisi del periodo 1986-2005¹ mostra una riduzione significativa (APC = -1,7) che inizia a partire dal 1989. L'introduzione di efficaci protocolli terapeutici e la diffusione dei programmi di screening hanno contribuito a questo fenomeno.

Per età la mortalità presenta un trend in riduzione statisticamente significativa nella fascia 50-69 anni e, considerando le aree geografiche, nelle donne residenti nel Nord Italia¹.

I livelli di mortalità sono omogenei fra AIRTUM, Scandinavia e USA mentre le donne del Regno Unito hanno tassi di mortalità più elevati di circa il 20% anche se il differenziale si riduce gradualmente nel tempo. La velocità della decrescita media annua dei tassi di mortalità varia dal -1,0% in Italia a -1,7% in Scandinavia a -2,1% nell'UK e USA¹.

Sopravvivenza

Il tumore della mammella mostra livelli di sopravvivenza elevati che si collocano intorno all'85% a 5 anni dalla diagnosi al netto delle altre cause di morte⁷. La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi era dal 76,3% per i casi diagnosticati negli anni 1985-1987 mentre è dell'89,1% per quelli diagnosticati nel 2000-2002⁸. Nel corso del tempo si è osservato un miglioramento della sopravvivenza in ogni fascia d'età e l'incremento maggiore è stato registrato nelle donne più giovani (20-39 anni) che a metà degli anni Ottanta avevano il valore più basso di sopravvivenza (71,7% nel 1985-87 e 87,2% nel 2000-2002). Altrettanto elevato è stato l'incremento della sopravvivenza delle donne di 50-69 anni (89,7%), in netta crescita rispetto al periodo precedente (76,4%). Il valore più elevato di sopravvivenza, che ha mostrato un incremento di 9,2 punti percentuali rispetto al periodo 1985-1987, si osserva nelle donne che rientrano nella fascia di età 40-49 (91,0%). Un incremento simile della sopravvivenza per il tumore della mammella è segnalato anche in Nord America e attribuito sia al miglioramento delle terapie sia alla partecipazione ai programmi di screening mammografico⁹.

L'anticipazione della diagnosi e una maggior applicazione dei più efficaci protocolli terapeutici sia chirurgici sia medici (con chemioterapici, terapie ormonali e farmaci a bersaglio molecolare) hanno contribuito in maniera cumulativa al miglioramento della sopravvivenza per questo tumore. I valori di sopravvivenza relativamente più bassi nelle donne più giovani rispetto alle 40-69enni, confermano come tra le forme a esordio giovanile vi siano anche forme a rapida aggressività¹⁰.

Come indicato la sopravvivenza è aumentata costantemente nel corso del tempo, ma è presente in Italia uno svantaggio per le donne residenti nelle Regioni del Sud Italia che si mantiene tuttora⁷.

Le prospettive di sopravvivenza per le pazienti con tumore della mammella non si modificano molto con il trascorrere del tempo dalla diagnosi, a differenza di quello che accade per altri tumori per i quali le forme a prognosi peggiore portano rapidamente a morte una parte dei soggetti selezionando i casi a buona prognosi che sopravvivono e che tendono ad assumere l'attesa di vita di soggetti non affetti da tumore.

Nella mammella invece la probabilità di sopravvivere a 5 anni cresce ma solo di pochi punti percentuali nelle donne che hanno già sopravvissuto 5 anni dalla diagnosi rispetto a quelle appena diagnosticate. Il tumore della mammella ha una prognosi buona

ma mostra una extra-mortalità, rispetto alla popolazione generale, che si riduce lentamente nel corso del tempo¹⁰.

Prevalenza

Con il termine di prevalenza si indicano i casi di neoplasia presenti in una popolazione indipendentemente dal momento in cui questi sono stati diagnosticati.

Le più recenti stime AIRTUM indicano che in Italia 522.235 donne hanno avuto, nel corso della vita, una diagnosi di tumore della mammella. Ciò significa che ci sono 1.869 donne con una precedente storia di tumore della mammella ogni 100.000 donne residenti. Quasi due terzi di queste donne (1.195/100.000) hanno avuto una diagnosi tumore nei 5 anni precedenti⁹.

L'andamento per età della prevalenza del tumore della mammella segue quello dell'incidenza con una crescita legata all'età: la prevalenza è contenuta sotto i 45 anni (164/100.000) e diventa massima per le donne sopra i 74 anni (4.984/100.000).

La variabilità geografica nella prevalenza del tumore della mammella mostra un gradiente decrescente dal Nord al Sud molto evidente; infatti, si passa da valori di 2.331 ogni 100.000 nel Nord-Ovest (dove è particolarmente elevato il valore della città di Milano), a valori intorno a 2.052 nel Nord-Est, a 1.795 nel Centro. Particolarmente basso è il valore stimato al Sud, pari a 1.151/100.000⁹.

Le eterogeneità geografiche relative ai tassi di prevalenza dei tumori della mammella dipendono dalle differenze esistenti (nel gradiente Nord-Sud) sia nei tassi d'incidenza che in quelli della sopravvivenza. Infatti, l'incidenza è attualmente di circa il 30% inferiore al Sud rispetto al Nord. La sopravvivenza relativa a 5 anni è pari a 82% al Nord, 85% al Centro e 77% al Sud.

Bibliografia

1. AIRTUM Working Group. *I tumori in Italia - Rapporto 2009. I trend dei tumori negli anni duemila (1998-2005)*. Epidemiol Prev 2009;33(Suppl 1):1-168.
2. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. *Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008*. Eur J Cancer 2010;46:765-81.
3. AIRT Working Group. *I tumori in Italia - Rapporto 2006. Incidenza, mortalità e stime*. Epidemiol Prev 2006;30(Suppl 2):8-10, 12-28, 30-101 *passim*.
4. Istat. *100 statistiche per il Paese. Indicatori per conoscere e valutare*. Istat 2008.
5. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al.; Writing group for the Women Health Initiative investigators. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial*. JAMA 2002;288:321-33.
6. Crocetti E, Buzzoni C, Falcini F, et al. *Disentangling the roles of mammographic screening and HRT in recent breast cancer incidence trends in Italy by analyses based on calendar time and time since screening activation*. Breast J 2010;16:350-5.
7. AIRTUM Working Group. *I tumori in Italia - Rapporto 2007. Sopravvivenza*. Epidemiol Prev 2007;31(Suppl 1):1-89.
8. Crocetti E; AIRTUM Working Group. *I numeri dell'AIRTUM: la sopravvivenza per il tumore della mammella femminile è migliorata in tutte le età*. Epidemiol Prev 2008;32:329.
9. AIRTUM Working Group. *I tumori in Italia - Rapporto 2010. La prevalenza dei tumori in Italia*. Epidemiol Prev 2010;34(Suppl 2):1-188.
10. Crocetti E; AIRTUM Working Group. *I numeri dell'AIRTUM: la prospettiva di sopravvivenza cambia nel tempo*. Epidemiol Prev 2008;32:136.

L'andamento della mortalità regionale in Italia

Roberta De Angelis, Daniela Pierannunzio, Leonardo Ventura

Riassunto

L'incidenza del tumore della mammella e l'implementazione dei programmi di screening mammografico (tempi di avvio e copertura di popolazione) non sono omogenei sul territorio italiano. Per valutare l'entità della variabilità geografica nella mortalità, sono stati analizzati gli andamenti temporali dal 1970 al 2007 dei tassi di mortalità per tumore della mammella per età (0-49, 50-69, ≥ 70) e area geografica in Italia. Si è applicato il metodo Joinpoint alla serie storica dei tassi standardizzati di mortalità per individuare i cambiamenti significativi dell'andamento temporale e stimare le corrispondenti variazioni percentuali annue (EAPC).

I tassi di mortalità per tumore della mammella, dopo un progressivo aumento fino al 1989 (29,8 per 100.000), cominciano a ridursi dal 1990 in modo stabile dell'1,6% l'anno, fino a raggiungere, nel 2007, valori inferiori a quelli del 1970 (23,1 per 100.000). La riduzione media annua è di -2,7% per le donne al di sotto dei 50 anni di età, di -1,85% nella fascia di età bersaglio per lo screening, e -0,76% oltre i 70 anni di età. In tutte le ripartizioni si osserva lo stesso andamento registrato a livello nazionale, ma la riduzione di mortalità è inferiore nelle regioni del Meridione (EAPC circa -1%) rispetto a quelle centro-settentrionali (EAPC variabile tra -2 e -1,7%). Tale divario geografico aumenta al crescere dell'età ed è massimo nella popolazione più anziana, per la quale i tassi di mortalità nel Meridione sono stabili o si riducono in misura molto minore rispetto al resto d'Italia. Il risultato di queste tendenze temporali è che il gradiente Nord-Sud nei tassi di mortalità per tumore della mammella (da 35 a 24 per 100.000 nel 1990) si sta gradualmente annullando (da 26 a 21 per 100.000 nel 2007) e si avvia a una probabile prossima inversione.

Questi risultati sono compatibili con i dati sul ricorso della popolazione femminile alla mammografia come strumento di diagnosi precoce, che documentano una minore diffusione nelle regioni del Sud rispetto al resto del territorio.

Summary

Breast cancer incidence rates and implementation of the screening programs (starting time and population coverage) are not homogeneous in Italy. Breast cancer mortality time trends from 1970 to 2007 in Italy by age (0-49, 50-69, 70+) and area are explored to assess the extent of their geographical variability.

A Joinpoint analysis has been achieved to identify statistically significant changes over time in standardized mortality rates by age and regional area and the estimated annual percent changes (EAPC).

Breast cancer mortality rates increased until 1989 (29.8 per 100,000) and decreased thereafter by -1.6% per year reaching 23.1 per 100,000 in 2007. After the nineties, mortality decreased annually by -2.7% for the age group 0-49 years, by -1.85% in the target age class for screening (50-69 years) and by -0.76% in the elderly (70+). This trend is common to all areas, but a less marked decline is observed in Southern regions (EAPC at about -1%) than in Central and Northern Italy (EAPC ranging between -2% and -1.7%). This geographical gap increases with age, and for women aged 70 years or more mortality reduction is rather poor or even absent in Southern regions. As a result of these temporal trends the historical North to South gradient in mortality rates (from 35 to 24 per 100,000 respectively in 1990) is gradually vanishing (from 26 to 21 in 2007) or is going to be reversed in the near future.

These results are compatible with a delayed and lower diffusion of mammography test in Southern regions with respect to the rest of the country.

Introduzione

Dopo diversi decenni di continuo incremento, i dati epidemiologici mostrano, a partire dagli anni '90, una riduzione della mortalità per tumore della mammella in tutti i paesi dell'Europa Occidentale. La fase discendente è iniziata prima nei paesi del Nord Europa (già negli anni '80), successivamente (fine anni '80-primi anni '90) nell'Europa Sud-Occidentale, solo molto recentemente e parzialmente nell'Europa dell'Est¹. Il livello e l'andamento della mortalità in Italia è simile a quello dei paesi vicini, in particolare Francia e Germania.

Caratteristica peculiare dell'Italia, rispetto ad altri Paesi Europei, è la notevole variabilità geografica, in particolare tra Centro-Nord e Sud. Tra i fattori che influenzano le differenze di mortalità ci sono l'incidenza del carcinoma mammario, che è stata ed è tuttora inferiore nelle regioni del Sud rispetto al Nord², e la copertura dei programmi di screening mammografico, avviati su

base regionale in tempi diversi, che è ancora notevolmente più bassa nel Meridione rispetto alla media nazionale³.

Obiettivo di questo studio, promosso nell'ambito del Progetto IMPATTO, è studiare gli andamenti temporali della mortalità per carcinoma mammario in Italia per età e area geografica e di metterli in relazione con le modificazioni intervenute nei trattamenti e con le informazioni disponibili sul ricorso alla mammografia, sia spontaneo sia all'interno di programmi di screening.

Materiali e metodi

Si sono utilizzati dati sulla popolazione e sui decessi per tumore della mammella per età, sesso, anno di calendario e regione di residenza dal 1970 al 2007 forniti dall'ISTAT.

I decessi specifici sono codificati fino al 2002 in base alla IX Revisione (codice 174) della *International Classification of Diseases* e secondo la X Revisione (codice C50) dal 2003 in poi.

Poiché le statistiche sulle cause di morte nel 2004 e 2005 non sono disponibili, i decessi specifici in questi due anni sono stati calcolati tramite interpolazione lineare a partire dai dati 2003 e 2006 per età annuale.

I tassi di mortalità standardizzati per età sono riferiti alla popolazione standard Europea e permettono comparazioni geografiche e temporali della mortalità al netto dell'invecchiamento demografico, fenomeno particolarmente influente in Italia.

Gli andamenti dei tassi di mortalità standardizzati dal 1970 al 2007 sono stati analizzati tramite il metodo Joinpoint che, attraverso una regressione log-lineare, consente di individuare la sequenza di segmenti lineari che meglio si adatta a una data serie storica⁴. Per ogni segmento viene stimato il cambiamento percentuale annuo (EAPC), ovvero la pendenza della linea corrispondente. I punti di giunzione dei segmenti, detti "nodi", rappresentano gli anni di cambiamento del trend. La scelta dei nodi non è arbitraria ma è individuata attraverso una procedura iterativa che testa la significatività statistica di più modelli con numero di nodi crescente. Nel modello finale ogni nodo rappresenta un cambiamento significativo nell'andamento della serie storica esaminata. Il livello di significatività prescelto è stato fissato al 5%.

Gli andamenti dei tassi di mortalità sono stati analizzati congiuntamente ai dati sul ricorso alla mammografia in assenza di sintomi rilevati dall'Indagine Multiscopo "Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari" (anni 1994, 1999-2000 e 2004-2005) attraverso la quale l'ISTAT raccoglie informazioni sullo stato di salute, il ricorso ai servizi sanitari e ai principali strumenti di prevenzione dei cittadini. Recentemente il campione dell'indagine è stato aumentato da 24.000 a 60.000 famiglie; tale aumento consente di ottenere stime regionali e sub-regionali utili alla programmazione sanitaria locale. In merito alla mammografia,

l'indagine rileva il numero di donne che si sono sottoposte a tale esame in assenza di sintomi o disturbi almeno una volta nella vita e le loro caratteristiche (età, residenza, titolo di studio, ecc.).

La proporzione di donne di 50-69 anni che hanno effettuato la mammografia nell'ambito dei programmi di screening è stata calcolata a partire dai dati di estensione teorica, di estensione effettiva e dal tasso di adesione corretta forniti dall'Osservatorio Nazionale Screening dal 1999 al 2008 per regione.

Risultati

Andamento complessivo in Italia

In Italia il tasso grezzo di mortalità per tumore della mammella, che partiva da un livello pari a 24,5 decessi ogni 100.000 donne nel 1970, ha subito un continuo aumento fino all'inizio degli anni '90 per poi rimanere sostanzialmente stabile, con un valore medio intorno a 38 decessi per 100.000 donne (figura 1).

A fronte dell'aumento del tasso grezzo di mortalità e del numero assoluto di decessi (da 6.730 nel 1970 a 11.880 nel 2007), il tasso di mortalità standardizzato per età raggiunge il valore massimo nel 1989 (29,8 per 100.000) ma si riduce successivamente in modo deciso e stabile, attestandosi nel 2007 su valori inferiori a quelli del 1970 (23,1 per 100.000). Il metodo Joinpoint individua un nodo proprio nel 1989, con un EAPC prima di tale anno pari a +1,06 e un EAPC successivo pari a -1,56, entrambi significativi.

Variabilità per età e ripartizione geografica

I risultati dell'analisi Joinpoint dei tassi di mortalità standardizzati stratificati per età e ripartizione sono riportati in tabella 1. Nelle tre fasce di età considerate si osserva la stessa tendenza riscontrata per il totale dei decessi: incremento o stabilità fino al

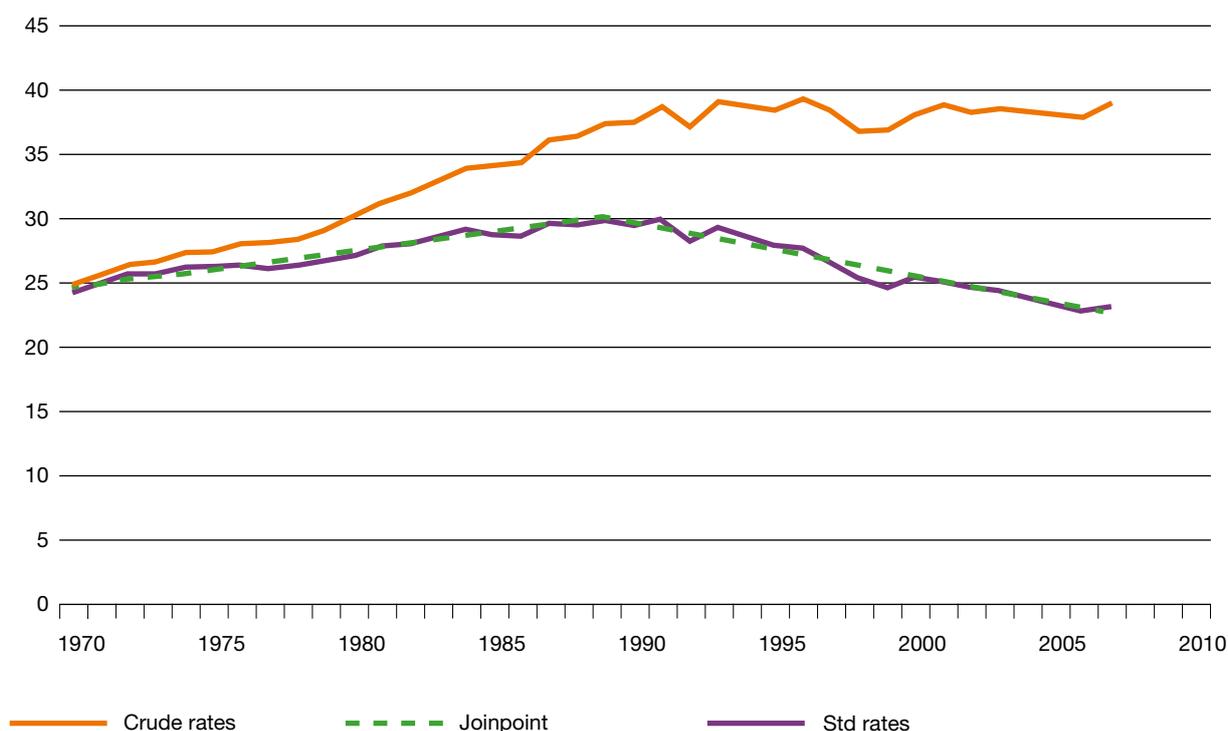


Figura 1. Andamento temporale della mortalità per tumore della mammella in Italia. Tassi di mortalità grezzi e standardizzati per 100.000 donne. Andamenti del tasso standardizzato, prima e dopo il 1989, stimati con l'analisi Joinpoint. Periodo 1970-2007. Tutte le età.

Tabella 1. Risultati dell'analisi Joinpoint applicata ai tassi di mortalità standardizzati per tumore della mammella per età e ripartizione in Italia. Anno di cambiamento dell'andamento e variazione percentuale media annua stimata (EAPC) prima e dopo tale anno. Variazione relativa del tasso di mortalità standardizzato (%) tra 1989-1991 e 2005-2007.

Area	Età	Anno di inizio della riduzione	Stima della variazione percentuale media annua (EAPC) prima e dopo l'anno di inizio riduzione (%)		Mortalità media (tasso stand per 100,000)		Variazione mortalità tra 2005-2007 e 1989-1991 (%)
			Prima	Dopo	1989-1991	2005-2007	
Nord-Ovest	Tutte	1990	0,67*	-1,95*	34,6	25,7	-25,8
Nord-Est	Tutte	1989	1,11*	-1,68*	31,0	23,8	-23,0
Centro	Tutte	1989	1,02*	-1,78*	28,2	21,4	-24,2
Sud	Tutte	1990	1,39*	-0,99*	23,9	20,5	-14,5
Isole	Tutte	1990	1,50*	-1,14*	27,0	23,0	-14,6
Italia	Tutte	1989	1,06*	-1,56*	29,6	23,1	-22,1
Nord-Ovest	0-49	1990	-0,48*	-2,85*	8,3	5,4	-35,2
Nord-Est	0-49	1988	0,04	-2,69*	7,5	5,0	-33,8
Centro	0-49	1989	0,25	-2,93*	7,7	4,6	-39,8
Sud	0-49	1993	0,05	-2,66*	7,0	5,1	-27,8
Isole	0-49	1990	0,22	-2,43*	7,4	4,9	-34,2
Italia	0-49	1990	-0,11	-2,73*	7,6	5,0	-34,4
Nord-Ovest	50-69	1990	0,77*	-2,23*	81,6	58,0	-28,9
Nord-Est	50-69	1990	1,10*	-2,02*	73,8	55,0	-25,5
Centro	50-69	1990	1,13*	-2,09*	65,7	48,7	-25,9
Sud	50-69	1990	1,51*	-1,06*	55,7	46,8	-15,9
Isole	50-69	1988	1,80*	-1,07*	64,0	54,6	-14,7
Italia	50-69	1990	1,07*	-1,85*	69,5	52,7	-24,1
Nord-Ovest	70+	1991	1,11*	-1,24*	153,7	129,9	-15,5
Nord-Est	70+	1989	1,74*	-0,79*	134,1	117,3	-12,5
Centro	70+	1987	1,38*	-0,74*	119,3	106,2	-11,0
Sud	70+	1989	2,24*	-0,06	95,8	94,0	-1,9
Isole	70+	1992	2,30*	-0,47*	108,6	107,8	-0,8
Italia	70+	1989	1,63*	-0,76*	127,1	112,9	-11,2

* Variazione statisticamente significativa ($p < 0,05$).

1989-1990 e riduzione successiva, con una modulazione per età a svantaggio delle donne più anziane. Nelle ultrasettantenni si osserva infatti l'incremento più elevato (EAPC = +1,63) e la riduzione più limitata (EAPC = -0,76). Il decremento medio annuo è circa doppio per la fascia 50-69 anni (EAPC = -1,85) e più che triplicato nelle più giovani (EAPC = -2,73). Il decremento percentuale medio annuo è superiore nelle più giovani, ma la riduzione di mortalità produce un impatto nettamente superiore in termini di numero di vite salvate nelle più anziane, in particolare nella fascia 50-69 anni, in cui i tassi specifici sono elevati e il decremento assoluto nel periodo 1989-2007 è massimo (-17 per 100.000 in Italia).

In tutte le ripartizioni del territorio italiano la mortalità per tumore della mammella comincia a ridursi tra il 1989 e il 1990 (figura 2, tabella 1). Prima di tali anni la mortalità aumentava significativamente in tutte le aree, maggiormente nel Sud (EAPC +1,50) e nelle Isole (EAPC +1,39), meno nel Centro-Nord (EAPC tra +1,11 nel Nord-Est e +0,67 nel Nord-Ovest).

Dal 1989-1990 in poi si osserva una diminuzione del tasso in tutte le aree, con un'intensità maggiore nel Centro-Nord (EAPC da -1,68 a -1,95) e minore nel Sud (EAPC -0,99) e nelle Isole (EAPC -1,14).

Il divario tra Centro-Nord e Mezzogiorno nella velocità di riduzione della mortalità aumenta con l'età: è piuttosto contenuto per le più giovani (EAPC da -2,43 nelle Isole a -2,93 al Centro), intermedio per le età 50-69 (EAPC da -2,23 nel Nord-Ovest a -1,06 al Sud) e massimo oltre i 70 anni, età in cui i livelli di mortalità non si riducono affatto o molto poco nel Sud e Isole, mentre continuano a diminuire nel resto d'Italia (EAPC da -0,74 al Centro a -1,24 nel Nord-Ovest). Il Nord-Ovest è l'area in cui si osservano in prevalenza le riduzioni maggiori e i livelli di mortalità più elevati in tutte le fasce di età.

Il risultato di queste tendenze è che la variabilità geografica che si registrava nel 1970 o nel 1990 si va progressivamente azzerando a svantaggio del Meridione, e i livelli di mortalità nel 2007 risultano molto più omogenei. Se queste tendenze si mantenesero stabili la mortalità per carcinoma mammario nelle aree del Meridione potrebbe superare i livelli del Centro-Nord nei prossimi anni. Si noti come tale inversione sia già avvenuta tra Isole e Centro (figura 2).

Diffusione della mammografia per età e ripartizione

Secondo l'Indagine Multiscopo in Italia la percentuale di donne che ricorre alla mammografia in assenza di sintomi – spontanea-

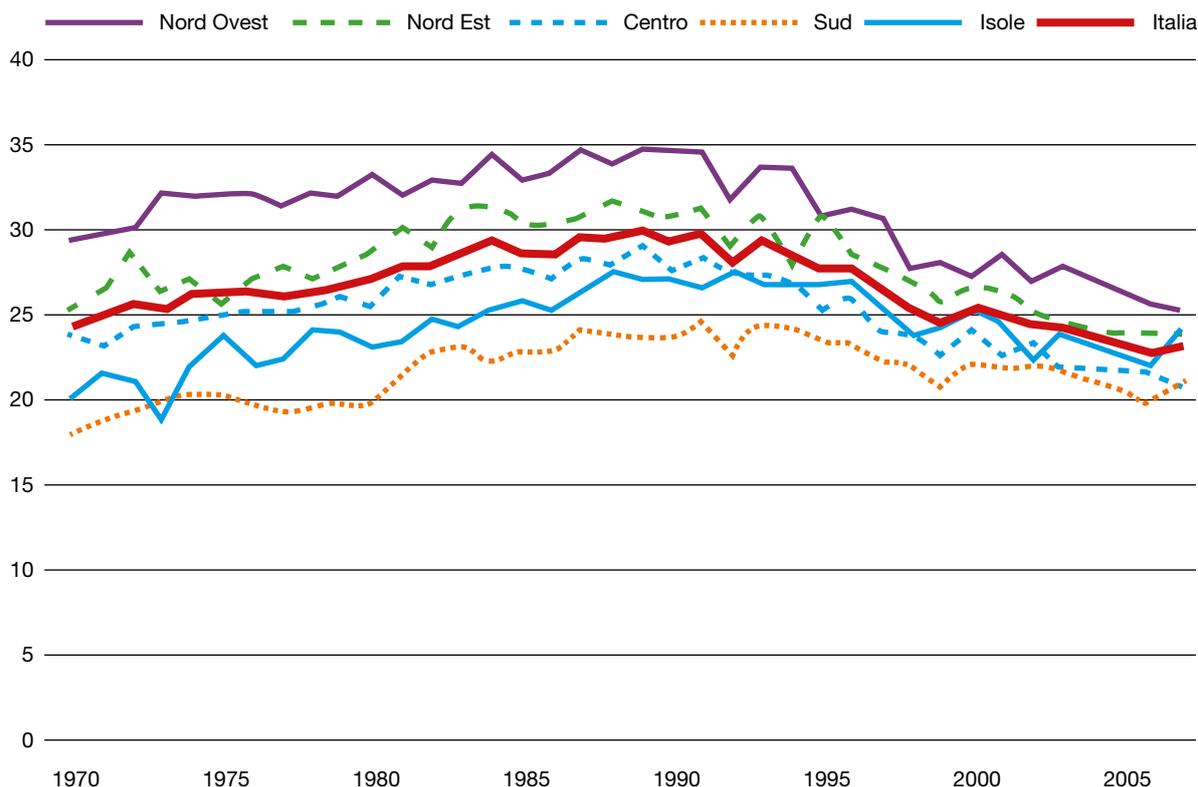


Figura 2. Andamento temporale per ripartizione geografica della mortalità per tumore della mammella in Italia. Tassi standardizzati per 100.000 donne. Periodo 1970-2007. Tutte le età.

Tabella 2. Proporzione di donne che si sottopone a mammografia in assenza di sintomi. Risultati dell'Indagine Multiscopo per ripartizione ed età. Età superiore a 40 anni.

Area	Età	Percentuale di ricorso alla mammografia in assenza di sintomi (%)			
		1994	2000	2005	Variazione 1994-2005 (%)
Nord-Ovest	40-44	41,8	42,5	46,6	11
Nord-Est	40-44	49,4	49,6	52,5	6
Centro	40-44	42,1	47	43,6	4
Sud	40-44	29,5	34,6	32,9	12
Isole	40-44	20,2	29,6	31,8	57
Italia	40-44	38,1	41,5	42,3	11
Nord-Ovest	45-54	56,1	63,1	74,1	32
Nord-Est	45-54	59,3	72,3	78,9	33
Centro	45-54	55,7	67,1	70,7	27
Sud	45-54	32,1	45,7	51,1	59
Isole	45-54	37,1	42,5	49,3	33
Italia	45-54	49,5	59,3	66,0	33
Nord-Ovest	55-64	54,6	66,4	82,3	51
Nord-Est	55-64	51,2	72,8	86,6	69
Centro	55-64	52,6	69,5	78,2	49
Sud	55-64	30,4	40,5	52,4	72
Isole	55-64	30,8	38,2	51,7	68
Italia	55-64	45,8	60	72,8	59
Nord-Ovest	65 +	26,3	35,8	53,2	102
Nord-Est	65 +	28,2	42	58,2	106
Centro	65 +	27,9	39,1	53,8	93
Sud	65 +	13,6	17,6	26,9	98
Isole	65 +	14,5	20,6	28,4	96
Italia	65 +	23,3	32,4	46,3	99

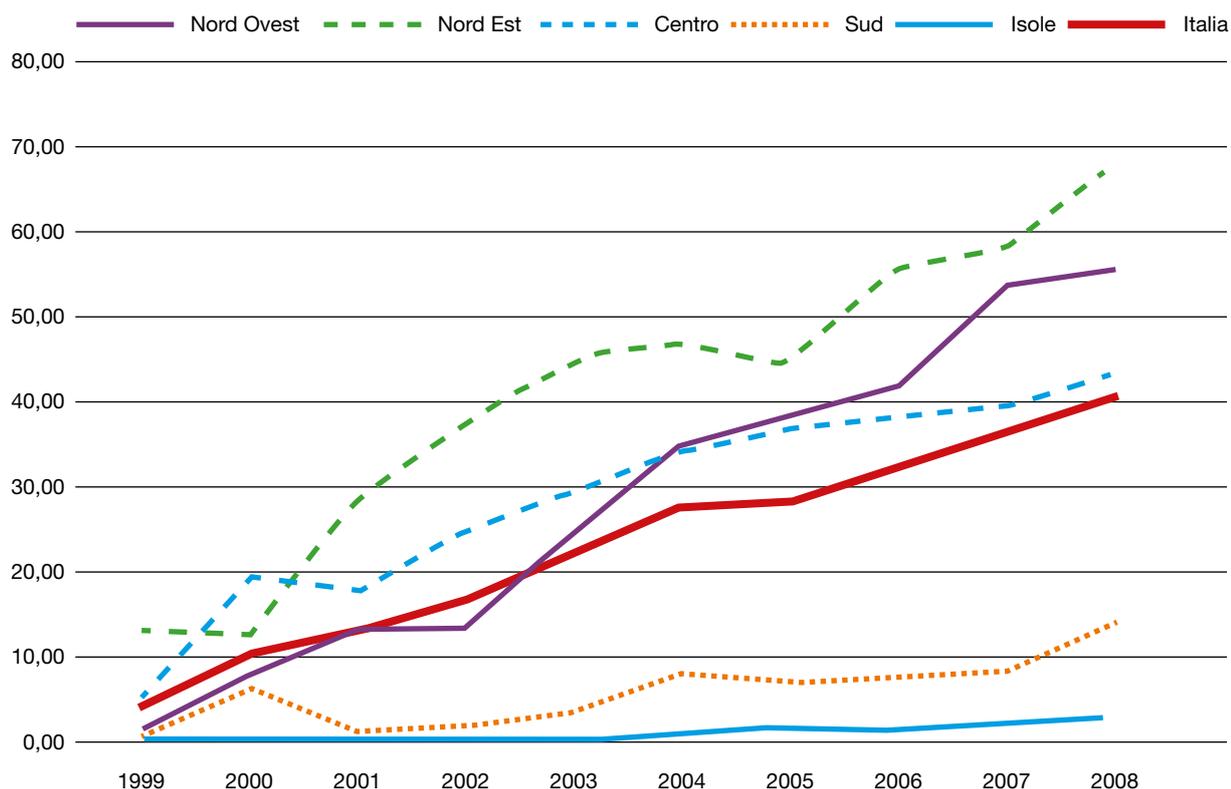


Figura 3: Sviluppo della copertura effettiva dei programmi di screening mammografico in Italia per ripartizione. Proporzione (%) di popolazione femminile di età 50-69 anni che ha effettuato mammografia nell'ambito di un programma di screening. Periodo 1999-2008. Dati dell'Osservatorio Nazionale Screening.

amente o perché invitata da un programma di screening organizzato – è sensibilmente incrementata nel tempo passando dal 37,5% nel 1994 al 56,3% nel 2005.

Le classi di età in cui maggiormente si ricorre a questo esame sono quelle a cavallo della fascia obiettivo dei programmi organizzati, ovvero 55-64 anni e 45-54 anni, con percentuali nel 2005 rispettivamente pari a 73 e 66% (tabella 2).

Tra le donne più giovani (40-44 anni) il ricorso alla mammografia è meno frequente (42% nel 2005), ma si è diffuso più precocemente (era già al 38% nel 1994). Nelle donne oltre i 65 anni di età la diffusione di questo strumento di prevenzione è stata più tardiva (solo 23% nel 1994), ma ha registrato il massimo incremento (46% nel 2005).

Il Nord-Est è l'area in cui il ricorso alla mammografia è più alto in tutte le fasce di età (da un minimo di 52% a 40-44 anni fino all'87% per le età 55-64 anni nel 2005). Seguono Nord-Ovest e Centro con livelli simili.

Sud e Isole presentano livelli di ricorso alla mammografia sempre sensibilmente minori rispetto alle altre ripartizioni in tutti i periodi e in tutte le fasce di età. In particolare, tra le donne oltre i 55 anni nel 2005 le percentuali di ricorso alla mammografia sono più che dimezzate rispetto ai valori del Nord-Est. Tra le più giovani il divario è meno accentuato, ma comunque non trascurabile, e stabile nel tempo (tabella 2).

I programmi di screening organizzato, indirizzati alla popolazione femminile di età compresa tra i 50 e i 69 anni, cominciano a diffondersi sul territorio solo dalla fine degli anni '90 e nelle aree del Centro-Nord raggiungono nel 2007 livelli di copertura effettiva superiori al 50% al Nord, mentre si attestano intorno al 40% al Centro (figura 3). Come già osservato nei dati ISTAT, il Nord-Est si caratterizza come l'area con la

maggior percentuale di popolazione raggiunta. Molto più stentato lo sviluppo della copertura nel Meridione, dove si osservano livelli di copertura inferiori al 10% fino al 2007 e dove la componente spontanea nell'utilizzo della mammografia è di gran lunga maggioritaria.

Variabilità regionale

Nella tabella 3 è riportato il dettaglio regionale degli andamenti di mortalità per tumore della mammella e della frequenza di diffusione della mammografia tra le donne oltre i 40 anni di età rilevata dalle indagini Multiscopo nel 1994 e nel 2005.

Per la quasi totalità delle regioni il modello che meglio si adatta ai dati è risultato quello a un singolo nodo. Per facilitare la lettura dei risultati si è scelto di presentare i risultati del modello a un nodo anche nei casi in cui questo non risultava essere il migliore, ovvero per la Toscana (modello ottimale a 2 nodi nel 1992 e nel 1997), le Marche (4 nodi rispettivamente nel 1975, 1978, 1996 e 2003) e il Molise (modello ottimale a 0 nodi).

L'Emilia Romagna e il Molise sono le regioni che mostrano l'anno di cambiamento più precoce (1987) seguite da Piemonte e Valle d'Aosta, Liguria, Puglia e Basilicata (1988); le regioni che mostrano invece il cambiamento più tardivo sono il Friuli Venezia Giulia e la Calabria, dove l'inversione di tendenza si evidenzia solo nel 1995. Le restanti regioni mostrano un cambiamento del trend mediamente nel periodo 1989-1990.

Tra le regioni del Nord, la Lombardia e il Trentino Alto Adige sono le regioni in cui la diminuzione dei tassi di mortalità è più veloce (EAPC: -2,13 e -2,09) e la riduzione complessiva nel periodo 1989-2007 è più elevata (-29%). Per Piemonte ed Emilia-Romagna, la riduzione inizia prima del 1990, ma si osservano velocità di riduzione (EAPC: -1,40% circa) e decrementi

Tabella 3. Risultati dell'analisi Joinpoint applicata ai tassi di mortalità standardizzati per tumore della mammella per età e regione in Italia. Anno di cambiamento dell'andamento e variazione percentuale media annua stimata (EAPC) prima e dopo tale anno. Variazione relativa del tasso di mortalità standardizzato (%) tra 1989-1991 e 2005-2007. Proporzioni di donne di età superiore a 40 anni che si sottopone a mammografia in assenza di sintomi per regione.

Area	Anno di inizio della riduzione	Stima della variazione percentuale media annua (EAPC) prima e dopo l'anno di inizio riduzione (%)		Mortalità media (tasso stand per 100.000)		Variazione mortalità tra 2005-2007 e 1989-1991 (%)	Percentuale di ricorso a mammografia in assenza sintomi 40+		Variazione 1994-2005 (%)
		Prima	Dopo	1989-1991	2005-2007		1994	2005	
Piemonte-Valle d'Aosta	1988	0,78*	-1,39*	32,4	26,4	-18,7	44	61	40
Lombardia	1990	0,69*	-2,13*	36,2	25,6	-29,4	43	65	51
Liguria	1988	0,87*	-1,80*	32,7	24,4	-25,5	40	61	54
Nord-Ovest	1990	0,67*	-1,95*	34,6	25,7	-25,8	43	64	48
Trentino Alto Adige	1991	0,77*	-2,09*	31,7	22,5	-29,1	50	70	40
Veneto	1989	1,15*	-1,84*	31,4	23,4	-25,6	40	69	71
Friuli Venezia Giulia	1995	0,51*	-2,25*	32,7	25,6	-21,7	45	63	41
Emilia Romagna	1987	1,51*	-1,42*	29,9	24,1	-19,2	47	70	48
Nord-Est	1989	1,11*	-1,68*	31,0	23,8	-23,0	44	69	55
Toscana**	1989	0,79*	-1,79*	27,7	21,7	-21,4	43	63	47
Umbria	1991	1,11*	-1,65*	25,1	19,9	-20,7	42	63	50
Marche**	1989	1,12*	-1,69*	26,3	20,4	-22,5	39	62	58
Lazio	1989	1,12*	-1,90*	30,0	21,8	-27,3	44	61	37
Centro	1989	1,02*	-1,78*	28,2	21,4	-24,2	43	62	44
Abruzzo	1991	1,31*	-1,52*	23,8	18,4	-22,8	29	50	69
Molise**	1987	1,98*	-0,94	18,7	16,9	-9,5	24	47	102
Campania	1990	1,18*	-0,57*	24,8	22,1	-10,7	24	36	51
Puglia	1988	1,71*	-1,39*	26,4	21,5	-18,7	29	40	40
Basilicata	1988	2,74*	-0,89	19,4	16,5	-15,1	21	48	127
Calabria	1995	1,23*	-1,66*	20,0	17,4	-13,3	19	36	89
Sud	1990	1,39*	-0,99*	23,9	20,5	-14,5	25	39	58
Sicilia	1991	1,18*	-1,17*	26,1	22,7	-13,2	26	37	43
Sardegna	1989	2,40*	-1,33*	29,7	24,0	-19,2	24	46	96
Isole	1990	1,50*	-1,14*	27,0	23,0	-14,6	25	39	55
ITALIA	1989	1,06*	-1,56*	29,6	23,1	-22,1	38	56	50

*Variazioni statisticamente significative ($p < 0,05$). **Risultati del modello a singolo nodo anche se non è il migliore.

complessivi più contenuti (-19%). In Friuli Venezia Giulia, al contrario, la riduzione di mortalità più tardiva è compensata da un elevato tasso di decremento annuo (EAPC: -2,25).

Le percentuali di diffusione della mammografia raggiungono i valori massimi nelle regioni del Nord, in particolare sin dal 1994 in Trentino Alto Adige ed Emilia Romagna (50 e 47%), regioni che mantengono i livelli massimi (70%) anche nel 2005 seguite dal Veneto (69%) e dalla Lombardia (65%).

Nelle regioni del Centro gli andamenti sono comparabili a quelli del Nord, con una riduzione complessiva della mortalità del 24% tra 1989 e 2007 (da -20% per l'Umbria a -27% per il Lazio). Il ricorso alla mammografia nelle regioni del Centro (39-44% nel 1994 e 61-63% nel 2005) è leggermente meno diffuso rispetto al Nord-Est ed equivalente alle percentuali del Nord-Ovest.

Sud e Isole sono l'area con la più ampia variabilità regionale. Le regioni di quest'area mostrano gli incrementi più forti regi-

strati in Italia nel periodo pre-1990 (in particolare per Basilicata, Molise e Sardegna) e le riduzioni più limitate post-1990, specialmente in Campania (EAPC: -0,57) che rappresenta il minimo assoluto.

In Abruzzo, Puglia e Sardegna si osserva l'andamento più favorevole, sia in termini di velocità di riduzione (EAPC: tra -1,3 e -1,5%), sia di riduzione complessiva nel periodo 1989-2007 (tra -19 e -23%), anche se in Sardegna il tasso di mortalità resta elevato (24 per 100.000 nel 2007). Per contro, in Campania, Sicilia e Calabria, la mortalità si è ridotta dell'11-13% nel periodo considerato e il tasso di mortalità 2007 è allineato con la media nazionale (23 per 100.000). In Calabria l'inversione del trend più tardiva (1995) è parzialmente compensata dal tasso di decremento annuo più elevato dell'area (EAPC: -1,7%). In Molise si osserva la riduzione minima (-9,5%) e i livelli di mortalità sono i più bassi.

Le percentuali di diffusione della mammografia nella popo-

lazione femminile toccano i valori minimi nelle regioni del Meridione (25% nel 1994 e 39% nel 2005), in particolare in Calabria. Questi valori erano piuttosto omogenei nel 1994, mentre si differenziano molto nel 2005. In Abruzzo, Molise, Basilicata e Sardegna si arriva a percentuali comprese tra 46 e 50%, mentre in Calabria, Campania e Sicilia si resta al 36% circa. L'Abruzzo si caratterizza per percentuali superiori alla media dell'area e più assimilabili ai valori del Centro. Nelle Isole, si evidenzia nel 2005 un divario, a favore della Sardegna, che non esisteva nel 1994.

Le riduzioni percentuali dei tassi standardizzati di mortalità per tumore della mammella riscontrate a livello regionale tra i trienni 1989-1991 e 2005-2007 sono risultate positivamente correlate alle corrispondenti percentuali regionali di ricorso alla mammografia rilevate dall'ISTAT nel 1994 e nel 2005 ($R = 0,80$ in entrambi i casi).

Discussione

Gli andamenti temporali dei tassi standardizzati di mortalità sono stati analizzati con il metodo Joinpoint per individuare, per età e area geografica specifici, l'anno di inizio della riduzione e la variazione percentuale media annua. La variazione percentuale complessiva tra i trienni 1989-1991 e 2005-2007 consente invece di confrontare gli andamenti di popolazioni diverse a parità di periodo temporale ovvero quello in cui la mortalità si riduce su base nazionale.

Gli indicatori di riduzione della mortalità sono stati messi in relazione ai dati sul ricorso alla mammografia rilevati dall'indagine Multiscopo, che sono risultati coerenti con quelli ricavati da analoghe indagini campionarie con diverso disegno⁵, e che permettono di integrare l'informazione sulla copertura mammografica desumibile dai programmi di screening organizzato³, con quella del ricorso spontaneo alla mammografia, particolarmente diffuso nel Meridione. Questi dati indicano come la mammografia fosse già diffusa su base spontanea all'inizio degli anni '90 e che la copertura di popolazione si sia successivamente espansa, in tutte le fasce di età, in particolare in quelle obiettivo dei programmi di screening i quali hanno contribuito, dal 2000 in poi, a integrare o sostituire il ricorso spontaneo alla mammografia. Il contributo dei programmi è determinante nelle regioni del Centro e del Nord, mentre appare ancora molto limitato nelle regioni del Sud dove il ricorso spontaneo resta di gran lunga predominante.

Lo studio indica che la mortalità per tumore della mammella in Italia si riduce stabilmente dal 1990 in poi in tutte le ripartizioni e in tutte le età. La riduzione in termini relativi è più forte nella fascia di età più giovane (0-49 anni), ma in termini assoluti è molto più rilevante per le ultra cinquantenni. Il tasso di riduzione annuo della mortalità è meno accentuato nel Sud e nelle Isole rispetto al Centro-Nord e tale divario aumenta al crescere dell'età, in particolare oltre i 65 anni. Di conseguenza, i livelli di mortalità per tumore della mammella tendono a omogeneizzarsi e siamo prossimi a una probabile inversione, già avvenuta in alcune regioni, del gradiente Nord-Sud.

A livello regionale si osserva una correlazione positiva tra andamenti della mortalità e livello di diffusione della mammografia nel periodo esaminato: in generale i tassi di mortalità si riducono più lentamente o più tardi nelle regioni dove il ricorso alla mammografia è meno frequente.

La sola analisi descrittiva non può spiegare le cause della ridu-

zione di mortalità e della sua variabilità geografica. La mortalità infatti, pur essendo uno degli indicatori più robusti per valutare l'efficacia delle strategie di prevenzione, è influenzata anche da altri fattori indipendenti che agiscono sull'incidenza della malattia (esposizione ai fattori di rischio) e sulla probabilità di sopravvivervi (miglioramenti clinico-terapeutici).

L'incidenza del tumore della mammella in Italia è progressivamente aumentata in tutte le regioni negli anni '80 e '90⁶. Solo più recentemente si osserva, in qualche regione del Centro-Nord, una tendenza alla stabilizzazione dei tassi standardizzati²; la dinamica dell'incidenza non può aver quindi influito sulla riduzione di mortalità, anzi semmai ne ha limitato l'entità.

Di particolare importanza in Italia, a partire dagli anni Ottanta, l'impulso partito dall'Istituto Tumori di Milano allo sviluppo di iniziative (come la FONCAM) di promozione e diffusione di linee guida in senologia che hanno facilitato nella penisola, seppure con grandi problemi, un migliore approccio alla diagnosi e cura del tumore della mammella. Nello stesso tempo, negli anni '80, vengono introdotte le terapie ormonali adiuvanti⁷ che, combinate con la chemioterapia e con i paralleli avanzamenti radioterapici e chirurgici, hanno sicuramente contribuito in modo rilevante ai miglioramenti prognostici del tumore della mammella registrati negli ultimi vent'anni.

Nello stesso periodo la mammografia ha avuto un notevole impulso e, nella prima metà degli anni '90 il ricorso spontaneo era già abbastanza diffuso nella popolazione. Difficile discriminare quanta parte del miglioramento della sopravvivenza, e della conseguente riduzione di mortalità, sia attribuibile agli avanzamenti terapeutici e quanta allo screening mammografico. I due fattori, infatti, oltre a sovrapporsi temporalmente, si potenziano a vicenda, poiché uno stadio di presentazione clinica più precoce favorisce l'efficacia delle terapie. Lo studio CISNET, applicando ai dati statunitensi differenti modelli statistici indipendenti, ha stimato che il decremento complessivo dei tassi di mortalità del tumore della mammella è attribuibile allo screening in una proporzione che varia dal 28 al 65%⁸.

Lo sviluppo a partire dal 2000 dei programmi di screening organizzato, che hanno raggiunto percentuali importanti di copertura di popolazione specialmente nelle regioni del Nord e in una parte del Centro Italia, ha un impatto iniziale sulla mortalità e dovrebbe ulteriormente sostenere l'andamento di riduzione nei prossimi anni.

Dal momento che l'incidenza è ancora inferiore nel Sud Italia rispetto al Nord², il progressivo annullamento delle differenze geografiche nei tassi di mortalità per carcinoma mammario suggerisce una prognosi peggiore per le pazienti residenti nelle regioni meridionali. Questa ipotesi trova conferma nei dati dei Registri Tumori italiani⁹ che, pur con limiti di rappresentatività, evidenziano differenze significative nella sopravvivenza a 5 anni a svantaggio delle aree del Sud.

Questi risultati sono compatibili con il quadro generale sul ricorso alla mammografia in Italia, diffusosi in ritardo e tuttora meno frequente nel Meridione rispetto al resto del paese.

In conclusione, ci troviamo in presenza di una importante riduzione della mortalità per tumore mammario in tutte le aree del nostro paese che occorre mantenere e incrementare nel prossimo futuro. L'impatto congiunto di tutte le attività di diagnostica precoce, in particolare i programmi di screening, e l'azione delle unità di senologia clinica, in crescente sviluppo negli ultimi anni, fanno ritenere possibili ulteriori importanti successi nella lotta contro questa malattia.

Bibliografia

1. Autier P, Boniol M, Vatten L, et al. *Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database*. *BMJ* 2010;341:3620-6.
2. AIRTUM Working Group. *I trend dei tumori negli anni 2000*. *Epidemiol Prev* 2009;33:1-168.
3. Giordano L, Giorgi D, Ventura L, et al. *Time trends of process and impact indicators in Italian breast cancer screening programmes – 1996-2005*. *Epidemiol Prev* 2008;32:23-36.
4. National Cancer Institute. *Joinpoint regression program*, version 3.4.2 2009, www.srab.cancer.gov/joinpoint/
5. Studio Passi. *Rapporto 2008*. <http://www.epicentro.iss.it/passi/>
6. Grande E, Inghelmann R, Francisci S, et al. *Regional estimates of breast cancer burden in Italy*. *Tumori* 2007;93:374-9.
7. Nayfield SG, Karp JE, Ford LG, et al. *Potential role of tamoxifen in prevention of breast cancer*. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1450-9.
8. Berry DA, Cronin, KA, Plevritis SK, et al. *Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer*. *N Engl J Med* 2005;353:1784-92
9. AIRTUM Working Group. *La sopravvivenza per tumore in Italia*. *Epidemiol Prev* 2007;31:1-92.

I programmi di screening in Italia

Livia Giordano, Daniela Giorgi

Riassunto

Lo screening mammografico in Italia è iniziato a partire dai primi anni '90, con una diffusione iniziale limitata ad alcune zone del Piemonte e della Toscana (< 5% delle donne tra i 50 e i 69 anni di età).

Dalla seconda metà degli anni '90 i programmi di screening sono stati attivati in ampie zone dell'Italia centrale arrivando a coinvolgere il 15% delle donne interessate. Negli stessi anni è stato costituito il Gruppo Italiano per lo Screening Mammografico (GISMa) con lo scopo di promuovere la diffusione dei programmi di screening e favorire la raccolta sistematica dei dati sulle attività dello screening. Da allora i dati sono raccolti ogni anno in forma aggregata, mediante un modulo standard idoneo alla valutazione di parametri di processo e di impatto.

A partire dal 2007 tutte le regioni italiane hanno attivato un programma di screening mammografico sul proprio territorio ma, sebbene in questo periodo l'estensione teorica raggiunga il 90%, quella effettiva è del 73%, con grandi differenze tra le diverse aree geografiche.

Nel 2008 circa 2.500.000 donne di età 50-69 anni sono state invitate a fare una mammografia di screening e più di 1.350.000 sono state esaminate. Il tasso di partecipazione medio italiano è del 55% (sostanzialmente stabile nel tempo) con grandi differenze tra Centro-Nord e Sud Italia dove i livelli di partecipazione sono al di sotto dello standard accettabile (< 50%).

I parametri diagnostici (il rapporto B/M, il tasso di identificazione, la percentuale di lesioni più piccole di un centimetro) mostrano una buona performance media con l'eccezione del tasso di richiami riferito ai primi esami e dei tempi di attesa che non rispettano gli standard di riferimento.

I risultati raggiunti, pur con alcune criticità, continuano ad essere rassicuranti per tutti i professionisti italiani coinvolti nell'attività di screening, a testimonianza del grande sforzo fatto da tutti gli operatori coinvolti.

Summary

Breast cancer screening activity begins in Italy since the early 90' and it was first restricted to certain areas of Piedmont and Tuscany, including less than 5% of the target population. From the second half of the 90' different screening programs were activated in central Italy coming to involve 15% of the women between 50 and 69 years.

Alongside, the Italian Group for Mammography Screening (GISMa) was founded in 1990 with the aim to promote the systematic data collection on the activity of the organised mammography screening programmes implemented in Italy. Since that period, data were yearly collected in an aggregated way and gathered through a standardised form to calculate process and impact parameters.

Since 2007 an organised screening activity was present in all Italian regions but though the theoretical extension was nearly 90%, the actual extension was 73%, with great differences between different areas. In 2008, almost 2,500,000 women aged 50-69 years were invited to have a screening mammogram, and over 1,350,000 were screened. The participation rate was substantially stable (around 55%) presenting a higher level of participation in Northern and Central Italy compared to Southern Italy/Islands, where attendance rates were inadequate and did not reach the acceptable standard.

Diagnostic parameters (such as the B/M ratio, the detection rate, the proportion of lesions less than 1 cm of diameter) showed a good average performance, excluding the referral rate at first screening and the waiting times that exceeded the reference standards.

Despite some criticisms, achieved results continue to be reassuring for all Italian mammography screening professionals as the consequence of the great effort made by all the screening operators.

Introduzione

Chi eravamo e chi siamo (un po' di storia)

Escludendo un'attività organizzata di screening mammografico presente in alcuni comuni rurali della provincia di Firenze agli inizi degli anni '70 (che ha contribuito anche alla valutazione di efficacia dello screening) l'attività di screening mammografico inizia in Italia a partire dai primi anni '90.

All'inizio l'attività è limitata ad alcune aree, soprattutto del Piemonte e della Toscana, e coinvolge una proporzione limitata della popolazione bersaglio (< 5%), ma a partire dalla seconda metà degli anni Novanta, la presenza di screening mammografico organizzati in Italia aumenta in modo consistente grazie all'attivazione di diversi programmi nella regione Emilia Romagna e in altre zone del Centro e arriva a interessare il 15%

delle donne italiane tra i 50 e i 69 anni. Parallelamente a questa crescita dell'attività di screening mammografico, nel 1990 nasce il GISMa (Gruppo Italiano per lo Screening Mammografico), un gruppo a carattere multidisciplinare con lo scopo di promuovere la nascita di nuovi programmi organizzati di screening per i tumori della mammella sul territorio nazionale e di discutere i protocolli adottati e i risultati ottenuti nei vari centri.

Alla fine degli anni '90 e all'inizio del secondo millennio, alcuni documenti e atti legislativi, come le linee guida della Commissione Oncologica Nazionale¹, l'inserimento dei dati di attività di screening all'interno dei LEA (Livelli Essenziali di Assistenza, 2001) e la nascita nel 2001 dell'Osservatorio Nazionale degli Screening (ONS) danno nuovi importanti impulsi alla estensione dell'attività di screening mammografico fino ad arrivare alla situazione attuale con un 90% di popolazione bersaglio coperta.

Il 2007 rappresenta l'anno in cui tutte le Regioni italiane hanno avuto almeno un programma attivo.

Caratteristiche organizzative

La totalità dei programmi di screening italiani è basata sull'invito attivo della popolazione bersaglio tramite lettera personalizzata (firmata in molti casi dal medico di famiglia della donna). Il test di primo livello utilizzato è la mammografia a doppia proiezione che viene offerto ogni due anni alle donne tra i 50 e i 69 anni. Le donne con un test sospetto vengono richiamate ad effettuare una sessione di approfondimento durante la quale si effettuano test aggiuntivi (mammografia in altre proiezioni, ecografia, agobiopsia, ecc.) a seconda del dubbio evidenziato con l'esame precedente. In alcuni programmi di screening si sta allargando la fascia di invito, includendo sia le donne al di sotto dei 50 anni (tra 45 e 49, come in Piemonte ed Emilia Romagna), sia quelle sopra i 69 (generalmente fino a 74 anni). Da un punto di vista tecnico la mammografia analogica sta lasciando il posto a quella digitale in molte realtà italiane, dove la quota di esami eseguiti con questa tecnica raggiunge nel 2008 il 38% (tabella 1). Nel 100% dei casi questi test vengono letti in doppio, da due radiologi appositamente formati e inseriti in processi di controllo della qualità del percorso di screening. Modalità organizzative e tecniche di lettura possono influire notevolmente sui risultati ottenuti e sulla qualità finale dei programmi italiani e vengono per questo motivo tenute fortemente sotto osservazione e monitorate nel tempo.

I dati

Il monitoraggio dell'attività dei programmi di screening, attra-

verso opportuni indicatori, è fondamentale per la verifica delle *performance* dei programmi stessi. I programmi istituzionali, infatti, sono caratterizzati non solo dall'offerta del relativo test di screening, ma anche dalla presenza di sistemi per il monitoraggio della qualità che avviene attraverso il controllo degli indicatori nelle varie fasi organizzative.

I dati che annualmente vengono raccolti sono strutturati in modo aggregato e vengono registrati su un questionario standard e utilizzati per calcolare centralmente gli indicatori di processo e quelli precoci di impatto che il GISMa ha adottato a livello nazionale e che sono soggetto di periodiche revisioni². L'ONS ha contribuito a dare maggiore sistematicità e formalizzazione alla raccolta dei dati annuali, supportando le survey e provvedendo alla pubblicazione, con cadenza annuale, di un rapporto con i risultati degli indicatori di processo. Inoltre, dal 2004 è stato attribuito alle Regioni un debito informativo in merito all'attività di screening nei confronti del Ministero; le informazioni pertinenti vengono raccolte tramite l'ONS in seguito alla convenzione attivata tra lo stesso e il Ministero della Salute.

I dati presentati in questo articolo derivano da queste fonti informative e rappresentano una fotografia, relativa al 2008, dell'andamento del processo clinico-diagnostico e dell'impatto che lo screening mammografico sta avendo in Italia.

È bene sottolineare come essi derivino dalla continua e preziosa collaborazione dei diversi professionisti coinvolti nelle attività di screening mammografico italiane.

Questo approccio multidisciplinare ha permesso negli anni di affrontare e, in alcuni casi, anche superare molte difficoltà e disomogeneità presenti nelle varie realtà italiane, come i diversi

Tabella 1. Anno di inizio attività di screening organizzata, anno di raggiungimento copertura teorica totale, la popolazione bersaglio biennale di donne nella fascia di età 50-69 anni, donne esaminate nel 2008 e quota % di donne esaminate con mammografia digitale per Regione.

Regione	Anno inizio	Anno di copertura totale	Pop. bersaglio ISTAT età 50-69	Donne invitate nel 2008	Donne esaminate nel 2008	Donne esaminate con mx digitale nel 2008 (%)
Valle d'Aosta	1998	1999	15806	7251	5601	100
Piemonte	1992	2001	585241	206914	129341	20
Liguria	2000	2007	226513	42374	23644	9
Lombardia	1988	2006	1223144	590238	316966	43
Trentino	2000	2001	61583	25984	19424	50
Alto Adige	2003	2004	55244	35639	18529	100
Veneto	1998	2008	595920	224814	148669	58
Friuli Venezia Giulia	2005	2006	166517	84008	51861	0
Emilia Romagna	1994	1998	544733	254205	166978	51
Toscana	1990	2000	487628	219637	141918	21
Umbria	1997	2000	113033	61665	41558	94
Marche	2000	2006	193131	71249	37501	28
Lazio	1999	2008	714642	239061	108641	7
Abruzzo	1999	-	160709	34429	17001	70
Molise	2003	2003	38343	19068	8069	0
Campania	1998	-	643228	122322	37613	27
Puglia	2007	-	488311	92259	27806	50
Basilicata	1998	1999	68770	35249	17356	50
Calabria	2005	2008	229541	63346	15784	38
Sicilia	1999	-	594205	51730	18195	0
Sardegna	2006	-	213708	27689	11941	11
ITALIA			7419950	2509131	1364396	38

livelli e tempi di implementazione, i diversi livelli di sensibilizzazione delle popolazione interessate e alcune specifiche criticità organizzative e gestionali.

L'estensione

La diffusione sul territorio italiano dell'attività di screening mammografico è stata progressiva (figura 1) come progressi-

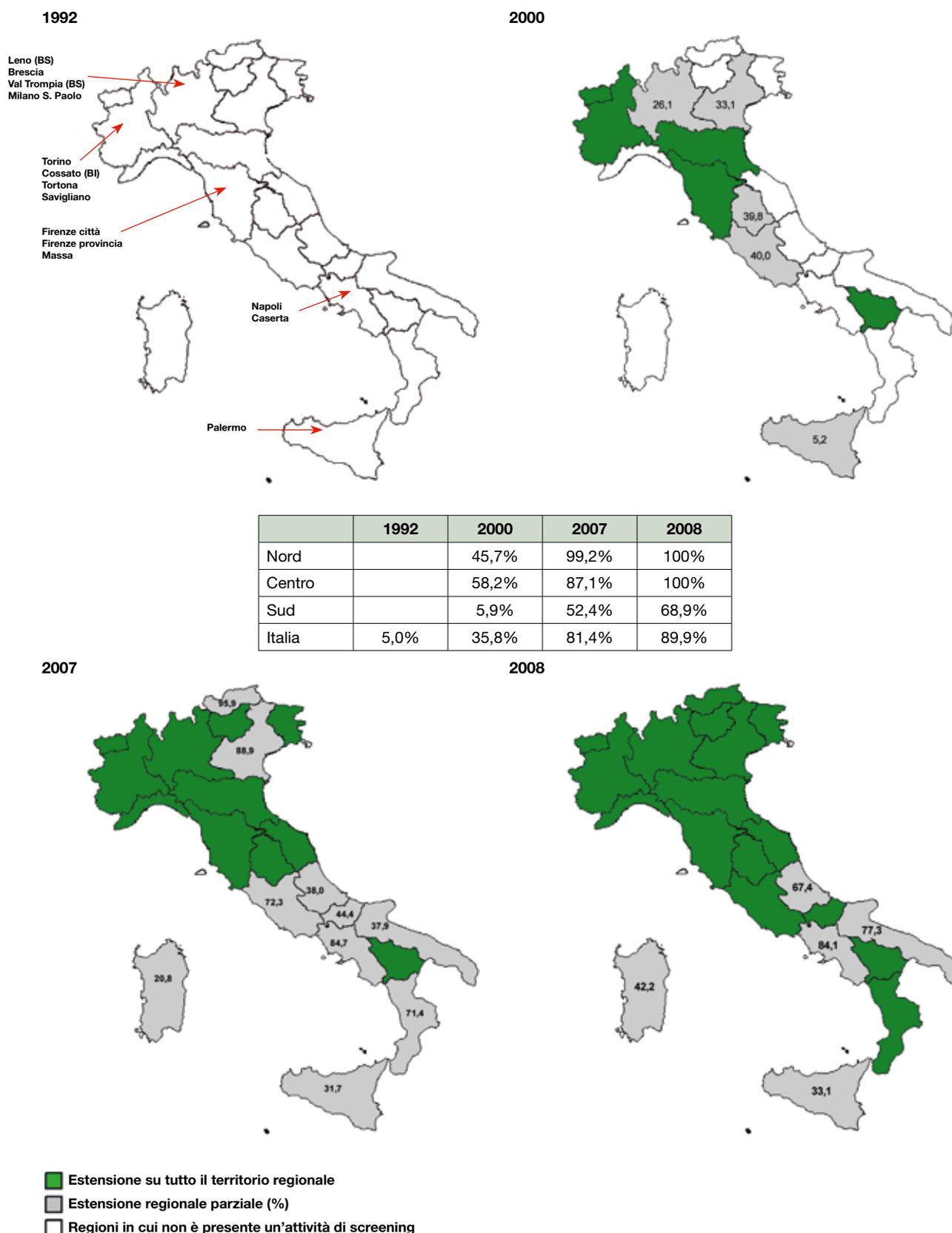


Figura 1. Distribuzione geografica dei programmi di screening mammografico in Italia – trend temporali.

vo è stato il raggiungimento dell'estensione teorica all'interno delle singole regioni (tabella 1).

Analizzando le modalità con cui l'attività di screening si è diffusa nel tempo sul territorio italiano, si può facilmente notare come alcune realtà italiane attive in un periodo, non lo siano state più nel periodo successivo. Questo è un fenomeno che si è frequentemente verificato soprattutto in passato e che spesso ha interessato realtà dove l'attività di screening era legata a singole – spesso piccole – strutture locali e dove l'implementazione dell'attività a livello più ampio (regionale) ha incontrato più difficoltà nella sua attuazione.

Pur esistendo ancora una certa disomogeneità territoriale soprattutto tra le aree del Centro-Nord e quelle del Sud Italia (che solo recentemente hanno visto una crescita dell'attività³) la progressione è stata lenta ma costante su tutto il territorio (figura 2).

Esaminando i dati del 2008, si vede come nelle due macrozone del Nord e Centro Italia siamo ormai vicini a un'estensione tra il 90 e il 100% mentre al Sud e nelle Isole tale indicatore arriva al 70% (era appena attorno al 6% nel 2000)⁴.

L'estensione effettiva, ovvero la percentuale di donne di 50-69 anni effettivamente invitate, rimane un reale problema anche esaminando i dati relativi al biennio 2007-2008 dove di fatto solo il 75% delle donne bersaglio (ovvero 4.371.699 su 7.419.950 donne italiane tra i 50 e i 69 anni) sono attivamente invitate da un programma di screening, con forti disomogeneità inter- ed infraregionali (tabella 2).

In pratica, tre donne italiane su quattro delle aventi diritto hanno potuto usufruire di questa iniziativa di salute e la loro probabilità di poter accedere a questo servizio è stata fortemente condizionata dalla loro residenza anagrafica.

La partecipazione

È noto che l'adesione delle donne all'offerta di screening è uno dei parametri fondamentali di valutazione dell'impatto e dell'efficienza del programma nel ridurre la mortalità per tumore della mammella. Classicamente si valuta l'adesione grezza, ovvero la percentuale di donne aderenti all'invito sulle donne invitate a effettuare il test. La figura 3 illustra il trend temporale dell'adesione negli ultimi anni.

Tabella 2. Estensione effettiva relativa al biennio 2007-2008 dei programmi di screening rispetto alla popolazione bersaglio, età 50-69 – programmi attivi nel 2008.

Regione	Invitate	Estensione effettiva biennale	
		%	10°-90° percentile
Valle d'Aosta	14585	92,3	
Piemonte	400516	68,6	39,0-94,6
Liguria	80776	34,4	18,1-73,8
Lombardia	1024853	92,8	82,5-112,9
Trentino	48943	80,9	
Alto Adige	n.d.	n.d.	
Veneto	428254	76,7	50,1-109,6
Friuli Venezia Giulia	155135	98,8	
Emilia Romagna	505389	96,0	90,5-105,1
NORD	2658451	82,0	50,1-106,8
Toscana	423766	86,4	70,8-95,6
Umbria	193380	89,0	77,3-105,4
Marche	141760	74,2	50,6-106,2
Lazio	283052	65,4	26,6-94,7
CENTRO	1041958	78,2	51,0-103,0
Abruzzo	60891	56,6	
Molise	19068	48,5	
Campania	209264	50,0	10,0-90,0
Puglia*	97318	25,3	
Basilicata	63957	100,0	
Calabria	79775	51,8	29,0-169,7
Sicilia	102780	49,2	
Sardegna	38237	57,2	1,9-83,1
SUD	671290	46,5	12,4-90,0
ITALIA	4371699	72,8	29,2-103,0

* Attività iniziata nel 2007.

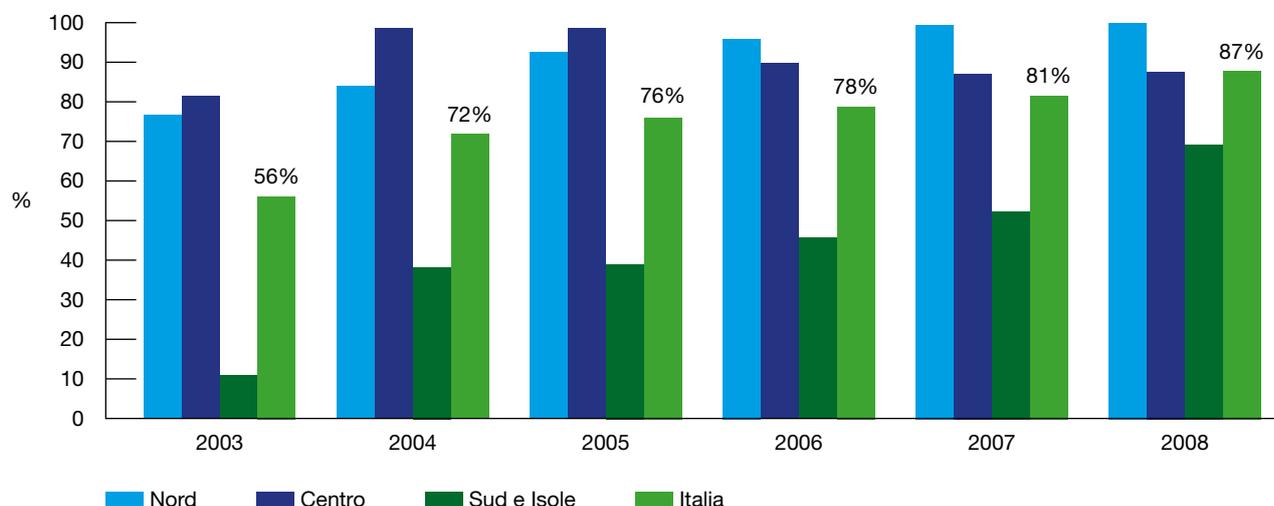


Figura 2. Proporzione delle donne italiane di 50-69 anni che risiedono in aree dove un programma di screening mammografico è attivo. Andamento temporale e per area geografica. Survey ONS.

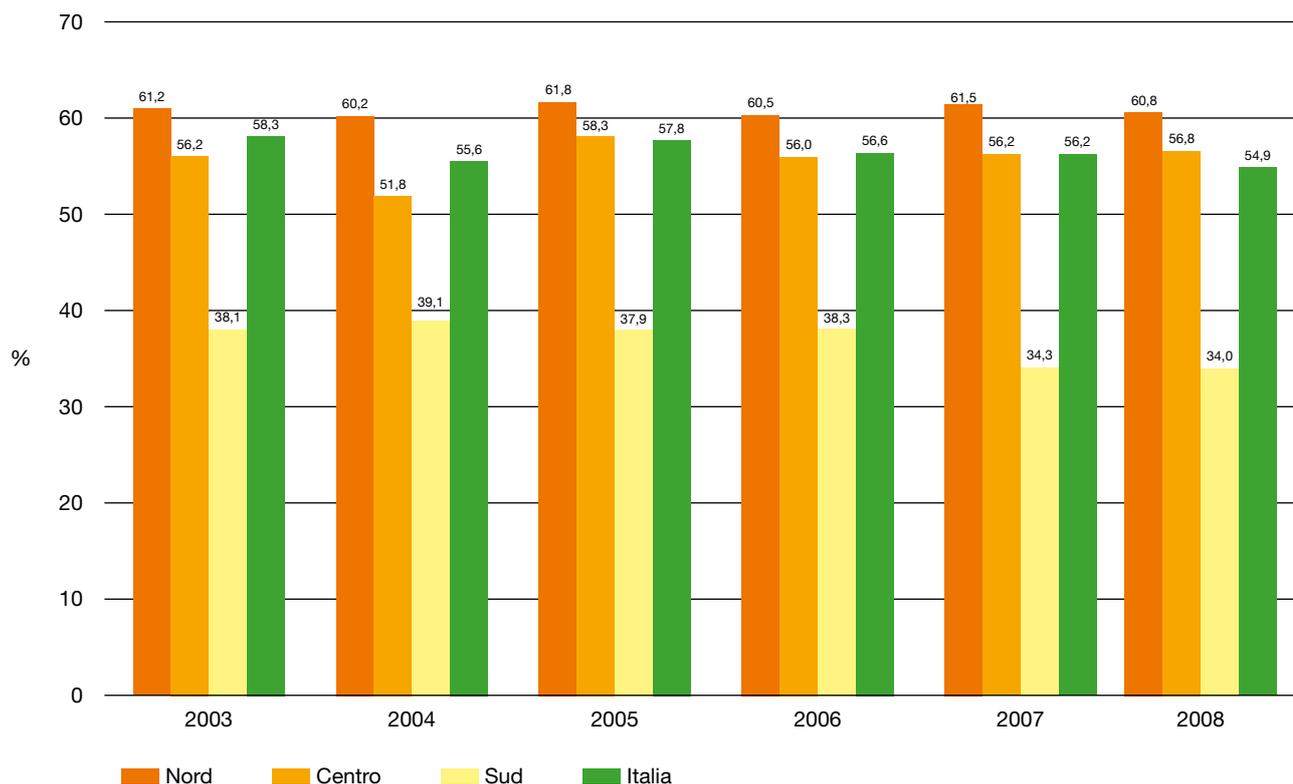


Figura 3. Partecipazione complessiva grezza: trend Nord, Centro, Sud Italia (2003-2008).

Il Centro e Nord Italia presentano un andamento costante nel tempo che si mantiene al di sopra di quella che viene considerata la soglia di accettabilità del 50%, mentre i programmi della parte meridionale del nostro territorio continuano a presentare, nel tempo, livelli di adesione inferiori rispetto al resto del territorio e al di sotto del livello minimo accettabile del parametro. I valori medi dell'adesione sono fortemente influenzati dalla variabilità che si registra tra la partecipazione nelle varie aree (regioni) che costituiscono questi macroaggregati; se si scompongono infatti le macroaree, si vede infatti che la distribuzione del 10°-90° percentile dei tassi di partecipazione rilevati nel 2008 presenta un range che va dal 30,6 al 76,2% per l'Italia nel suo complesso, dal 49,3 al 78,9% per il Nord, dal 38,7 al 75,9% per il Centro e dal 20,1 al 49,9% per il Sud.

La variabilità è anche molto accentuata all'interno delle stesse aree regionali come illustrato dalla figura 4.

La valutazione nel tempo dell'adesione cosiddetta 'corretta' (ovvero calcolata escludendo le lettere inesitate e gli esami mammografici recenti riferiti dalle donne) presenta, per le diverse classi

di età, un andamento costante nel tempo per le classi intermedie (55-59, 60-64 anni), dove si registrano anche livelli di partecipazione più alti (tabella 3). Diverso è invece l'andamento nella classe di donne più giovani dove negli ultimi periodi si è delineata un'inversione di tendenza con livelli di adesione più bassi rispetto ai periodi precedenti. Problemi nella completezza della casistica inducono cautela nell'interpretazione di questo andamento, anche se altre criticità, come la presenza di un'attività parallela di screening opportunistico, possono in parte giustificare questo fenomeno.

Indicatori diagnostici

Numerosi sono gli indicatori di valutazione delle varie fasi di un programma di screening²; qui riportiamo solo alcuni dei principali indicatori diagnostici, rappresentativi della qualità degli interventi realizzati nel 2008.

Gli indicatori sono riportati per due gruppi di popolazione:

1) *primi esami*, relativi a donne che si sottopongono al test per

Tabella 3. Adesione corretta per classi quinquennali di età (2000-2008).

Classi di età	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
50-54	62,8	63,4	62,7	62,0	58,6	56,4	59,6	58,4	58,5
55-59	61,8	65,2	64,1	67,0	62,6	62,5	65,7	64,9	64,2
60-64	60,7	64,1	63,0	66,2	61,8	63,0	65,7	64,7	64,8
65-69	54,6	57,6	55,2	59,0	57,5	59,1	61,4	60,6	60,2
Totale	60,6	60,2	60,8	62,4	62,7	60,2	63,1	61,0	61,9

I risultati in tabella sono riferiti solo ad un sottogruppo di programmi che hanno inviato i dati distribuiti per età.

la prima volta, indipendentemente dal numero di inviti che possono aver ricevuto;

2) *esami successivi (o esami ripetuti)*, relativi a donne che in passato si sono già sottoposte a mammografia di screening. Per i

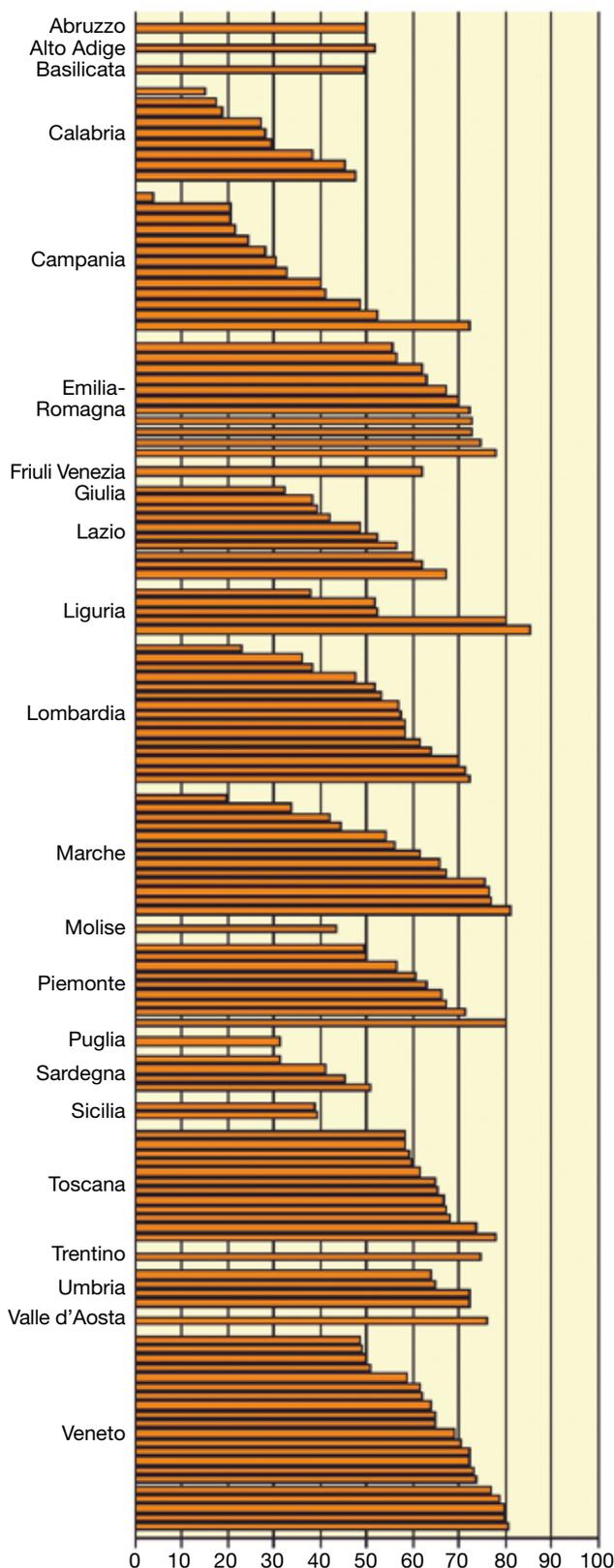


Figura 4. Adesione grezza dei singoli programmi per Regione. Attività anno 2008.

programmi iniziati nell'ultimo biennio questa seconda categoria non è ancora disponibile.

Tale suddivisione è importante per la valutazione dell'indicatore in quanto lo standard di riferimento cambia tra questi due scenari che rappresentano di fatto due popolazioni distinte: il primo, di donne al loro primo accesso alle strutture organizzate dello screening, prevalentemente nelle classi di età più giovani; il secondo, di donne con una storia di screening precedente, più o meno regolare, in cui l'approccio clinico-diagnostico ne viene sicuramente influenzato.

Nella lettura e interpretazione dei risultati occorre tenere presente, oltre alle problematiche segnalate in precedenza (dati raccolti in modo aggregato, che rispecchiano situazioni differenziate dal punto di vista sia organizzativo che gestionale), che esistono alcune criticità inserite nella raccolta dati: non tutti i programmi sono in grado di fornire i dati con il livello di dettaglio richiesto (separazione tra primi esami e successivi, risultati per fasce di età quinquennali) e con il livello di completezza richiesto (totale dei casi diagnosticati allo screening, con informazioni sulle caratteristiche anatomo-patologiche).

Si tenga presente che nel 2008 circa il 40% dei programmi è stato in grado di fornire informazioni complete sull'attività di screening, il 32% ha fornito informazioni parziali sulla casistica e il resto dei programmi non è stato in grado di inviare informazioni sui casi diagnosticati allo screening. Anche per il dato sulla completezza delle informazioni si registra una differenza tra i programmi del Centro-Nord (circa il 50% dei programmi fornisce informazioni complete) e il Sud (7%).

I dati presentati in questo lavoro si riferiscono a 1.345.963 esami, per un totale di 6.025 carcinomi diagnosticati nel 2008, tra primi esami (1.574) ed esami successivi (4.451), e 1.047 lesioni benigne.

Tasso di richiamo per approfondimenti

Il tasso di richiamo per approfondimenti diagnostici, ovvero il numero di donne richiamate per ulteriori approfondimenti rispetto al totale delle donne sottoposte alla mammografia di screening, rappresenta il principale indicatore della specificità del primo livello dello screening. L'obiettivo dello screening è quello di selezionare le donne a maggior rischio di tumore, contenendo però il più possibile i falsi positivi che inducono ansia nelle donne. È importante quindi che questo parametro sia costantemente monitorato.

Il tasso di richiamo per gli esami successivi registrato nel 2008 è 4,4% (tabella 4) e rientra nel valore accettabile dello standard suggerito (< 5%); è rimasto abbastanza costante negli anni (range 4,0-4,5%) e sempre entro il valore standard.

Il tasso di richiamo al primo esame, pari al 7,5%, è invece al di fuori dello standard accettabile (< 7%); dal 2001 è sempre risultato al di sopra di tale livello ed è tendenzialmente in aumento negli ultimi anni. Anche a livello di singoli programmi, quasi due terzi dei programmi (64,7% del totale) oltrepassano il limite accettabile del 7%.

I motivi di questo innalzamento possono essere dovuti a diversi fattori:

- la quota maggiore di donne in giovane età che eseguono la mammografia di screening, che sono prevalentemente 50-54enni, fascia in cui il tasso di richiamo tende a essere più alto per la maggiore densità del seno che rende più difficile l'interpretazione della mammografia. Nel 2008 la media nazionale di donne in questa fascia di età è stata del 50%, ma la quota è molto più elevata nei programmi attivi da diversi anni;

Tabella 4. Principali indicatori diagnostici per primi esami e successivi e relativi standard, per regione e area. Anno 2008.

	Tasso di richiamo (%)		Rapporto B/M		Tasso di identif. cancri totale standardizzato (x 1000)		Tasso di identif. dei cancri ≤ 10 mm (x 1000)		Tumori in situ (%)	
	Primi esami	Esami successivi	Primi esami	Esami successivi	Primi esami	Esami successivi	Primi esami	Esami successivi	Primi esami	Esami successivi
Standard acc. desid.	< 7% < 5%	< 5% < 3%	≤ 1:1 ≤ 1:2	≤ 1:2 ≤ 1:4					10% 10-20%	10% 10-20%
Valle d'Aosta	11,4	4,7	0,67	0,04	11,8	4,1	0,0	1,91	33,3	8,3
Piemonte	7,6	3,6	0,24	0,20	7,1	4,9	1,74	1,42	16,6	15,9
Liguria	8,2	6,5	0,43	0,20	7,9	4,1	3,45	1,92	6,0	4,6
Lombardia	8,1	4,3	0,23	0,14	5,2	3,4	1,23	1,06	8,6	11,4
Trentino	6,5	2,2	0,76	0,13	8,0	5,5	0,76	1,94	19,1	18,2
Alto Adige										
Veneto	6,5	4,3	0,37	0,18	5,4	3,9	1,21	1,41	13,0	14,4
Friuli Venezia Giulia	7,8	3,1	0,10	0,05	8,7	4,8				
Emilia Romagna	8,4	3,7	0,21	0,10	8,1	5,3	1,94	1,99	17,3	15,3
NORD	7,8	4,0	0,25	0,14	6,3	4,3	1,46	1,44	12,5	13,9
Toscana	10,5	5,2	0,24	0,07	6,9	5,0	1,25	2,00	15,2	15,4
Umbria	4,5	3,1	0,58	0,48	10,4	4,9	1,68	1,26	20,0	20,5
Marche	11,4	7,2	0,29	0,11	6,4	3,0	1,83	1,26	0,00	11,4
Lazio	6,1	3,6	0,23	0,14	4,3	2,7	1,31	0,96	9,8	9,9
CENTRO	7,6	4,8	0,30	0,15	5,8	4,3	1,34	1,63	12,6	14,8
Abruzzo	10,9	9,5	0,20	0,07	2,9	3,8	0,80	0,49	20,0	22,2
Molise	4,9	2,8								
Campania	7,9	6,6	0,14	0,48	11,7	3,6	1,26	0,68	22,7	6,7
Puglia	3,9									
Basilicata	8,8	3,9	0,75	0,53	4,9	2,1	0,65	0,57	28,6	37,9
Calabria	9,6	8,1	0,13	0,33	5,6	3,1	0,80	1,41	5,7	0,0
Sicilia	9,7	7,8	0,19	0,07	7,9	4,0	1,81	0,89	6,0	7,1
Sardegna	5,6		0,02							
SUD	6,8	6,4	0,21	0,34	6,4	3,1	1,15	0,68	12,5	17,1
ITALIA	7,5	4,4	0,25	0,15	6,2	4,2	1,39	1,44	12,5	14,2

Rosso: al di fuori del livello accettabile; verde: entro il livello desiderabile.

- il progressivo utilizzo della tecnica mammografica digitale, che potrebbe aver determinato un aumento dei tassi di richiamo. Nel 2008, il 38% della popolazione italiana sottoposta a screening è stata esaminata con la mammografia digitale (tabella 1) ma, come si può notare, con un'ampia variabilità a livello regionale, e ancora maggiore a livello dei singoli programmi;
- una certa difficoltà per i radiologi (soprattutto di fronte a donne più giovani) ad abbandonare un atteggiamento più 'clinico' a favore di un atteggiamento che tenga conto della necessità di non trascurare la 'specificità' dell'intervento e l'asintomaticità della popolazione bersaglio e, non da ultimo, la difficoltà in alcune realtà italiane ad avere personale dedicato e appositamente formato.

Rapporto benigni/maligni

Il rapporto benigni/maligni (B/M) si calcola sulle pazienti sottoposte a trattamento chirurgico (biopsia o altro) ed è dato dal rapporto tra le donne con una diagnosi istologica di tipo benigno e quelle con una diagnosi istologica di tipo maligno.

È un ottimo indicatore della specificità diagnostica del programma dopo la fase di approfondimento, serve per monitorare il sovratrattamento, che è uno dei possibili effetti negativi dello screening e il cui valore deve essere quindi molto contenuto.

La diffusione di tecniche diagnostiche pre-operatorie di tipo invasivo, quali, ad esempio, l'agobiopsia, richiede cautela nell'interpretazione di questo indicatore.

L'ultima revisione delle Linee Guida Europee⁵, che ha tenuto conto delle innovazioni tecnologiche più recenti, ha modificato gli standard individuando i valori di $\leq 0,5:1$ (accettabile) e $\leq 0,25:1$ (desiderabile) sia per i primi esami che per gli esami successivi. I valori raccomandati attualmente dal GISMa sono di $\leq 1:1$ (accettabile) e $\leq 0,5:1$ (desiderabile) per i primi esami, e $\leq 0,5:1$ (accettabile) e $\leq 0,25:1$ (desiderabile) per gli esami successivi.

I dati registrati nel 2008 confermano l'alta specificità diagnostica della fase di approfondimento della maggior parte dei programmi italiani (tabella 4), con un dato medio di 0,25 ai primi esami e 0,15 ai ripetuti e con molte regioni che rientrano anche nello standard desiderabile per questo parametro.

Tasso di identificazione totale (*detection rate*, DR)

Il tasso di identificazione totale, che corrisponde al numero di carcinomi diagnosticati ogni 1.000 donne esaminate, è uno dei principali indicatori di sensibilità diagnostica del programma. Affinché il programma di screening sia efficace per ridurre la mortalità per tumore al seno, è essenziale che i tumori siano diagnosticati in una fase precoce rispetto alla loro manifestazione clinica. Andrebbe pertanto valutato in rapporto al tasso di incidenza atteso nella popolazione in assenza di screening, e dovrebbe essere almeno 3 volte superiore all'incidenza attesa ai primi esami, e almeno 1,5 volte superiore per gli esami ripetuti. Indicativamente in Italia dovremmo aspettarci dei valori che corrispondono a un DR superiore al 6% ai primi esami e 3% per le donne agli esami successivi, anche se questi valori non tengono conto della variabilità di incidenza del tumore sul nostro territorio, soprattutto delle differenze esistenti tra Nord e Sud Italia⁶.

In tabella 4 è riportato il tasso di identificazione dei tumori totale, standardizzato sulla popolazione europea, che permette di tenere conto della diversa composizione per età della popolazione esaminata. Il dato medio italiano, pari a 6,2% ai primi esami e

4,2% ai successivi, è buono (tenendo presente che un certo grado di incompletezza della casistica ne provoca una sottostima), anche se a livello regionale ci sono situazioni che meriterebbero ulteriori indagini.

Tasso di identificazione dei tumori ≤ 10 mm (DR tumori ≤ 10 mm)

Il tasso dei tumori ≤ 10 mm (numero di tumori invasivi ≤ 10 mm diagnosticati ogni 1.000 donne esaminate) è un indicatore particolarmente significativo della sensibilità diagnostica del programma; esprime infatti la capacità di anticipazione diagnostica di tumori "piccoli", molto probabilmente in fase precoce e quindi con prognosi migliore.

Per questo parametro attualmente non è definito uno standard, ma valori molto bassi e non motivati da una bassa incidenza attesa potrebbero far prendere in considerazione una rivalutazione della qualità delle procedure diagnostiche in atto; viceversa valori superiori all'1,75-2% sono a favore di una buona sensibilità diagnostica del programma.

Il dato medio italiano registrato nel 2008 (tabella 4) – 1,39% ai primi esami e 1,44% ai successivi – riflette molto probabilmente anche una certa carenza di informazioni sulle dimensioni delle lesioni, presente in molti programmi.

Percentuale dei tumori duttali *in situ* (dTis)

La proporzione dei tumori duttali *in situ* (dTis) è un indicatore di qualità dell'immagine, di predittività radiologica e di adeguatezza degli accertamenti. È dato dal rapporto tra il numero di tumori identificati con diagnosi istologica chirurgica di tumore duttale *in situ* e il numero di lesioni maligne totali diagnosticate allo screening con diagnosi istologica chirurgica.

Lo standard raccomandato dal GISMa prevede che la quota di dTis sia il 10% (accettabile) e del 10-20% (desiderabile) per tutti i passaggi, in quanto un eccesso di identificazione di questi tumori potrebbe sottintendere una sovradiagnosi e un conseguente sovratrattamento che sono comunque un'inevitabile conseguenza dello screening. Vi sono infatti alcuni tumori *in situ* che hanno una lunghissima latenza prima di diventare invasivi e quindi potenzialmente mortali; d'altra parte è difficile stabilire quali sarebbero evoluti e quali no.

La percentuale di Tis registrata nel 2008 (12,6% ai primi esami e 14,2% ai ripetuti, tabella 4) rientra ampiamente nei valori standard; anche se in questo caso si evidenziano ampie variabilità regionali, solo in parte spiegabili dalla casistica esigua.

Tempi di attesa

I tempi di attesa sono indicatori del grado di efficienza del programma e rappresentano uno degli aspetti fondamentali con cui viene percepita la qualità del servizio da parte delle utenti. In tabella 5 sono riportati i tempi di attesa di alcune delle fasi principali del programma; non sempre i dati forniti sono misure reali ma alcuni programmi forniscono una stima del parametro. Il quadro di insieme mette in evidenza una situazione di sofferenza abbastanza diffusa: meno della metà dei programmi (44,6%) è in grado di inviare la lettera di risposta entro 3 settimane; poco meno del 40% riesce a effettuare gli approfondimenti entro 28 giorni dal test per la maggior parte delle donne, ma la situazione veramente critica è rappresentata dai tempi di attesa per l'intervento chirurgico: solo 1 programma su 5 è in grado di offrire il trattamento entro 2 mesi dal test al 90% per cento delle donne che necessitano di un intervento.

Tabella 5. Tempi di attesa – 2008.

	Numero programmi che hanno fornito informazione nel 2008	Programmi che rientrano nello standard %	Standard accettabile GISMa
Invio dell'esito per i casi negativi entro 21 giorni dall'esecuzione della mammografia	101	44,6%	90%
Effettuazione dell'approfondimento entro 28 giorni dall'esecuzione della mammografia	99	39,4%	90%
Effettuazione dell'intervento entro 60 giorni dall'esecuzione della mammografia*	92	20,7%	90%*

* L'indicatore e il relativo standard sono un'approssimazione che deriva da due indicatori GISMa, uno relativo alla valutazione del processo (tempo tra la data di effettuazione del test e la data dell'approfondimento) e il secondo relativo alla qualità del trattamento, progetto SQTM (attesa intervento dalla prescrizione chirurgica \leq 30 giorni).

Conclusioni

Lo screening organizzato del tumore della mammella è una realtà che ormai si potrebbe definire consolidata in molte regioni italiane e che ha già determinato importanti cambiamenti nell'epidemiologia dei tumori della mammella.

Il dato medio nazionale sull'adesione è soddisfacente, anche se a livello regionale emergono alcune situazioni critiche, in particolare nelle regioni centro-meridionali. È anche vero che queste sono le zone dove più si concentrano programmi di recente attivazione e che quindi richiedono un po' di tempo per raggiungere livelli accettabili. In parte è possibile che il dato rifletta anche un diverso atteggiamento tra Nord e Sud nei confronti delle attività di prevenzione, come emerso anche da altre indagini nazionali, come la Istat *Multiscopo*⁷ e l'indagine PASSI⁸.

Parimenti, la cospicua attività di screening opportunistico diffusa su tutto il territorio italiano può in parte spiegare la grande eterogeneità nei livelli di partecipazione a livello di macro e microaree e la minore partecipazione delle donne nella fascia più giovane (come si sta verificando negli ultimi anni) e anche le difficoltà che alcuni programmi hanno a invitare tutta la popolazione bersaglio.

I dati relativi ai parametri diagnostici dimostrano non solo una buona qualità generale dell'attività di screening ma, soprattutto, un mantenimento di tale qualità nel tempo. E a parte alcuni indicatori, sui quali vale la pena monitorare l'andamento più da vicino (come i richiami per approfondimento nei primi esami), i risultati continuano a essere confortanti e a premiare il grande sforzo intrapreso da tutti gli operatori in questi ultimi anni.

Ovviamente permangono delle criticità.

Permane il divario tra l'estensione teorica e quella effettiva, che si registra in quasi tutti i programmi e che sottolinea la difficoltà a mantenere costante nel tempo il flusso degli inviti. Tale difficoltà si ripercuote sicuramente sulla capacità effettiva del programma a mantenere regolarmente a due anni l'intervallo di tempo tra due test successivi, come definito dal protocollo di screening.

Permane un forte squilibrio tra Nord, Centro e Sud nell'offerta di screening mammografico. Nel 2008 quasi il 90% della popo-

lazione bersaglio italiana è inserita in programmi di screening organizzati ma, mentre quasi tutto il Nord e il Centro risultano coperti, nel Sud e nelle Isole più di un terzo delle donne è ancora fuori dall'offerta di screening mammografico.

Su questi aspetti occorrerà lavorare nel prossimo periodo, sensibilizzando a queste tematiche decisori politici e operatori sanitari.

Parallelamente occorrerà mantenere alto e costante il livello di valutazione e monitoraggio in termini sia di analisi della qualità del processo, sia dell'impatto dello screening sulla mortalità. Ed è proprio in questa direzione che sta andando la collaborazione tra il GISMa, l'ONS e l'AIRTUM, in uno spirito di confronto e condivisione degli obiettivi e delle scelte.

Bibliografia

1. CNR-AIRC. *Consenso sugli screening in oncologia: Indirizzo per la ricerca e raccomandazioni al Servizio Sanitario Nazionale*. Roma 1996.
2. Giordano L, Giorgi D, Frigerio A, et al.; GISMa. *Indicatori e standard per la valutazione di processo dei programmi di screening del cancro della mammella*. *Epidemiol Prev* 2006;2(Suppl 1):1-48.
3. Zappa M. *Diffusione dei programmi di screening in Italia*. Osservatorio Nazionale Screening Ottavo Rapporto 2009. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 2010, pp. 2-5.
4. Giorgi D, Giordano L, Ventura L, et al. *Mammography screening in Italy: 2008 survey*. *Epidemiol Prev* 2010;34(Suppl 4):9-25.
5. Perry N, Broeders M, deWolf C, et al. *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. 4th edition. Luxembourg: European commission 2006.
6. AIRTUM Working Group. *I trend dei tumori negli anni 2000 (1998-2005)*. *Epidemiol Prev* 2009;33:(Suppl 1):64-5.
7. ISTAT. *La prevenzione dei tumori femminili in Italia: il ricorso a pap test e mammografia. Anni 2004-2005*. 4 dicembre 2006.
8. AA.VV. *Sistema di sorveglianza PASSI – Rapporto Nazionale 2009. Lo screening mammografico nel 2009*. Ministero del Lavoro della Salute e delle Politiche Sociali, Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM), Istituto Superiore di Sanità - CNESPS, 2010, <http://www.epicentro.iss.it/passi/IndiceRapporto09.asp>.

Le differenze geografiche in epoca di screening: incidenza, stadiazione e sopravvivenza

Donella Puliti

Riassunto

L'ampia copertura geografica della casistica del progetto IMPATTO ha permesso di effettuare un'attenta valutazione delle differenze geografiche tra Nord, Centro e Sud Italia in termini di incidenza, stadio alla diagnosi e sopravvivenza per tumore della mammella.

Il Sud Italia conferma livelli di incidenza per tumore della mammella più bassi di circa il 40% rispetto alle regioni del Centro e Nord Italia in tutte le fasce di età. Esiste un forte differenziale tra le varie aree geografiche nella precocità della diagnosi: nelle aree del Centro e Nord Italia, dove è attivo un programma di screening mammografico, circa il 50% dei casi è diagnosticato in fase precoce rispetto a un 40% osservato nelle aree del Nord senza un programma di screening, e un 30% nel Sud Italia. A cinque anni dalla diagnosi la sopravvivenza per tumore della mammella è del 90% nelle aree del Centro e Nord rispetto all'85% nel Sud Italia – il che si traduce in un rischio di morire per tumore della mammella tra i casi più alto di circa il 50% per una donna che vive nel Sud Italia. Questa differenza di sopravvivenza è in gran parte, ma non completamente, spiegata dal differente stadio alla diagnosi.

Summary

The IMPACT database includes data from various Italian areas with a wide geographical coverage. In this article a statistical analysis was performed in order to show the main differences in breast cancer incidence, stage at diagnosis and breast cancer survival between Northern, Central and Southern Italy.

Breast cancer incidence in the Southern Italy is lower by about 40% compared to the regions in Northern and Central Italy. There is a strong difference between the different geographical areas in the early diagnosis: in Northern and Central areas where a screening programme is active about half of cases are diagnosed at an early stage compared to a 40% and 30% in the Northern and Southern areas respectively where no programme is active. Five-years breast cancer survival was estimated using the Kaplan-Meier method equal to 90% in Northern and Central Italy and 85% in Southern Italy, that's to say that a woman with breast cancer living in Southern areas has about a 50% higher risk of dying for breast cancer. These survival differences are largely explained by the difference in stage at diagnosis.

Introduzione

L'aggiornamento della casistica del progetto IMPATTO ha reso possibile la creazione di una nuova banca dati che attualmente comprende oltre 83.000 casi di carcinoma mammario con un'ampia copertura geografica (vedi Tabella 1, pag. 111). Tutti i centri che hanno aderito allo studio hanno proceduto alla raccolta dei dati relativi ai casi incidenti secondo il protocollo dello studio, fornendo informazioni sulle caratteristiche del tumore alla diagnosi, sulle modalità di identificazioni in base allo screening e, per la prima volta, sulle variabili biologiche correlate alla diagnosi di carcinoma mammario. L'inserimento sia di nuove aree del Sud Italia (Napoli, Siracusa, Trapani e Catania), sia di aree del Nord dove i programmi di screening sono stati attivati solo recentemente (Friuli Venezia Giulia) ha permesso di effettuare un'attenta valutazione delle differenze geografiche tra Nord, Centro e Sud Italia in termini di incidenza, stadio alla diagnosi e sopravvivenza per tumore della mammella.

Ripartizione geografica

Per ciascuna regione che ha aderito al progetto IMPATTO, in **figura 1** è stato rappresentato graficamente il periodo di studio disponibile, suddiviso in tre sotto-periodi sulla base della situazione dei programmi di screening: il periodo pre-screening, la fase di arruolamento (che inizia quando il 25% dei casi risulta in-

vitato al momento della diagnosi) e il periodo in cui lo screening è stato definito 'a regime' (cioè quando almeno il 75% dei casi risulta aver ricevuto un invito al momento della diagnosi).

Per rappresentare la situazione attuale è stato scelto il periodo più recente disponibile (2000-2006) e sulla base della situazione di screening in questo periodo le regioni sono state raggruppate in quattro macro-aree:

- 1) il Friuli Venezia Giulia, che nel periodo considerato rappresenta l'unica area del Nord Italia senza un programma di screening mammografico;
- 2) le aree del Nord con screening recente (Trento, Verona, Rovigo, Treviso, Varese e Sondrio);
- 3) le aree del Centro-Nord con programmi di screening attivi ormai da oltre 10 anni (Torino, Parma, Reggio Emilia, Ferrara, Modena, Bologna, Romagna, Firenze e Perugia);
- 4) il Sud Italia, dove lo screening è pressoché assente (Napoli, Palermo, Ragusa, Siracusa, Trapani e Catania).

Incidenza per tumore della mammella

In **figura 2** sono riportati i tassi di incidenza standardizzati^a per tumore della mammella per regione per i tumori invasivi (area verde) e *in situ* (area rossa). I Registri Tumori di Trento e del

^a La popolazione standard utilizzata è la popolazione europea.

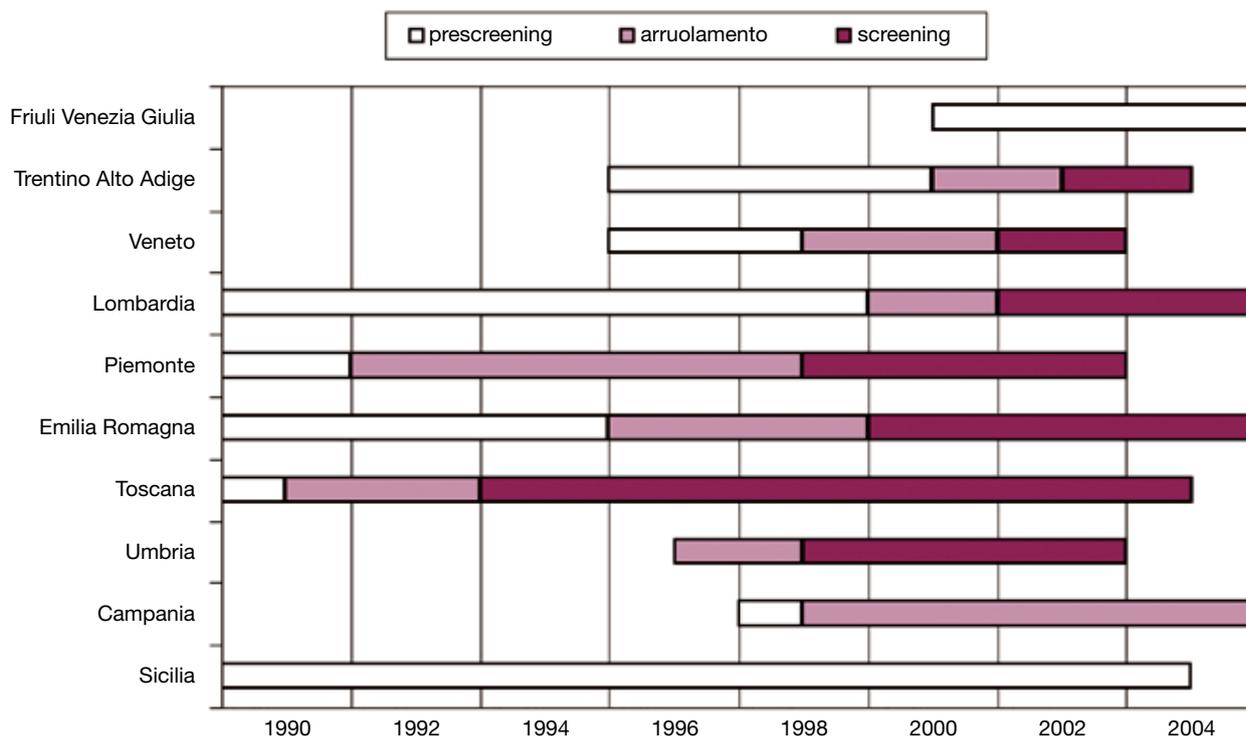


Figura 1. Periodo di studio disponibile per regione e per fase del programma di screening.

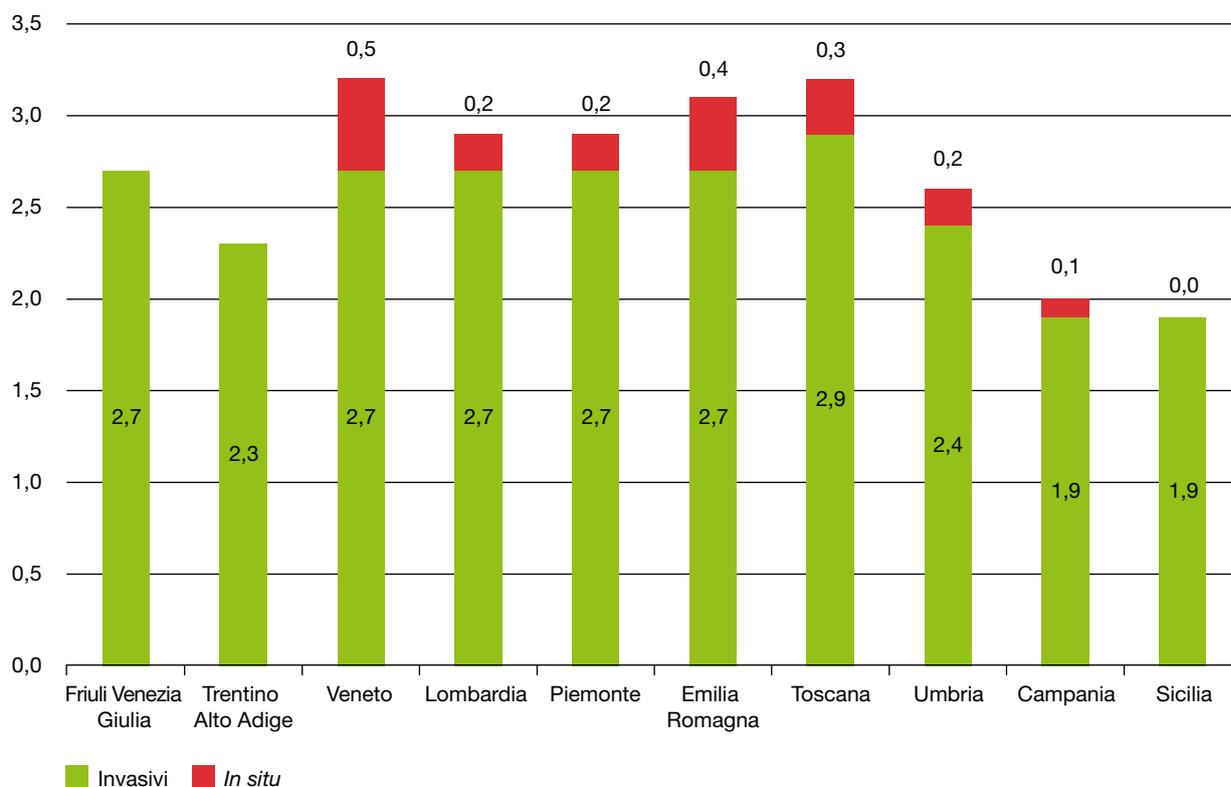


Figura 2. Tassi standardizzati di incidenza per regione; periodo 2000-2006.

Friuli Venezia Giulia non raccolgono i carcinomi *in situ*. Come mostrato in figura, complessivamente nelle aree del Centro e Nord Italia l'incidenza per mammella è intorno a 2,7‰ donne contro un 1,9‰ in Campania e Sicilia.

In figura 3 è riportata la curva di incidenza per età delle quattro macro-aree. Confrontando le due aree senza screening (linea blu del Friuli Venezia Giulia e linea gialla del Sud Italia) si nota che la differenza in termini di incidenza tra Nord e Sud Italia si fa

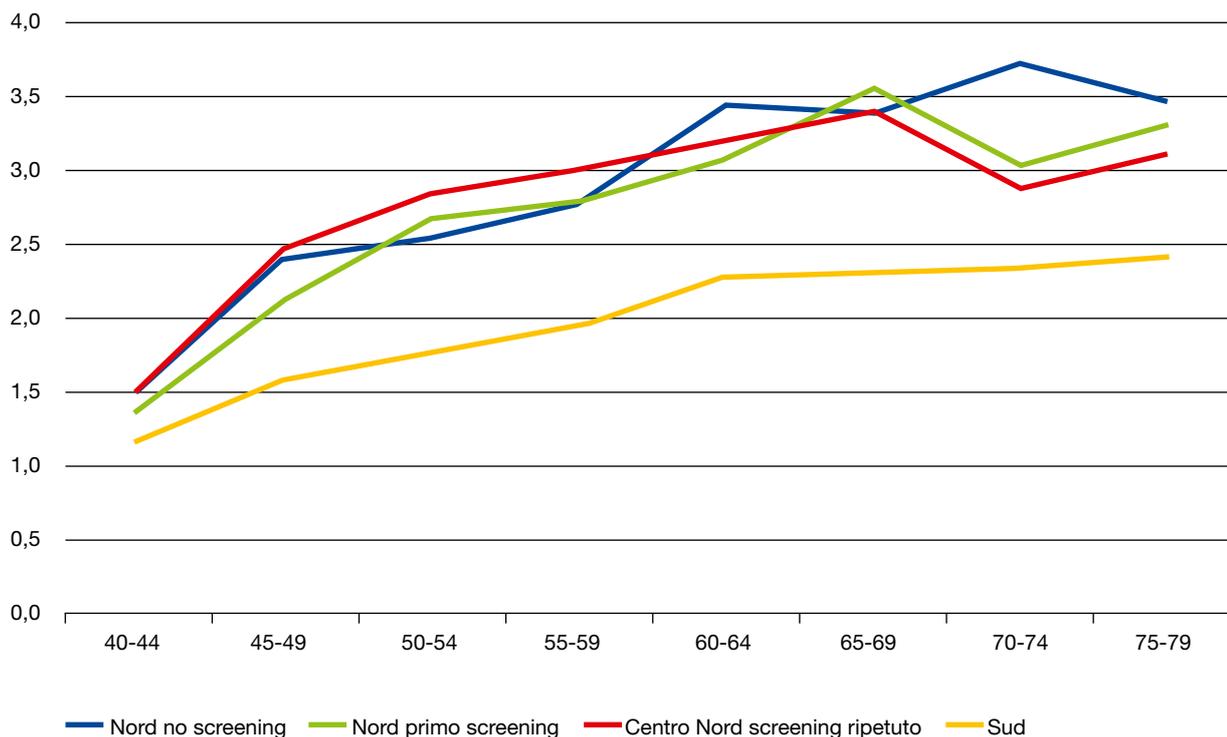


Figura 3. Tassi di incidenza età specifici per macro-area (solo k invasivi); periodo 2000-2006.

marcata a partire dalla classe di età 45-49anni. All'aumentare dell'età aumenta la differenza in termini assoluti ma si mantiene costante il rapporto: l'incidenza è più alta di circa il 40% al Nord rispetto al Sud. Nelle due aree di screening (linea verde delle aree con screening recente e linea rossa delle aree con screening a regime) la curva per età dell'incidenza è pressoché uguale, eccetto qualche oscillazione che può essere interpretata come fluttuazione casuale.

Stadio alla diagnosi

Passiamo ora a vedere se esistono delle differenze in termini di stadio alla diagnosi. In **tabella 1** è riportata la distribuzione per stadio per i soli cancri invasivi per le donne 50-69enni, quindi nella fascia di età oggetto dello screening. In questa analisi sono stati inclusi solo i cancri in donne operate (non rientra la casi-

stica della città di Varese per la quale non è disponibile il dato sull'intervento chirurgico). Utilizzando i raggruppamenti nelle quattro macro-aree, la proporzione di casi diagnosticati in fase precoce è circa del 50% nelle due aree del Centro e Nord Italia con programmi di screening attivi contro un 40% registrato in Friuli Venezia Giulia e un 30% nel Sud Italia. Si deve però considerare che il confronto tra le varie aree può essere distorto dal fatto che ci sono differenti livelli di completezza nella raccolta dell'informazione sullo stadio del tumore. Per poter effettuare un confronto tra le varie regioni al netto della proporzione di ignoti, abbiamo assunto che 2/3 dei casi in stadio ignoto siano cancri in stadio avanzato e 1/3 in stadio precoce. In **figura 4** è riportata la proporzione di cancri in stadio precoce e avanzato per le quattro macro-aree sotto questa assunzione. La proporzione di cancri in stadio avanzato risulta del 47-48% nelle aree di screening e del 57-63% nelle aree senza programmi di screening. In **figura 5** sono riportati i tassi di incidenza per stadio del tumore per le tre fasce di età considerate (40-49, 50-69 e 70-79 anni). Nella fascia di età di screening si conferma il dato che nelle aree del Centro e Nord Italia, a parità di livelli di incidenza, la distribuzione per stadio è piuttosto diversa a seconda della presenza o meno dei programmi di screening. Di rilievo il fatto che nel Sud Italia, a fronte di livelli di incidenza sostanzialmente più bassi, si registra un livello di tassi avanzati praticamente uguale alle altre aree. Nella fascia di età 70-79 anni il quadro cambia: in Friuli Venezia Giulia l'incidenza nelle donne anziane è più alta di circa il 20% rispetto alle altre aree del Centro e Nord e questo aumento di incidenza è quasi interamente a carico dei cancri in stadio avanzato. Una probabile spiegazione è legata all'attività di screening: i casi che nelle aree di screening sono stati diagnosticati prima dei 69 anni, attraverso un'attività di diagnosi precoce, emergono clinicamente (e quindi ad uno stadio più avanzato) dopo i 70

Tabella 1. Distribuzione dello stadio per regione. Solo k invasivi con intervento chirurgico. Età 50-69 anni. Periodo 2000-2006.

Regione	N.	Stadio I	Stadio II+	Ignoto
Friuli Venezia Giulia	2498	41,3%	54,1%	4,6%
Trentino Alto Adige	767	48,4%	45,6%	6,0%
Veneto	1332	51,5%	42,4%	6,1%
Lombardia (no Varese)	449	46,8%	46,6%	6,7%
Piemonte	1439	44,5%	40,5%	15,0%
Emilia Romagna	8393	51,8%	43,7%	4,4%
Toscana	1221	48,1%	43,3%	8,6%
Umbria	486	53,7%	38,5%	7,8%
Campania	631	26,0%	59,8%	14,3%
Sicilia	3045	34,2%	55,6%	10,3%

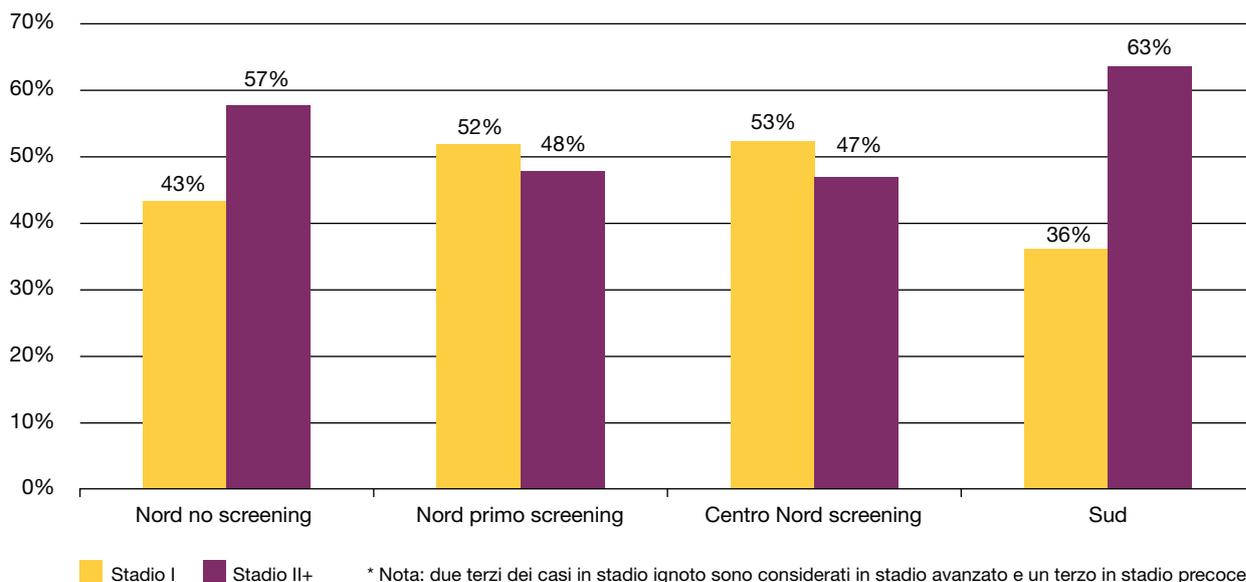


Figura 4. Proporzione di cancro in stadio precoce e avanzato per ripartizione; età 50-69 anni; periodo 2000-2006.

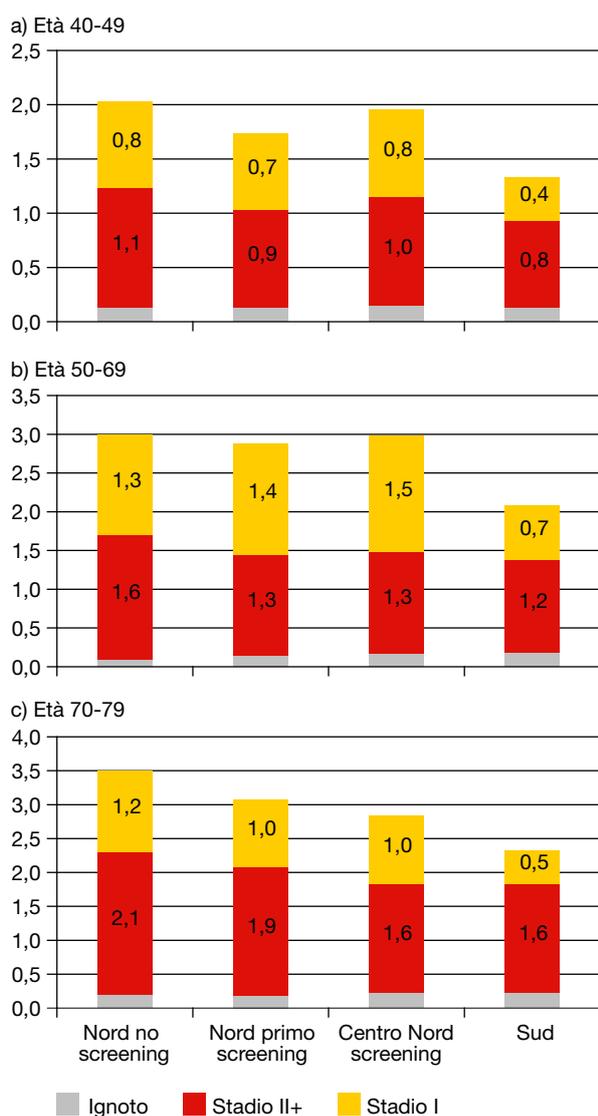


Figura 5. Tassi di incidenza per stadio del tumore e per ripartizione; periodo 2000-2006.

anni. Inoltre, nella fascia di età 70-79 anni, compare anche una differenza tra le due aree di screening: nell'area dove lo screening è stato attivato più recentemente i tassi di cancro in stadio avanzato sono più alti rispetto alle aree con screening attivo da lungo tempo. È evidente infatti che per vedere una riduzione dei cancro in stadio avanzato dopo i 69 anni sono necessari diversi anni dopo l'introduzione dello screening.

Sopravvivenza per tumore della mammella

Dalle analisi di sopravvivenza sono stati esclusi i centri di Torino (a causa del follow-up non aggiornato), Varese (basso livello di completezza dello stadio alla diagnosi) e Trapani (non disponibile il dato sulla causa di morte).

In figura 6 sono rappresentate le curve Kaplan-Meier della sopravvivenza causa-specifica per le quattro macro-aree. A cinque anni dalla diagnosi la sopravvivenza per tumore della mammella è del 91% nelle aree del Nord con screening recente, del 90% nelle aree del Centro e Nord Italia con programmi di screening a regime, del 88% in Friuli Venezia Giulia e del 85% nel Sud Italia. Aggregando tutto il Nord e Centro Italia si ha una differenza di cinque punti percentuali rispetto al Sud, statisticamente significativa (90 vs. 85%, $p < 0,0001$). È stato adattato un modello di regressione di Cox in modo da tener conto anche del fattore età. Prendendo come riferimento le aree del Centro e Nord di screening, si ha un aumento significativo del rischio di morire per tumore della mammella tra i casi del 16% in Friuli Venezia Giulia e del 54% nel Sud Italia.

Ma quanto di questo differenziale di sopravvivenza è attribuibile al differente stadio alla diagnosi e quanto invece è legato alla qualità e all'appropriatezza delle cure?

Per rispondere a questa domanda sono state effettuate delle analisi stratificate per stadio del tumore alla diagnosi. In tabella 2 sono riportati gli hazard ratio aggiustati per classe di età quinquennale stratificati per stadio del tumore. La prima cosa che appare evidente è che nei casi in stadio molto avanzato (stadio III e IV) non emerge nessuna differenza tra le varie aree. In tutti gli strati stadio-specifici considerati, non si evidenzia nessuna differenza tra il Friuli Venezia Giulia e le altre aree del Centro e

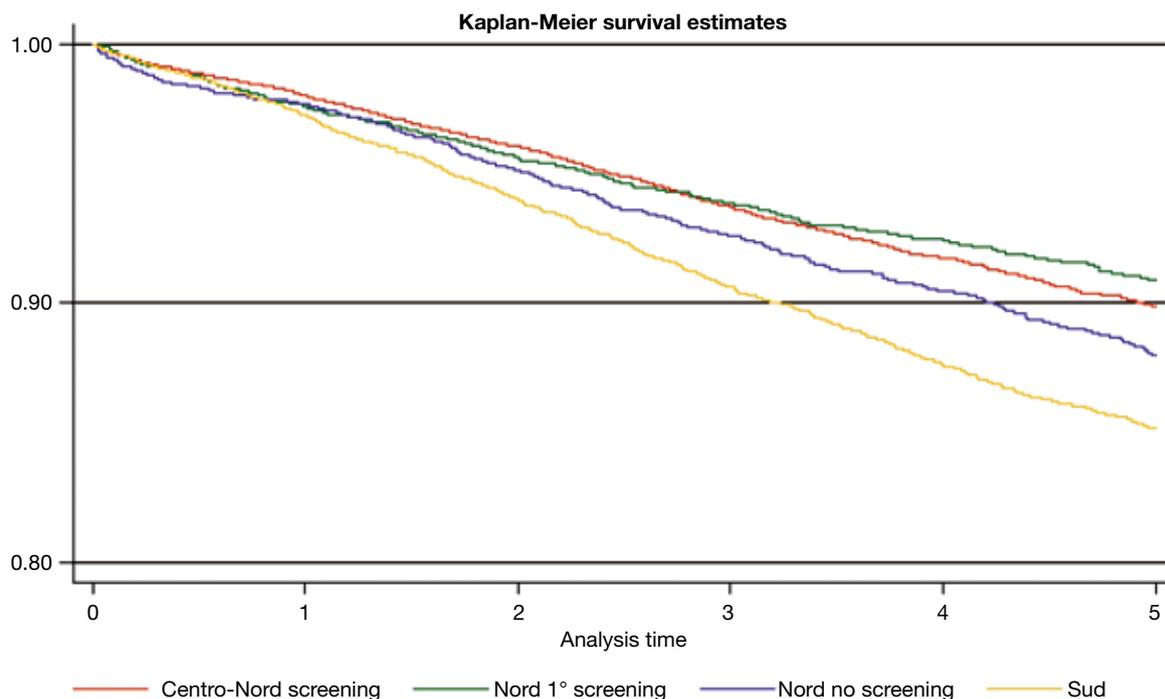


Figura 6. Sopravvivenza causa-specifica a 5 anni per macro-area.

Tabella 2. Modello di Cox stratificato per stadio. Hazard ratio aggiustati per classi quinquennali di età.

	Stadio I	Stadio II	Stadio III e IV	Stadio Ignoto
	HR (95% IC) adj	HR (95% IC) adj	HR (95% IC) adj	HR (95% IC) adj
Centro-Nord scree	1	1	1	1
Nord primo scree	0,71 (0,44-1,17)	0,68 (0,53-0,86)*	1,12 (0,96-1,32)	0,80 (0,60-1,06)
Nord no scree	1,19 (0,78-1,83)	0,90 (0,73-1,12)	1,15 (0,99-1,33)	0,89 (0,65-1,21)
Sud	1,82 (1,26-2,63)*	1,34 (1,13-1,59)*	1,08 (0,95-1,23)	0,94 (0,77-1,14)

* Statisticamente significativo.

Nord Italia con programmi di screening attivi. Permane invece un rischio aumentato di morire per tumore della mammella per le donne del Sud Italia con un tumore in stadio I e II.

Discussione

Il Sud Italia conferma livelli di incidenza per tumore della mammella più bassi di circa il 40% rispetto alle regioni del Centro e Nord Italia in tutte le fasce di età.

Esiste un forte differenziale tra le varie aree geografiche nella precocità della diagnosi: nelle aree del Centro e Nord Italia, dove è attivo un programma di screening mammografico, circa il 50% dei casi è diagnosticato in fase precoce rispetto a un 40% osservato nelle aree del Nord senza un programma di screening e un 30% nel Sud Italia.

Complessivamente la sopravvivenza causa-specifica a cinque anni dalla diagnosi è del 90% nelle aree del Centro e Nord Italia dove

è attivo un programma di screening, del 88% nel Friuli Venezia Giulia e del 85% nel Sud Italia – il che si traduce in un rischio di morire per tumore della mammella tra i casi più alto del 54% per una donna che vive nel Sud Italia. La minor sopravvivenza per k mammella osservata in Friuli Venezia Giulia è interamente attribuibile al peggior stadio alla diagnosi. Anche nel Sud Italia le differenze sembrano in gran parte spiegate dal differente stadio alla diagnosi ma permangono delle differenze di sopravvivenza nei cancri in stadio precoce.

I risultati dello studio suggeriscono come le maggiori criticità per il tumore della mammella osservate nelle aree del Sud Italia non riguardino la qualità del trattamento a cui sono sottoposte le donne ma piuttosto un ritardo della diagnosi, dovuto da un lato a una mancanza di cultura di diagnosi precoce e dall'altro dall'assenza o scarsa qualità dei programmi di screening mammografico.

Cosa è cambiato in Italia dopo l'avvio dei programmi di screening? Una valutazione di impatto

La valutazione della riduzione di mortalità: un approccio caso-controllo

Donella Puliti

Riassunto

Gli studi caso-controllo sono uno degli strumenti tradizionalmente utilizzati nella valutazione dei programmi di screening mammografico e ancora oggi mantengono un ruolo cruciale nel monitoraggio dell'efficacia. Nella prima parte di questo articolo saranno discussi i fondamenti teorici degli studi caso-controllo per la valutazione dell'efficacia dello screening, cercando di focalizzare l'attenzione sui principali problemi di ordine metodologico e sui potenziali bias.

Nella seconda parte dell'articolo saranno presentati i risultati di uno studio caso-controllo appaiato condotto in varie aree del progetto IMPATTO. Complessivamente sono stati raccolti 1.750 casi di donne decedute per tumore della mammella. La storia di screening di queste donne è stata confrontata con quella di 7.000 donne della stessa età e residenti negli stessi comuni. I risultati dello studio mostrano che, in seguito all'attivazione di un programma di screening mammografico, la mortalità per tumore della mammella si riduce del 25% nelle donne residenti in quell'area (misura del beneficio a livello di comunità) e di circa il 45% nelle donne che hanno effettuato almeno una mammografia di screening (misura del beneficio a livello individuale).

Summary

There are several methods to assess the efficacy of screening for reducing breast cancer mortality. The case-control design has been largely used because of its efficiency. The collection of screening histories of a limited number of controls allows a more accurate and valid evaluation for the whole invited or screening population. In the first part of this article the importance of these studies will be discussed, as well as their methodological difficulties and potential biases.

Secondarily, we described a matched case-controls study conducted in the areas participating to the IMPACT project where both screening and a cancer registry were active. A total of 1.750 breast cancer deaths (cases) and 7.000 controls were collected within women aged 50-74 years resident in the selected areas. The results of the study show that the introduction of breast cancer screening programmes in Italy is associated with a 25% reduction in the probability of dying for breast cancer among invited women and with a 45% reduction in the probability of dying for breast cancer among screened women after correction for selection bias.

La teoria dello studio caso-controllo nella valutazione dello screening

Le stime di riduzione della mortalità prodotte dagli studi clinici controllati degli anni Settanta e Ottanta¹ si riferiscono ormai a una realtà antica che non corrisponde alle performance attuali, per cui diventa molto importante continuare a monitorare l'efficacia di un programma di screening^a.

Metodi per la valutazione di efficacia di un programma di screening mammografico

Il setting ideale per stimare l'effetto che un programma di screening porta in termini di riduzione della mortalità per tumore della mammella è sicuramente quello di un trial randomizzato e controllato. In un trial questa valutazione viene fatta confrontando la mortalità del gruppo sperimentale delle donne a cui viene offerto lo screening con la mortalità del gruppo di controllo a cui non è stato offerto lo screening. La ripetizione di studi

randomizzati in ogni popolazione non è però proponibile per ragioni etiche, di costi e di fattibilità.

I metodi non sperimentali vengono anche detti "osservazionali", in quanto in questi studi il ricercatore non randomizza i due gruppi ma si limita a osservare le eventuali differenze fra soggetti che si sono sottoposti al test di screening e una popolazione di confronto che non vi si è sottoposta. Rispetto agli studi sperimentali, gli studi osservazionali hanno maggiore probabilità di essere soggetti a distorsioni. Ciò nonostante, per i limiti di fattibilità degli studi sperimentali, gli studi osservazionali mantengono una loro importanza nella definizione di efficacia dei programmi di screening. Infatti, non solo sono meno costosi dei *clinical trial*, ma possono anche essere applicati a situazioni in cui un test di screening è diventato ampiamente diffuso come pratica clinica.

Ci sono diversi metodi non sperimentali per stimare la riduzione di mortalità dovuta allo screening in una popolazione². In particolare, negli ultimi anni, c'è stato un crescente interesse per i cosiddetti "after/before study", vale a dire studi in cui viene confrontato l'outcome di interesse della popolazione nel periodo precedente e immediatamente successivo all'introduzione di un certo intervento sanitario³. È noto però che il confronto grezzo tra i tassi di mortalità, prima e dopo l'attivazione di un programma di screening, risulta distorto dal momento che molti altri fattori possono essere cambiati tra i due periodi temporali

^a I fattori che entrano in gioco, infatti, sono numerosi e vanno dalla diversa sensibilità del test alla diversa distribuzione degli stadi clinici della malattia in assenza di screening (a sua volta dipendente dall'attenzione culturale delle donne alla diagnosi precoce), a fattori quali l'età della popolazione target, l'intervallo di screening e l'adesione all'invito.

(es. trattamento terapeutico). Inoltre, poiché il cancro alla mammella ha una sopravvivenza piuttosto lunga, molte delle morti che occorrono nel periodo post-screening sono relative a casi diagnosticati nel periodo pre-screening. Questi problemi possono essere evitati considerando in ciascun periodo solo le morti derivanti da tumori diagnosticati in quel periodo ed effettuando un confronto interno alla coorte tra coloro che sono stati invitati e coloro che non hanno ricevuto un invito a partecipare al programma (*Incidence-based mortality*⁴).

Gli studi caso-controllo sono uno degli strumenti tradizionalmente utilizzati nella valutazione dei vari outcome di un programma di screening e ancora oggi mantengono un ruolo cruciale nel monitoraggio dell'efficacia. Questo metodo è stato utilizzato in molti studi alla fine degli anni Ottanta e le stime di riduzione di mortalità ottenute dai trial randomizzati sono state confrontate con quelle ottenute dagli studi caso-controllo⁵. Gli studi caso-controllo forniscono le stesse informazioni che si sarebbero potute ottenere da uno studio di coorte ma in modo più efficiente, con un considerevole risparmio in termini di costi e tempi. In uno studio caso-controllo, infatti, i casi identificati e classificati come appartenenti alla popolazione degli esposti o dei non esposti sono gli stessi casi che avremmo avuto in un analogo studio di coorte. Ma, invece di avere l'informazione sull'intero denominatore, viene campionato solo un gruppo di controlli allo scopo di stimare la distribuzione di esposizione nella fonte di popolazione che ha dato origine ai casi. Gli studi caso-controllo sull'efficacia dello screening presentano però grandi complessità metodologiche e potenzialità di distorsione⁶.

Il razionale dello studio caso-controllo

Uno studio caso-controllo sull'efficacia di un test di screening confronta l'uso precedente del test in due gruppi di persone: 1) coloro che hanno avuto l'outcome avverso che lo screening intende prevenire (nel caso dello screening mammografico la morte per k mammella), 2) i membri della popolazione da cui sono estratti i casi o comunque persone che sono rappresentative della storia di screening della popolazione che ha generato i casi.

La valutazione della riduzione di mortalità viene quindi fatta confrontando *a posteriori* le storie di screening dei casi e dei controlli.

Se il test di screening è sufficientemente sensibile per scoprire la malattia in fase preclinica e se il trattamento è efficace, allora il beneficio dello screening risulterà evidente dal fatto che i test di screening sono stati effettuati più comunemente nei controlli che nei casi.

Il self-selection bias

Uno dei principali bias degli studi caso-controllo che valutano l'efficacia dello screening è il *self-selection bias*, una distorsione dovuta al fatto che consideriamo "esposti" allo screening coloro che hanno *volontariamente* deciso di rispondere all'invito e "non esposti" coloro che hanno deciso di non rispondere all'invito. L'allocazione al gruppo degli esposti e dei non esposti, quindi, non è dovuta a una assegnazione causale ma è frutto di una decisione personale.

Il confronto tra partecipanti allo screening e non partecipanti genererà dei risultati distorti nella misura in cui i *compliers* e i *non compliers* hanno a priori un differente rischio di morte per k mammella a causa di una serie di caratteristiche che non sono dipendenti dallo screening⁷.

L'approccio tradizionale utilizzato nelle analisi statistiche per

tenere conto di questa eterogeneità è quello di aggiustare per tutti quei fattori che sono relazionati alla decisione di aderire o non aderire all'invito (status socio-economico, titolo di studio, familiarità del soggetto, ...). Non abbiamo però nessuna garanzia di ottenere un aggiustamento completo per il *self-selection bias* utilizzando questa strategia.

Duffy⁸ ha proposto un metodo per correggere questo *bias* utilizzando dati esterni, provenienti da precedenti trial randomizzati, sul differenziale di mortalità tra non rispondenti e non invitati. Supponiamo che ψ sia la stima di *efficacy* "grezza" (il RR stimato dal nostro studio confrontando *compliers* e *non compliers*), allora è possibile ottenere una stima di *efficacy* corretta per *self-selection bias* (che corrisponde all'effetto di offrire lo screening a coloro che avrebbero partecipato se fossero stati invitati) utilizzando questa formula:

$$RRc = \frac{p \cdot \psi \cdot Dr}{1 - (1 - p) \cdot Dr}$$

dove p è la *compliance* e Dr è la mortalità relativa per k mammella delle non rispondenti rispetto alle non invitate. Nell'articolo di Duffy, prendendo in considerazione i risultati di cinque precedenti trial, si ottiene una stima *pooled* del Dr pari a 1,36⁸.

L'assunzione cruciale sottostante alla correzione di Duffy è che la stima della mortalità relativa (non rispondenti *vs.* non invitate) osservata nei trial possa essere utilizzata anche in un contesto reale di un programma di screening organizzato. Nei trial considerati la *compliance* arrivava fino all'80% per cui è plausibile che le non rispondenti fossero effettivamente una popolazione molto selezionata. In un programma di screening con una rispondenza intorno al 60% probabilmente c'è un effetto di selezione molto meno marcato e una stima del Dr pari a 1,36 potrebbe risultare troppo elevata.

L'efficacia pratica e l'efficacia teorica

I trial randomizzati valutano l'effetto di offrire lo screening a un gruppo di donne, confrontate con donne a cui non viene offerta l'opportunità di aderire a un programma di screening (analisi *intention-to-treat*). Questo tipo di analisi tiene quindi conto dei possibili rifiuti delle donne a cui viene offerto lo screening e della contaminazione del gruppo di controllo. L'effetto che si evidenzia è quindi una misura del beneficio a livello di comunità (*effectiveness*). È questo tipo di misura che deve essere utilizzato nei dibattiti di sanità pubblica in cui si discute se offrire o meno un programma di screening mammografico⁹.

In uno studio caso-controllo le donne vengono classificate come esposte o non esposte a seconda che siano state screenate oppure no, e quindi viene effettuata una misura del beneficio dello screening tra le donne che realmente hanno effettuato un test (*efficacy*).

Una meta-analisi condotta da Demissie nel 1998⁵ ha individuato cinque studi caso-controllo che investigavano sull'associazione tra mortalità per tumore della mammella e partecipazione a un programma di screening. In tutti questi studi l'esposizione è stata definita come l'aver fatto almeno una mammografia di screening nel periodo di tempo compreso tra l'inizio del programma e la diagnosi del caso. Gli OR ottenuti variano tra 0,30 e 0,57 e l'OR riassuntivo è risultato pari a 0,44 (0,38-0,50). Questo risultato è stato confrontato con la stima ottenuta da una meta-analisi su nove trial randomizzati che ha prodotto una stima riassuntiva pari a 0,76 (0,69-0,83). Perché gli studi caso-controllo mostrano un effetto protettivo dello screening più grande di quello evi-

denziato dai trial randomizzati? Perché i due disegni di studio stimano differenti misure del beneficio dello screening mammografico: nei trial viene stimata la cosiddetta *effectiveness* e negli studi caso-controllo la *efficacy*.

La maggior parte degli studi caso-controllo condotti finora¹⁰ non è stata disegnata a partire da programmi di screening organizzati ma attraverso la ricostruzione della storia individuale a posteriori, con il conseguente problema di dover distinguere i test diagnostici dai test di screening. La valutazione di un programma di screening organizzato permette, invece, di effettuare, oltre al classico confronto delle screenate rispetto alle non screenate, un'analisi *intention-to-treat* confrontando il gruppo di donne che aveva ricevuto un invito a partecipare al programma al momento dell'incidenza con le donne che non erano ancora state invitate. Teoricamente, infatti, il metodo del caso-controllo può essere utilizzato anche per stimare l'*effectiveness* del programma vale a dire l'impatto che il programma di screening ha avuto sulla popolazione¹¹. Definendo l'esposizione di interesse come l'appartenenza a un certo gruppo o a una certa popolazione piuttosto che come la partecipazione al programma, riusciamo a stimare il beneficio a livello di comunità ed evitiamo il problema del *self-selection bias*.

Nel paragrafo successivo verrà presentato il disegno, l'analisi e i risultati di uno studio caso-controllo, che si propongono di valutare l'impatto dei programmi di screening organizzati in aree del Centro-Nord Italia sia in termini di *efficacy* che di *effectiveness*.

I risultati di uno studio caso-controllo condotto in Italia

Nell'ambito del progetto IMPATTO, è stato condotto uno studio caso-controllo allo scopo di misurare la riduzione della mortalità per tumore della mammella dovuta all'attivazione di un programma di screening organizzato¹².

Metodi

Sono state selezionate a partecipare allo studio caso-controllo tutte le aree del progetto IMPATTO coperte da un Registro Tumori e in cui risultava attivo un programma di screening. Sono stati definiti come casi tutti i decessi per tumore della mammella avvenuti entro il 31 dicembre 2002 relativi a donne con una diagnosi di carcinoma mammario tra i 50 e i 74 anni all'interno della popolazione base. Ad ogni caso sono stati appaiati quattro soggetti controllo residenti nello stesso comune del caso e con data di nascita entro tre mesi da quella esatta del soggetto deceduto.

La definizione dell'esposizione è basata sulle informazioni ottenute dagli archivi informatizzati della popolazione invitata allo screening. Per i casi e i controlli appaiati è stata ricostruita l'intera storia di screening con la data di primo invito e tutte le date dei test di screening eseguiti dalla donna. Per i casi l'esposizione allo screening è stata definita al momento della data di incidenza riportata nel Registro Tumori. Per i controlli è stata utilizzata la data di incidenza del caso a cui erano appaiati (data di pseudodiagnosi). Per tener conto dell'anticipazione diagnostica dovuta allo screening, la data di pseudodiagnosi dei controlli appaiati ad un caso screen-detected è stata posticipata di un anno.

L'esposizione è stata definita in due diversi modi: a) come l'aver ricevuto almeno un invito a partecipare al programma (invitate/non invitate); b) come l'aver effettuato almeno un test di screening (screenate/non screenate).

La prima modalità di analisi è un'analisi *intention-to-treat* in cui

viene confrontato il gruppo di donne che ha ricevuto un invito a partecipare al programma con le donne non invitate (figura 1). Esiste infatti una larga proporzione di donne che, dopo l'attivazione ufficiale del programma di screening, aspetta tra i 2 e i 4 anni prima di ricevere l'invito ad effettuare un test di screening. Questo tempo di attesa è il tempo necessario ad arruolare l'intera popolazione target a causa di problemi di tipo logistico e organizzativo. L'analisi *intention-to-treat* delle invitate vs. le non invitate permette di ottenere una stima del beneficio che l'introduzione del programma di screening ha portato a livello di comunità, la cosiddetta *effectiveness*. La categoria delle donne invitate include, oltre ai casi screen-detected e ai casi diagnosticati clinicamente in donne con almeno un test di screening negativo (che comprendono i cancri di intervallo), i casi diagnosticati in donne non rispondenti. Sappiamo che solo i cancri in donne screenate possono aver avuto un reale beneficio dallo screening, cosicché la stima dell'impatto del programma è condizionata alla rispondenza che è suscettibile di ulteriori miglioramenti.

La seconda modalità di analisi è il confronto della mortalità per tumore della mammella tra le donne screenate e le donne non screenate (figura 1). Proprio da qui deriva uno dei principali *bias* degli studi caso-controllo che valutano l'efficacia dello screening, il *self-selection bias*, dal momento che consideriamo "esposti" allo screening coloro che hanno *volontariamente* deciso di rispondere all'invito e "non esposti" coloro che hanno deciso di non rispondere all'invito.

Sono state utilizzate due diverse strategie al fine di correggere questo *bias*. La prima consiste nel confrontare le donne screenate con il totale di tutte le donne non screenate, includendo quindi nel gruppo di confronto sia le non rispondenti, sia le non invitate (figura 1). L'inclusione delle donne non invitate nella categoria di riferimento dovrebbe ridurre la potenziale distorsione, anche se non abbiamo nessuna garanzia di ottenere un aggiustamento completo usando questa strategia. Al fine di confrontare le screenate direttamente con le non rispondenti, è stato applicato il metodo proposto da Duffy⁸ per correggere il *selection bias* e ottenere una stima di *efficacy* corretta.

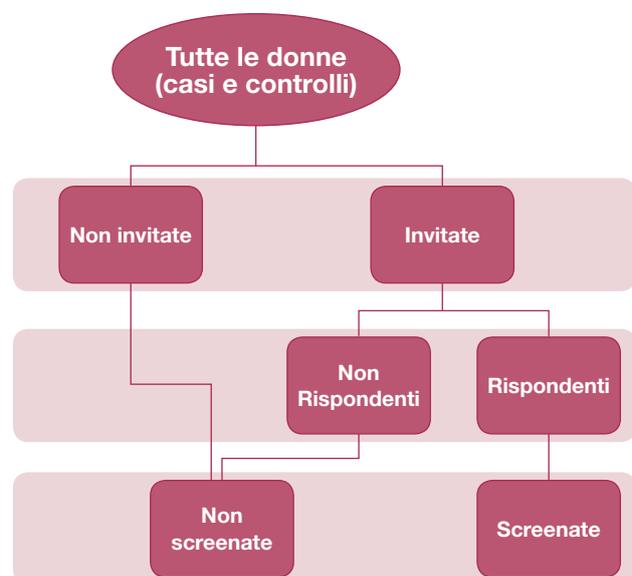


Figura 1. Diagramma della definizione di esposizione allo screening.

Risultati

Complessivamente nello studio sono stati raccolti 1.750 casi di donne decedute per tumore della mammella. La storia di screening di queste donne è stata confrontata con la storia di screening di 7.000 donne della stessa età e residenti negli stessi comuni.

Le caratteristiche dei pazienti e la storia di screening dei casi e dei controlli sono riportati in **tabella 1**. L'anno di attivazione del programma di screening è diverso tra i vari programmi e varia tra i primi anni Novanta in Toscana e Piemonte alla fine degli anni Novanta in Veneto. L'età media alla diagnosi/pseudodiagnosi era di 62,3 anni per i casi e 62,2 anni per i controlli. Il 37,5% dei casi e il 39,6% dei controlli risultava aver ricevuto almeno un invito a partecipare al momento della diagnosi/pseudodiagnosi. Considerando solo le donne invitate, il 54,8% dei casi e il 38,0% dei controlli non ha mai effettuato un test di screening. L'età media al primo test di screening era 59,2 anni per i casi e 60,0 anni per i controlli.

Il 10,3% dei soggetti deceduti per tumore della mammella (casi) ha avuto una diagnosi allo screening, il 6,6% ha avuto una diagnosi clinica ma aveva effettuato almeno un test di screening in precedenza e il 20,6% sono donne mai rispondenti. I rimanenti decessi per tumore della mammella sono avvenuti in donne che non erano state ancora invitate dal programma di screening al momento della diagnosi. L'età media alla morte è di 65,2 anni e il tempo medio tra la diagnosi e la morte è di 2,9 anni (range: < 1-12 anni): 3,2 anni per i casi screen-detected, 2,4 anni per i casi in donne mai rispondenti e 3,0 anni per i casi in donne non ancora invitate (**tabella 1**).

Tramite un modello di regressione logistica condizionale sono stati stimati gli odds ratio delle invitate *vs.* le non invitate e delle screenate *vs.* le non screenate (**tabella 2**). I risultati mostrano una riduzione del 25% della probabilità di morire per tumore della mammella nelle donne invitate allo screening (OR = 0,75; 95% IC: 0,62-0,92) e una riduzione del 50% nelle donne che han-

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti e storia di screening per casi e controlli.

		Casi	Controlli
Regione, N (%)	Attivazione dello screening		
Emilia-Romagna	1995	784 (44,8)	3136 (44,8)
Piemonte	1992	418 (23,9)	1672 (23,9)
Toscana	1990	454 (25,9)	1816 (25,9)
Umbria	1997	42 (2,4)	168 (2,4)
Veneto	1999	52 (3,0)	208 (3,0)
Età media (range) alla diagnosi o pseudodiagnosi		62,3 (50-74)	62,2 (49-75)
Status rispetto all'invito			
Non ancora invitate		1093 (62,5)	4228 (60,4)
Invitate		657 (37,5)	2772 (39,6)
Numero di test di screening tra le invitate, N (%)			
0		360 (54,8)	1054 (38,0)
1		212 (32,3)	1123 (40,5)
2		52 (7,9)	397 (14,3)
3+		33 (5,0)	198 (7,1)
Età media (range) al primo test di screening		59,2 (50-71)	60,0 (49-71)
Modalità di diagnosi, N (%)			
Screen-detected		181 (10,3)	
Non screen-detected con almeno un test precedente		116 (6,6)	
Mai rispondenti		360 (20,6)	
Non ancora invitate		1093 (62,5)	
Stadio TNM, N (%)			
Precoce (stadio 0-I)		173 (9,9)	
Avanzato (stadio II+)		1301 (74,3)	
Ignoto		276 (15,8)	
Età media (range) alla morte		65,2 (50-5)	

Tabella 2. Odds ratio del rischio di morire per tumore della mammella per esposizione allo screening.

	N. casi/controlli	Odds ratio (95% IC)
Analisi intention-to-treat		
Non invitate	1093/4228	1
Invitate*	657/2772	0.75 (0.62-0.92)
Analisi per screening status		
Non screenate**	1453/5282	1
Screenate	297/1718	0.50 (0.42-0.60)
Analisi per screening status (solo donne invitate)		
Non rispondenti	360/761	1
Screenate	297/1307	0.46 (0.38-0.56)
Screenate (corretto per self-selection)		0.55 (0.36-0.85)

* Rispondenti + non rispondenti; ** Non rispondenti + non invitate.

no effettuato almeno un test di screening (OR = 0,50; 95% IC: 0,42-0,60). Restrungendo l'analisi alle sole donne invitate, l'odds ratio delle screenate vs. le non rispondenti corretto per *self-selection bias* è risultato pari a 0,55 (95% IC: 0,36-0,85).

Conclusioni

I risultati dello studio mostrano che, in seguito all'attivazione di un programma di screening mammografico, la mortalità per tumore della mammella si riduce del 25% nelle donne residenti in quell'area (misura del beneficio a livello di comunità).

In realtà, solo un 65-70% delle donne che ricevono un invito effettuano realmente una mammografia di screening e solo queste donne possono aver avuto un reale beneficio dal programma di screening. La riduzione di mortalità osservata nelle donne che hanno effettuato almeno una mammografia di screening è infatti più alta, nell'ordine del 45% (misura del beneficio a livello individuale per una donna che effettua una mammografia).

In conclusione, l'introduzione di un programma di screening mammografico in Italia è associata con una riduzione della mortalità per tumore della mammella, consistente con i risultati dei trial randomizzati e controllati e attribuibile all'impatto addizionale del servizio di screening rispetto alla preesistente situazione di accesso alla mammografia.

Bibliografia

1. Vainio H, Bianchini F, editors. *IARC handbook of cancer prevention*. Vol. 7. *Breast cancer screening*. Lyon, France: IARC Press 2002.
2. Duffy SW, Hill C, Esteve J. *Quantitative methods for the evaluation of cancer screening*. London: Arnold 2001, pp. 127-35.
3. Baker SG, Kramer BS, Prorok PC. *Comparing breast cancer mortality rates before-and-after a change in availability of screening in different regions: extension of the paired availability design*. BMC Med Res Methodol 2004;4:12.
4. Paci E, Duffy SW, Giorgi D, et al. *Quantification of the effect of mammographic screening on fatal breast cancer: the Florence Programme 1990-96*. Br J Cancer 2002;87:65-9.
5. Demissie K, Mills OF, Rhoads GG. *Empirical comparison of the results of randomized controlled trials and case-control studies in evaluating the effectiveness of screening mammography*. J Clin Epidemiol 1998;51:81-91.
6. Berrino F, Gatta G, Crosignani P. *Valutazione casi-controlli dell'efficacia dello screening*. Epidemiol Prev 2004;28:354-9.
7. Moss SM. *Case-control studies of screening*. Int J Epidemiol 1991;20:1-6.
8. Duffy SW, Cuzick J, Tabar L, et al. *Correcting for non-compliance bias in case-control studies to evaluate cancer screening programmes*. J Royal Stat Soc Series C 2002;51:235-43.
9. Walter SD. *Mammographic screening: case-control studies*. Ann Oncol 2003;14:1190-2.
10. Cronin KA, Weed DL, Connor RJ, et al. *Case-control studies of cancer screening: theory and practice*. J Natl Cancer Inst 1998;90:498-504.
11. Selby JV. *Case-control evaluation of treatment and program efficacy*. Epidemiol Rev 1994;16:90-101.
12. Puliti D, Miccinesi G, Collina N, et al.; IMPACT Working Group. *Effectiveness of service screening: a case-control study to assess breast cancer mortality reduction*. Br J Cancer 2008;99:423-7.

La stima della sovradiagnosi del tumore mammario

Donella Puliti

Riassunto

La misura della sovradiagnosi del tumore mammario ha dato luogo a stime molto diverse tra loro, dovute in parte alle differenti metodologie utilizzate e in parte alle diverse definizioni operative di sovradiagnosi. Il confronto dell'incidenza cumulativa tra due gruppi di donne – un gruppo screenato e un gruppo di controllo – diversi anni dopo la fine dello screening, costituisce una valida stima della sovradiagnosi (metodo dell'incidenza cumulativa). Qualora non si abbia a disposizione un follow-up sufficiente, il bias dovuto al lead time deve essere aggiustato con metodi di tipo statistico. In questo articolo, sono discusse le diverse definizioni di misura di sovradiagnosi e sono presentate le stime di sovradiagnosi ottenute da due studi osservazionali italiani.

Summary

Estimates of overdiagnosis of breast cancer with mammography screening differ between studies. Most of the differences are explained by different methodology, study design and measures. The comparison of cumulative incidence in two groups – screened and unscreened – several years after screening stops is considered a valid estimate of overdiagnosis (cumulative-incidence method). When it is not available a sufficient follow-up, a statistical adjustment is needed to take into account the lead time attributable to screening. In this paper we discuss the concept and the definition of the measure of overdiagnosis and we present the estimates of overdiagnosis from two Italian observational studies.

Introduzione

Per molti clinici il concetto stesso di sovradiagnosi è inaccettabile. Si scontra con un'idea del tumore come lesione, se non trattata, inesorabilmente progressiva. Eppure le evidenze numeriche che sono giunte dall'utilizzo del PSA per il tumore della prostata e della Tac spirale per il tumore del polmone sono difficilmente spiegabili se non accettando l'idea che esistono lesioni maligne che non sarebbero mai comparse clinicamente nel corso della vita di una persona. Le conseguenze di questa forma estrema di medicalizzazione sono importanti da molti punti di vista e, in particolare, nel rapporto fra vantaggi e svantaggi della diagnosi precoce (e dunque anche dei programmi di screening): in questo ambito infatti la sovradiagnosi potenzialmente rappresenta (con il suo correlato quasi inevitabile di sovratrattamento) uno dei maggiori *side effect*. I programmi di screening, per altro, rappresentano il setting dove la sovradiagnosi meglio può essere studiata.

Il concetto di sovradiagnosi

Per sovradiagnosi s'intende la diagnosi precoce di una lesione tumorale che, seppure confermata istologicamente, non sarebbe stata diagnosticata nel corso della vita del soggetto in assenza di screening.

Le lesioni chiamate 'cancri' dai patologi possono avere dei tassi di crescita molto differenti tra loro¹. Il concetto di sovradiagnosi è probabilmente meglio compreso se collazioniamo questo spettro di tassi di crescita in quattro categorie discrete: veloci, lenti, molto lenti e non progressivi (figura 1). I tumori 'veloci' producono sintomi e creano metastasi rapidamente causando il decesso del soggetto. Questo tipo di tumori sono potenzialmente diagnosticabili allo screening, ma piuttosto frequentemente non vengono rilevati alla mammografia e diventano sintomatici durante l'intervallo tra due test di screening (fanno parte dei cosiddetti

'cancri di intervallo'). I tumori definiti 'lenti' sono tumori che con il tempo progrediscono e causano la morte ma che possono essere diagnosticati in anticipo tramite lo screening. È proprio sulle morti causate da questo tipo di tumori che lo screening ha il suo maggiore impatto. Le altre due classi di tassi di crescita rappresentano quei cancri che non progrediranno mai clinicamente o che progrediranno così lentamente che la loro crescita sarà interrotta dalla morte per altre cause prima di sviluppare dei sintomi. La diagnosi di questo tipo di cancri – definiti "pseudo-disease"² – costituisce sovradiagnosi.

La sovradiagnosi può dunque essere pensata come la combinazione di due diversi fattori. Il primo è la diagnosi di un cancro potenzialmente aggressivo in un soggetto che morirà nel futuro prossimo per un'altra causa (ad esempio un incidente, un'altra malattia, un evento cardiovascolare, ...), prima che il tumore possa comparire clinicamente. Il secondo è una forma estrema del *length bias*, per cui esistono dei tumori preclinici con poco, o addirittura nessun, potenziale di progressione (sarebbe a dire una sottopopolazione di tumori che ha una distribuzione del *sojourn time* radicalmente differente da quella della popolazione generale dei tumori).

La misura di sovradiagnosi

Il tasso di sovradiagnosi può essere espresso in vari modi³. In figura 2 sono riportati tutti i possibili eventi relativi alla storia naturale della malattia e allo screening (nell'articolo si fa riferimento al cancro alla prostata e allo screening con il test del PSA, ma gli stessi concetti possono essere applicati allo screening mammografico). Supponiamo che tutti i soggetti siano screenati (area S). Alcuni di questi soggetti svilupperanno un cancro che inizialmente sarà nella cosiddetta *Detectable Preclinical Phase* cioè la fase in cui il tumore è asintomatico e diagnosticabile allo screening (C1). In assenza di screening, una certa quota di tumori progredirà ad una fase clinica (C2) e un sottoinsieme di questi

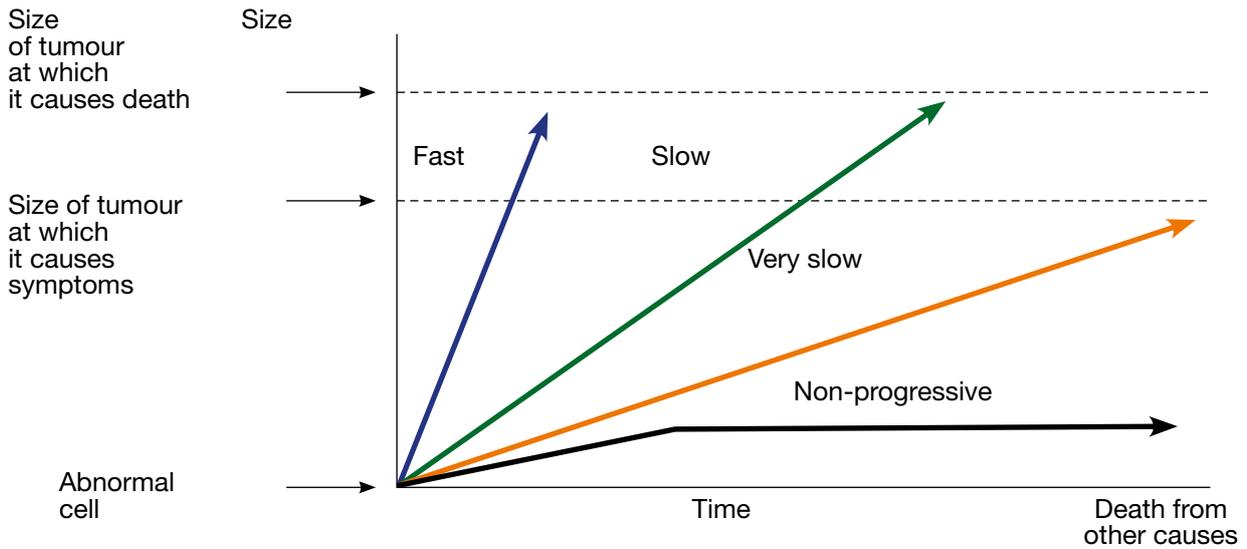


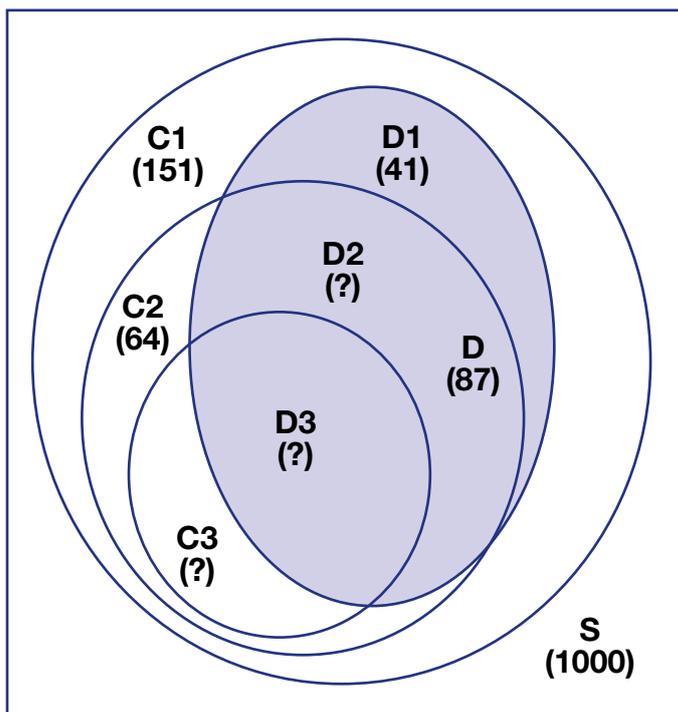
Figura 1. Tassi di crescita dei cancro¹.

tumori causerà il decesso del soggetto (C3). Gli uomini che hanno avuto una diagnosi di cancro allo screening sono rappresentati dall'area D (che naturalmente è un sottoinsieme di C1). L'area D dei cancro screen-detected viene al suo interno suddivisa in tre parti sulla base del potenziale aggressivo del cancro:

- D1 è l'area dei soggetti che non avrebbero avuto una diagnosi di k in assenza di screening;
- D2 è l'area dei soggetti che avrebbero avuto una diagnosi di k anche in assenza di screening ma che non sarebbero morti a causa del tumore;
- D3 è l'area dei soggetti che sarebbero morti a causa del tumore in assenza di screening.

La sovradiagnosi dovuta allo screening è quindi rappresentata dall'area D1. Ma quale è il corretto denominatore da utilizzare per esprimere la quota di sovradiagnosi?

Zappa⁴ ha utilizzato come misura di sovradiagnosi nel programma di screening di Firenze l'incremento percentuale del tasso di incidenza complessivo in seguito all'introduzione dello screening biennale: $P(D1) / P(C2)$. Etzioni⁵ ha calcolato la quantità di sovradiagnosi dovuta all'utilizzo del test del PSA negli Stati Uniti come percentuale di casi che non sarebbero mai emersi clinicamente sul totale dei casi screen-detected: $P(D1) / P(D)$. E, come è naturale attendersi, la misura di sovradiagnosi è piuttosto diversa a seconda del denominatore che utilizziamo.



Events

- C1: entry into preclinical stage
- C2: entry into clinical stage
- C3: death by prostate cancer
- S: Screened
- D=D1+D2+D3: detection by screening
- D1=(D and not C2): over-detection = detection of irrelevant cancer
- (D2+D3)=(D and C2): detection of relevant cancer
- (D1+D2) and not C3: detection on non-lethal cancer

Overdetection measures:

- Etzioni: $P(D1)/P(D)=41/87$
- Zappa: $P(D1)/P(C2)=41/64$
- McGregor: $P(D1+D2)/P(C3)$

Figura 2. Eventi della storia naturale del cancro prostatico e dello screening³.

Modalità di valutazione

È evidente che nella pratica è impossibile determinare quali sono i casi di sovradiagnosi poiché tutti i tumori diagnosticati vengono trattati, rendendo impossibile distinguere la storia naturale della malattia dall'effetto del trattamento. Ne consegue che sulle modalità di stima della sovradiagnosi c'è un'ampia discussione in letteratura e la misura della sovradiagnosi del tumore mammario ha dato luogo a stime molto diverse tra loro, in parte dovute alle differenti metodologie utilizzate e in parte alle diverse definizioni operative di sovradiagnosi.

Come approfondito nei vari articoli pubblicati su "Breast Cancer Research"^{6,7} deve essere fatta una chiara distinzione tra l'eccesso di incidenza – un effetto dello screening che è necessario perché si ottengano dei risultati – e la possibile sovradiagnosi, cioè la quota di tumori che non sarebbe comparsa nella vita della donna se non ci fosse stato lo screening.

Immaginiamo un gruppo di donne che inizia lo screening al 50esimo anno di età, e continua ad essere screenato con intervallo biennale per i 20 anni successivi, e un altro gruppo di donne della stessa età che non sono screenate nel corrispondente periodo di tempo (idealmente questi due gruppi di donne devono avere lo stesso rischio di base di tumore della mammella). L'anticipazione diagnostica fa sì che l'incidenza cumulativa sia più alta nel gruppo di donne screenate durante tutto il periodo in cui esse si sottopongono a screening. Dopo un certo periodo di tempo dalla fine dello screening, se non c'è sovradiagnosi, l'incidenza cumulativa nel gruppo di donne screenate sarà uguale a quelle del gruppo di non screenate. Infatti, poiché a causa del *lead time* è lecito attendersi una riduzione dell'incidenza solo diversi anni dopo l'ultimo test di screening, il confronto dell'incidenza cumulativa tra i due gruppi deve essere effettuato alla fine di un periodo di tempo sufficientemente lungo dopo l'interruzione dello screening.

L'eccesso in termini di incidenza cumulativa che permane dopo un periodo di follow-up sufficientemente lungo dopo l'interruzione dello screening è una valida stima della sovradiagnosi⁸.

Il metodo dell'incidenza cumulativa sopra descritto permette di ottenere una stima di sovradiagnosi senza utilizzare nessun aggiustamento statistico del *lead time*, ma necessita di un periodo di follow-up sufficientemente lungo e non può dunque essere applicato nelle situazioni in cui il programma di screening è stato attivato recentemente. Qualora non si abbia a disposizione un lasso di tempo sufficiente dopo l'ultimo test di screening (almeno 5 anni), il *bias* dovuto al *lead time* deve essere aggiustato con metodi di tipo statistico.

Il periodo di tempo durante il quale un tumore è asintomatico e screen-detectable, cioè diagnosticabile attraverso un test di screening, è noto come "sojourn time". In numerosi studi epidemiologici e biologici è stata studiata la progressione naturale del tumore mammario e si è visto che la distribuzione esponenziale è quella che si adatta meglio. Assumendo una distribuzione esponenziale del *sojourn time*, la probabilità che un tumore diagnosticato allo screening in fase asintomatica diventi sintomatico nei prossimi n anni è pari a

$$\int_0^n \lambda \cdot e^{-\lambda x} dx = 1 - e^{-\lambda n}$$

dove λ è il tasso di progressione dalla fase preclinica *detectable* alla fase clinica della malattia.

Quindi, per ogni caso screen-detected, è possibile calcolare la probabilità con cui quel caso sarebbe emerso clinicamente in ciascun

anno successivo alla diagnosi fino alla fine del periodo in studio. La somma di tutte queste probabilità per tutti i casi screen-detected, anno per anno, dà una stima del numero di casi screen-detected che sarebbe emerso clinicamente in ciascun anno. Il numero dei casi corretti per *lead time* sarà uguale al numero dei casi osservati in ciascun anno meno il numero dei casi screen-detected in quell'anno, più il numero stimato di casi diagnosticati allo screening (in qualsiasi anno) che sarebbero emersi clinicamente in quell'anno. Il numero di casi corretto per *lead time* deve poi essere confrontato con il numero di casi attesi in assenza di screening e l'eccesso che rimane dopo la correzione per *lead time* può essere considerato una stima di sovradiagnosi.

Le stime di sovradiagnosi ottenute da due studi osservazionali italiani

Il metodo dell'incidenza cumulativa con aggiustamento statistico per *lead time* è stato applicato alla casistica del progetto IMPATTO, dove sono state selezionate le aree con un periodo di studio di almeno 5 anni dopo l'inizio del programma di screening (Torino, Parma, Ferrara, Modena, Romagna e Firenze). Nel lavoro, pubblicato su "Breast Cancer Research"⁹, tutti i casi screen-detected sono stati posticipati in avanti secondo una distribuzione esponenziale del *lead time* con media pari a 3,7 e 4,2 anni per le donne 50-59enni e 60-74enni alla diagnosi. L'incidenza attesa in assenza di screening è stata stimata adattando un modello di regressione di Poisson ai dati pre-screening delle sei aree (modello che includeva l'età, l'anno di calendario e l'area geografica) per tenere conto sia di una eventuale differente struttura per età della popolazione sia di un trend temporale sottostante di aumento dell'incidenza.

Poiché nelle varie aree il programma di screening mammografico è partito in anni diversi (compresi tra il 1991 e il 1997), tutti i dati sono presentati sulla cosiddetta "scala dello screening", dove l'anno 1 rappresenta il primo anno di attività del programma di screening. In figura 3 sono rappresentati i tassi di incidenza attesi, osservati e corretti per *lead time* dall'inizio dello screening. Complessivamente, nei primi 5 anni del programma di screening sono stati diagnosticati 10.294 casi di tumore della mammella (*in situ* e invasivi), di cui 3.852 sono stati diagnosticati attraverso un test di screening. L'eccesso di incidenza osservato rispetto ai casi attesi in assenza di screening è risultato del 36% (95% IC: 34-39%). Dopo la correzione per *lead time*, il rapporto tra i casi osservati e attesi è risultato del 104,6% (95% IC: 102-107) per i casi *in situ* e invasivi e del 103,2% (95% IC: 101-106) per i soli casi invasivi.

Nel lavoro recentemente pubblicato sull'"European Journal of Cancer"¹⁰ è stata stimata la sovradiagnosi di tumore mammario nel programma di screening fiorentino utilizzando il metodo dell'incidenza cumulativa. La città di Firenze è stata una delle prime in Italia ad attivare un programma di screening mammografico nel settembre del 1990, per cui è stato possibile effettuare una valutazione della sovradiagnosi a 15 anni dall'introduzione del programma di screening. La misura di sovradiagnosi è stata calcolata come il rapporto tra l'incidenza cumulativa in un gruppo di donne invitate allo screening (dati osservati), con un follow-up minimo dopo l'interruzione dello screening di almeno 5 anni, e l'incidenza cumulativa attesa in assenza di screening (dati stimati). L'incidenza delle donne invitate allo screening è stata ottenuta dai dati del Registro Tumori selezionando la coorte di donne in età compresa tra i 50 e i 69 anni nell'anno di attivazione del programma di screening. L'incidenza attesa in assenza di screening è stata stimata adattando un modello di regressione di

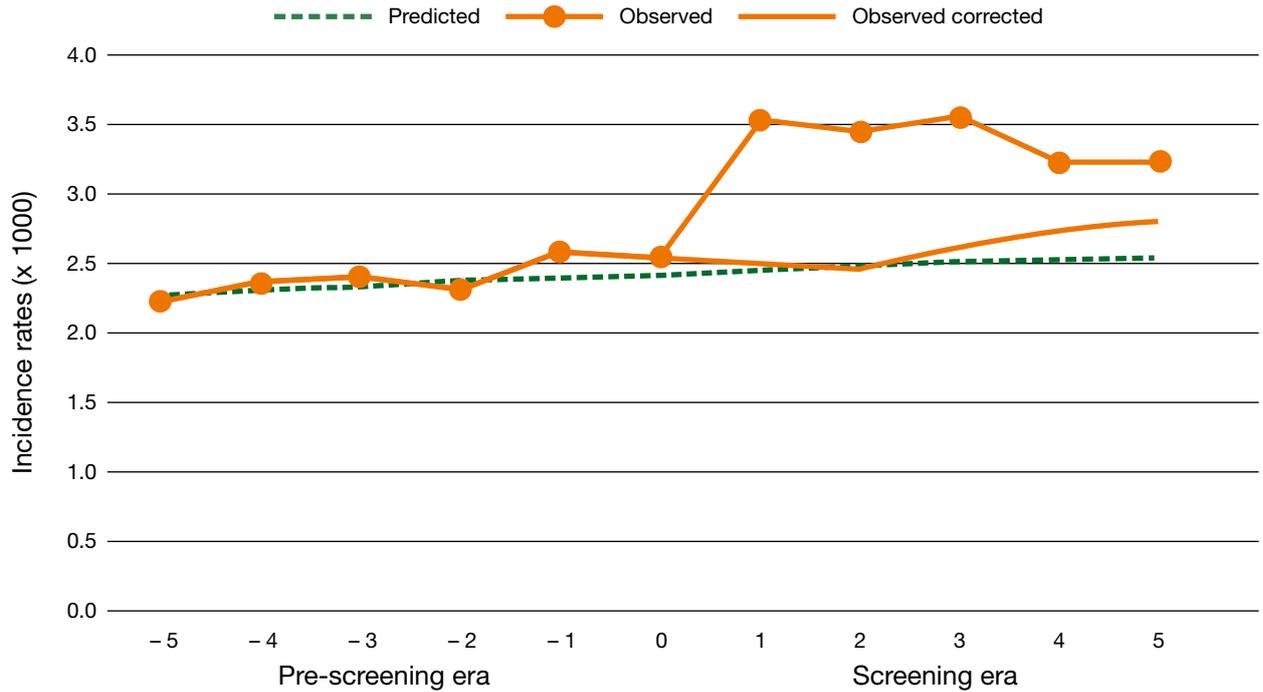


Figura 3. Tassi di incidenza attesi, osservati e osservati corretti per lead time. Dati progetto IMPATTO⁹.

Poisson ai dati pre-screening di Firenze (1985-1990) sotto l'assunzione di un trend temporale del 1,2% annuo – come precedentemente stimato in varie aree del Centro-Nord Italia⁹.

Sono state selezionate 61.568 donne appartenenti alla coorte delle donne 50-69enni nell'anno di inizio screening e seguite per incidenza di tumore mammario nei 15 anni successivi. In figura 4

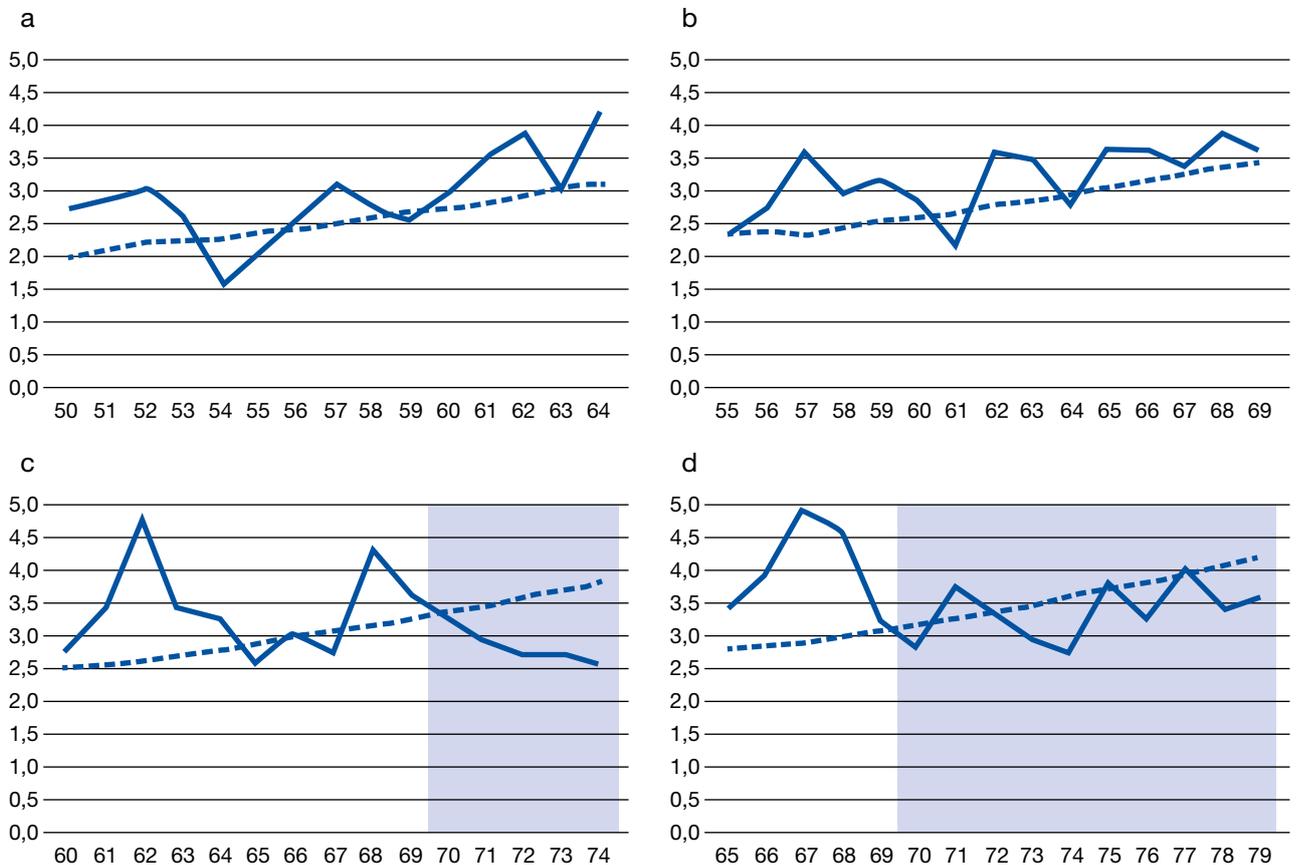


Figura 4. Tassi di incidenza per tumore della mammella in donne invitate (linea continua) e non invitate (linea tratteggiata) per età nell'anno di inizio screening: a) 50-54 anni, b) 55-59 anni, c) 60-64 anni, d) 65-69 anni¹⁰.

Tabella 1. Eccesso di incidenza e stima della sovradiagnosi per coorte di nascita¹⁰.

Età nell'anno di introduzione dello screening	Anni di attività di screening	Eccesso di incidenza (95% IC) nell'ultimo anno di screening	Anni dopo l'interruzione dello screening	Stima di sovradiagnosi (95% IC)
50-54	15	1,14 (1,04-1,23)	0	n.e.
55-59	15	1,15 (1,06-1,25)	0	n.e.
60-64	10	1,15 (1,04-1,27)	5	1,00 (0,92-1,08)
65-69	5	1,36 (1,17-1,57)	10	1,02 (0,94-1,10)

sono riportati, suddivisi per età nell'anno di inizio dello screening, i tassi di incidenza per tumore della mammella nel gruppo di donne invitate allo screening (linea continua) e non invitate (linea tratteggiata). In tutte e quattro le coorti è evidente il picco di incidenza durante il round di prevalenza e altri picchi ogni 2-3 anni. L'eccesso di incidenza si mantiene per tutto il tempo in cui la coorte continua ad essere screenata. Le due coorti più giovani (50-54 e 55-59enni nell'anno di inizio screening) sono ancora invitate allo screening alla fine del periodo in studio. Per le due coorti più anziane (60-64 e 65-69enni), invece, è disponibile un follow-up rispettivamente di 5 e 10 anni dopo l'interruzione dello screening al 69esimo anno di età (la zona colorata in grigio). Dopo l'interruzione dello screening i tassi di incidenza si riducono fortemente e scendono a livelli più bassi dei tassi attesi in una coorte di donne non invitate allo screening.

In **tabella 1**, l'intero periodo di studio (15 anni) è suddiviso in due periodi: gli anni di attività di screening e gli anni dopo l'ultimo test di screening. Per tutte le coorti è riportato l'eccesso di incidenza nell'ultimo anno disponibile di screening. Questo eccesso è intorno al 15% per le prime tre coorti mentre è molto più alto nell'ultima coorte (36%), dove ha un peso maggiore lo screening di prevalenza. La stima di sovradiagnosi può invece essere calcolata solo per ultime due coorti di nascita perché solo per queste due coorti è disponibile un follow-up sufficiente dopo l'interruzione dello screening. Nella coorte di donne tra i 60 e i 69 anni nell'anno di inizio screening il rapporto tra il numero cumulativo di casi osservato e atteso è risultato pari a 1,01 (95% IC: 0,95-1,07), includendo i carcinoma *in situ*. Per tenere in considerazione le fluttuazioni causali nella stima del trend, è stata effettuata un'analisi di sensibilità assumendo lo scenario più estremo, e anche più improbabile, cioè l'assenza di qualsiasi trend temporale. In questo caso la stima di sovradiagnosi è risultata pari al 13%, che possiamo quindi considerare come la soglia massima ottenuta nella "peggior ipotesi possibile".

Le stime di letteratura

Sebbene la stima di sovradiagnosi sia molto sensibile alle analisi del trend pre-screening, le valutazioni ottenute dai due studi osservazionali italiani^{9,10} riportano una sovradiagnosi intorno al 5% a cinque anni dall'introduzione dello screening e probabilmente vicino a zero quindici anni dopo l'introduzione del programma. Queste stime sono coerenti con quelle di sovradiagnosi ottenute applicando l'approccio dell'incidenza cumulativa ai dati provenienti dai trial randomizzati^{11,12}.

La review pubblicata su "Future Oncology"¹³ mostra la complessità metodologica della stima della sovradiagnosi e la necessità di tenere conto di tutti i potenziali *bias* associati a ciascun metodo al fine di ottenere una valutazione meno distorta possibile. I ri-

sultati pubblicati, infatti, variano ampiamente nella letteratura in rapporto alla metodologia utilizzata e alla correzione per *lead time*.

In un recente articolo pubblicato sul "British Medical Journal"¹⁴, è stata ipotizzata, sulla base di dati descrittivi, una sovradiagnosi di circa il 52%. È evidente che il confronto tra le diverse stime è ancora carente ed è quindi arduo accettare risultati così diversi. Questo è in particolare vero quando si richiede di inserire la stima del beneficio e dei rischi collaterali, tra cui la sovradiagnosi, nella comunicazione relativa agli screening. È evidente che mentre vi è accordo sull'opportunità di migliorare le strategie di comunicazione, è necessario concordare sulle stime quantitative, su cui ad oggi vi è incertezza e controversia. L'articolo del "Journal of American Medical Association"¹⁵ riprende questo dibattito ponendo a confronto lo screening per il tumore della mammella e quello per il carcinoma della prostata, due realtà che in Europa hanno strategie di diffusione completamente diverse. È però condivisibile la preoccupazione per la necessità di sviluppare la ricerca per una migliore definizione della aggressività delle lesioni e per protocolli capaci di migliorare la performance dello screening. Una strada che deve comunque passare per una valutazione empirica dei costi e dei benefici.

Bibliografia

1. International Agency for Research on Cancer Expert Group. *Breast Cancer Screening*. In: *IARC Handbooks of Cancer Prevention*. Vol. 7. Lyon, France: IARC 2002, p. 248.
2. Morrison AS. *Screening in chronic disease*. Monographs in epidemiology and biostatistics. Vol. 7. New York: Oxford University Press 1985.
3. Draisma G, Boer R, Otto SJ, et al. *Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*. J Natl Cancer Inst 2003;95:868-78.
4. Zappa M, Ciatto S, Bonardi R, et al. *Overdiagnosis of prostate carcinoma by screening: an estimate based on the results of the Florence Screening Pilot Study*. Ann Oncol 1998;9:1297-300.
5. Etzioni R, Penson DF, Legler JM, et al. *Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends*. J Natl Cancer Inst 2002;94: 81-90.
6. Paci E, Duffy S. *Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: overdiagnosis and overtreatment in service screening*. Breast Cancer Res 2005;7:266-70.
7. Day NE. *Overdiagnosis and breast cancer screening*. Breast Cancer Res 2005;7:228-9.
8. Biesheuvel C, Barratt A, Howard K, et al. *Effects of study methods and biases on estimates of invasive breast cancer overdiagnosis with mammography screening: a systematic review*. Lancet Oncol 2007;8:1129-38.
9. Paci E, Miccinesi G, Puliti D, et al. *Estimate of overdiagnosis of breast*

- cancer due to mammography after adjustment for lead time. A service screening study in Italy.* Breast Cancer Res 2006;8:R68.
10. Puliti D, Zappa M, Miccinesi G, et al. *An estimate of overdiagnosis 15 years after the start of mammographic service screening: an observational study in Florence (Italy).* Eur J Cancer 2009;45:3166-71.
11. Moss S. *Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: overdiagnosis in randomised controlled trials of breast cancer screening.* Breast Cancer Res 2005;7:230-4.
12. Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, et al. *Rate of overdiagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmo mammographic screening trial: follow-up study.* BMJ 2006;332:689-92.
13. Puliti D, Paci E. *The other side of technology: risk of overdiagnosis of breast cancer with mammography screening.* Future Oncol 2009;5:481-91.
14. Jørgensen KJ, Gotzsche PC. *Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends.* BMJ 2009;339: b2587.
15. Esserman L, Shieh Y, Thompson I. *Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer.* JAMA 2009;302:1685-92.

La sopravvivenza per carcinoma mammario in aree di screening

Enzo Coviello, Guido Miccinesi

Riassunto

Quest'articolo propone una peculiare modalità di utilizzo dell'analisi di sopravvivenza che permetta di minimizzare le distorsioni tradizionalmente individuate in questo tipo di analisi quando utilizzate per valutare l'impatto dello screening sulla mortalità del tumore alla mammella. La coorte considerata per questo studio è costituita da 63157 casi incidenti fra il 1991 e il 2005 (tumori invasivi ed in situ) in aree partecipanti al progetto 'IMPATTO'. Il follow-up medio è stato di 6,7 anni (DS 3,4). Sono stati osservati 8796 decessi per qualsiasi causa, dei quali 5118 per tumore della mammella. La proporzione di tumori di dimensioni superiori ai 2 cm è stata minore tra i casi diagnosticati allo screening (14,6% per il primo round, 10,9% per i round successivi) che tra i cancri intervallo (27,5%) o tra i casi incidenti nelle donne non invitate (31,7%) e nelle non rispondenti (33,2%). Il rapporto tra tassi di mortalità in eccesso nelle invitate e nelle non invitate, aggiustato per età, centro e periodo di calendario, è stato pari a 0,67 (95% IC: 0,60-0,76). Il Likelihood Ratio test per un effetto tempo-dipendente è non significativo (p value 0,930). Il mantenimento della differenza di mortalità in eccesso oltre i 5 anni tra invitate e non invitate suggerisce un impatto dello screening sulla mortalità specifica per tumore della mammella. Il rapporto tra tassi di mortalità in eccesso passa a 0,92 (95% IC: 0,82-1,04) dopo ulteriore aggiustamento per gravità della malattia (pT, pN, grading), indicando il permanere solo di una quota minore, peraltro non statisticamente significativa, di effetto non spiegato.

Summary

Survival analysis can be applied to evaluate the impact of service screening if a careful approach is utilised to minimise the well known possible biases of analysis like this. A cohort of 63157 incident cases between 1991 and 2005 has been taken into consideration, followed up on an average of 6.7 years, producing 8796 deaths of which 5118 due to breast cancer. Small size tumours (< 2 cm) were more prevalent among screen-detected women (14.6% at the first round, 10.9% at successive rounds) than among interval cancers (27.5%) or non invited women (31.7%) or non responders (33.2%). Excess mortality rate ratio adjusted for age, calendar year and center, comparing invited vs. non invited women, was 0.67 (95% CI 0.60-0.76). This effect was stable upon time (LR test for interaction with time: P = 0.930) suggesting a real effect on cause specific mortality. After further adjustment for grading and TNM the effect was 0.92 (95% CI 0.82-1.04), suggesting that if any, only a minor part of the effect was not explained by the differences in stage at diagnosis.

Introduzione

Il principale obiettivo di un programma di screening per il tumore della mammella è la riduzione della mortalità specifica nella popolazione invitata allo screening. I trial clinici randomizzati condotti tra gli anni '70 e '80 hanno mostrato una riduzione significativa della mortalità nel braccio di intervento, compresa nei vari studi tra il 20 e il 35% nelle donne tra i 50 e i 69 anni di età alla diagnosi¹. La sfida attuale è diversa: si tratta di mostrare l'impatto dello screening a livello delle popolazioni invitate al di fuori della cornice sperimentale dei trial. Differenti metodi sono stati proposti in letteratura (vedi D. Puliti "La valutazione della riduzione di mortalità: un approccio caso controllo", in questa monografia). Possiamo accogliere tra questi metodi anche l'analisi di sopravvivenza solo a condizione di poter trattare adeguatamente le distorsioni a vantaggio dello screening, legate alla anticipazione della data di diagnosi – che di per sé assicura una più lunga sopravvivenza anche in assenza di effettiva riduzione della mortalità causa specifica – e alla selezione di tumori a lenta progressività – che hanno maggiore probabilità di essere individuati allo screening rispetto ai tumori con progressività maggiore.

La coorte che va costituendosi per lo studio IMPATTO, ampiamente presentata in questa monografia, costituisce una buona occasione per condurre questo tipo di analisi, in ragione della

larghissima casistica, della lunghezza del follow-up e della ricchezza di informazione alla diagnosi, aspetti che concorrono nel rendere possibile il controllo dei *bias* sopra ricordati.

Metodi

La sopravvivenza relativa è il metodo preferito per stimare la sopravvivenza dei pazienti quando si utilizzano dati raccolti dai Registri Tumori di popolazione. Infatti, per i Registri Tumori la stima della sopravvivenza causa-specifica può essere problematica poiché l'informazione sulla causa di morte è spesso non affidabile o non disponibile. La sopravvivenza relativa è invece stimata come rapporto tra la sopravvivenza osservata dei pazienti per tutte le cause di morte e la loro sopravvivenza attesa.

La *sopravvivenza osservata* è in genere stimata applicando il metodo attuariale. Il follow-up dei pazienti è diviso in intervalli e in ciascuno di essi si calcola la probabilità di sopravvivenza. Le stime intervallo-specifiche sono quindi moltiplicate tra di loro per ottenere la sopravvivenza cumulativa fino a un determinato tempo dall'inizio del follow-up.

La *sopravvivenza attesa* è calcolata in base alle probabilità di sopravvivenza di una popolazione di riferimento, in genere la popolazione della regione o della provincia in cui il registro rileva i casi di tumore, stratificata per età, sesso e anno di calendario. A partire

da queste probabilità la sopravvivenza attesa può essere calcolata con diversi metodi. Quando si stima la sopravvivenza a lungo termine, a 10 o a 20 anni, il metodo più appropriato è quello di Hakulinen che è stato perciò applicato in questo studio.

Per calcolare la sopravvivenza relativa dei pazienti a 10 anni dalla diagnosi l'approccio finora più seguito è stato quello di includere nell'analisi l'esperienza di sopravvivenza dei pazienti la cui diagnosi risale a più di 10 anni e dei pazienti con diagnosi più recente anche se questi ultimi non sono stati seguiti per tutti i 10 anni. Questo, secondo una terminologia usuale in questo tipo di studi, è indicato come approccio *completo*. In **figura 1** sono riportati tutti gli anni-persona che contribuiscono alla stima della sopravvivenza a 10 anni secondo questo tipo di approccio, nel caso di dati aggiornati fino al 2005. L'approccio completo ha lo svantaggio di essere influenzato dall'esperienza di sopravvivenza di casi diagnosticati molti anni prima e quindi di fornire stime non aggiornate rispetto alle attuali aspettative di vita.

Per ovviare a questo inconveniente è stato proposto l'approccio *di periodo*². In questo caso per stimare la sopravvivenza si considerano gli anni-persona all'interno di una finestra temporale selezionata in modo da comprendere l'esperienza di sopravvivenza dei casi con diagnosi più recente. L'area grigia nella **figura 1** mostra quali anni-persona sono inclusi nell'analisi di periodo, con dati aggiornati come nella situazione sopra esemplificata, selezionando una finestra temporale che inizia nel 2001 e termina nel 2005. I casi diagnosticati molti anni prima, nell'esempio tra il 1991 e il 2000, contribuiscono alla stima solo per il periodo compreso all'interno della finestra temporale. Essi entrano in osservazione dopo uno o più anni dalla diagnosi e sono perciò troncati a sinistra.

Spesso accade che i dati di follow-up siano più aggiornati rispetto agli anni per cui i casi incidenti sono stati raccolti. Nel database dello studio IMPATTO i dati di incidenza sono aggiornati al 2005 mentre quelli di follow-up arrivano al 2007. In questo tipo di contesto la finestra temporale deve essere adattata per includere gli anni-persona mancanti relativi ai primi intervalli del

tempo di follow-up³. Gli anni-persona considerati in questo tipo di approccio, definito *ibrido*, sono illustrati in **figura 2**. Le stime presentate nel presente articolo sono state ottenute con questo approccio, selezionando gli anni-persona come riportato in tale figura.

La sopravvivenza relativa spesso varia a seconda dell'età dei pazienti. Per la maggior parte dei tumori tende ad essere più bassa nei pazienti più anziani rispetto ai più giovani. Quando si confronta la sopravvivenza relativa di due popolazioni la loro differenza potrebbe dipendere dalla diversa distribuzione per età dei pazienti. Perciò è utile calcolare stime di sopravvivenza *standardizzate per età*. La standardizzazione con metodo diretto consiste nello stimare la sopravvivenza per specifiche fasce di età, e quindi nel calcolare la loro media pesata dove i pesi corrispondono alle proporzioni dei pazienti nelle stesse fasce di età in una popolazione standard. In questo studio sono stati utilizzati i pesi uguali allo standard 1 proposto da Corazzari et al.⁴

Per confrontare la sopravvivenza relativa tra pazienti con specifiche caratteristiche si utilizzano, in questo lavoro, i *modelli della mortalità in eccesso*. La mortalità per tutte le cause dei pazienti affetti da cancro può essere considerata come la somma della mortalità della popolazione di riferimento e dell'eccesso di mortalità dovuto al tumore. È proprio quest'ultima quantità che viene modellata ricorrendo ad un apposito modello lineare generalizzato o ai cosiddetti modelli parametrici flessibili^{5,6}. In questo studio è stato applicato un modello di questo tipo perché ha il vantaggio di utilizzare dati a livello individuale e di adattare meglio gli effetti delle covariate che cambiano nel corso del tempo di follow-up.

In un modello aggiustato per età, anno di diagnosi e registro è stato perciò stimato l'eccesso di mortalità nelle pazienti affette da tumore della mammella, invitate e non invitate al test di screening e calcolata, come stima di impatto dello screening, la differenza di tale eccesso. È stata inoltre ottenuta la sopravvivenza aggiustata dei casi invitati e non invitati, determinata in modo che la distribuzione delle altre covariate presenti nel modello sia

Anno Diagnosi	Anno Follow-up														
	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
1991	1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10				
1992		1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10			
1993			1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10		
1994				1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10	
1995					1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10
1996						1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10
1997							1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9
1998								1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8
1999									1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7
2000										1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6
2001											1	1-2	2-3	3-4	4-5
2002												1	1-2	2-3	3-4
2003													1	1-2	2-3
2004														1	1-2
2005															1

Figura 1. Approccio *completo* alla stima della sopravvivenza relativa a 10 anni dalla diagnosi, follow-up al 31 dicembre 2005, incidenza 1991-2005: i casi diagnosticati dal 1991 al 1995 contribuiscono alla stima della sopravvivenza a 10 anni per l'intero periodo considerato, mentre quelli diagnosticati dal 1996 al 2005 contribuiscono solo per gli anni di follow-up effettivamente osservati. Approccio di *periodo*: gli anni-persona considerati sono quelli indicati nelle celle a sfondo grigio.

Anno Diagnosi	Anno Follow-up																
	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
1991	1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10						
1992		1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10					
1993			1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10				
1994				1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10			
1995					1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10		
1996						1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10	
1997							1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10
1998								1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10
1999									1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9
2000										1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8
2001											1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7
2002												1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6
2003													1	1-2	2-3	3-4	4-5
2004														1	1-2	2-3	3-4
2005															1	1-2	2-3
2006																-	-
2007																	-

Figura 2. Approccio *ibrido*: i dati di incidenza sono aggiornati al 2005 mentre il follow-up è aggiornato al 2007. Una finestra temporale 2003-2007 non sarebbe appropriata perché l'esperienza di sopravvivenza dei casi incidenti nel 2006 e 2007 non è nota. In sostituzione dei dati indisponibili i casi incidenti nel 2001 e 2002 devono entrare nell'analisi dalla data della diagnosi.

la stessa nei due gruppi a confronto⁷. Nel valutare i risultati ottenuti è importante tenere presente che i soggetti sono stati considerati invitati indipendentemente dalla loro effettiva adesione allo screening (analisi *intention-to-screen*).

Nei casi rilevati allo screening la diagnosi del tumore è anticipata (*lead time*). Se il beneficio dello screening fosse solo dovuto all'anticipazione diagnostica dopo alcuni anni dalla diagnosi l'eccesso di mortalità nei casi invitati dovrebbe tendere a uguagliare quello nei casi non invitati. È stato perciò stimato l'*andamento della differenza dell'eccesso di mortalità tra invitate e non invitate* nel corso dei 10 anni di follow-up analizzato e saggiata con un *Log-Likelihood Ratio Test* l'ipotesi che tale differenza vari nel tempo.

Il *length bias*, cioè la diagnosi allo screening di tumori della mammella con bassa o assente aggressività, è considerato un possibile e rilevante effetto collaterale dello screening. Se la differenza dell'eccesso di mortalità dei casi invitati e non invitati al test di screening si annullasse in un *modello aggiustato per le caratteristiche del tumore* si potrebbe escludere un ruolo importante del *length bias* nel determinare tale differenza. È stato perciò adattato, in conclusione alla nostra analisi, un modello dell'eccesso di mortalità in cui, oltre alle precedenti, sono state incluse variabili indicatrici per pT (1a, 1b e 1c, 2+, sconosciuto), pN (positivi, negativi, sconosciuto) e grading (1, 2, 3 e sconosciuto).

Risultati

La coorte considerata per questo studio è costituita da 63.157 casi incidenti fra il 1991 e il 2005 (tumori invasivi e *in situ*). L'età media alla diagnosi è di 60,1 anni (DS 10,6, range 40-79). Il 35% dei casi è residente in regioni del Nord-Ovest e Nord-Est esclusa l'Emilia Romagna, il 51,2% in regioni del Centro o nell'Emilia Romagna, il 13,8% in regioni del Sud o delle Isole. Il follow-up medio è stato di 6,7 anni (DS 3,4).

In **tabella 1** sono presentate le caratteristiche clinico-patologiche della coorte.

Il 34,1% dei tumori è stato diagnosticato in donne invitate allo screening. Il 18,6% dei tumori è stato diagnosticato ad un esame di screening, o al primo round (screen-detected di prevalenza, 9,4%) o in occasione di un round successivo (screen-detected di incidenza, 9,2%). L'8,8% dei casi è stato diagnosticato tra donne non rispondenti all'invito e il 6,8% nei periodi di intervallo tra i diversi round.

La proporzione di tumori *in situ* è stata il 14,1% tra le screen-detected al primo round, il 16,1% tra le screen-detected ai round successivi, e compresa tra il 6,4 e l'8% tra tutte le altre.

La proporzione di tumori di dimensioni superiori ai 2 cm è minore tra i casi diagnosticati allo screening (14,6% per il primo round, 10,9% per i round successivi) rispetto ai cancri intervallo (27,5%) o tra i casi incidenti nelle donne non invitate (31,7%) e nelle non rispondenti (33,2%).

L'assenza di disseminazione linfonodale (pN0) è pari al 34-52% tra le screen-detected, al 27-29% tra le invitate non screen-detected, e al 40% tra le non invitate.

I tumori ben differenziati sono tra il 22,2 e il 21,8% nelle screen-detected, tra il 11,5 e il 12,9% nelle invitate non screen-detected, e il 10,7% tra le non invitate.

Sono stati osservati 8.796 decessi per qualsiasi causa, dei quali 5118 per tumore della mammella.

Per la analisi della sopravvivenza sono stati considerati solo i casi invasivi. Nella **figura 3** si può apprezzare la sopravvivenza relativa osservata nelle diverse fasce di età. Nonostante il metodo della sopravvivenza relativa depuri il risultato dalla diversa mortalità per altra causa legata alla età, è evidente lo svantaggio in termini di sopravvivenza osservato tra i casi che non hanno beneficiato dello screening per raggiunti limiti di età. La **figura 4** rappresenta la sopravvivenza relativa per area geogra-

Tabella 1. Caratteristiche clinico-patologiche della casistica considerata per l'analisi di sopravvivenza; anni di incidenza 1991-2005.

	Screen-detected (SD) di prevalenza	Screen-detected (SD) di incidenza	Non screen-detected (NSD) screenati	Non screen-detected (NSD) non rispondenti	Totale Invitate	Non invitate	Totale
Casi (% di riga)	6495 (9,4)	6354 (9,2)	4665 (6,8)	6109 (8,8)	23623 (34,1)	45562 (65,9)	63157
pT							
PTis	916 (14,1)	1022 (16,1)	372 (8,0)	449 (7,3)	2759 (11,7)	2909 (6,4)	5668 (8,2)
Ptmicr	142 (2,2)	164 (2,6)	63 (1,3)	72 (1,2)	441 (1,9)	535 (1,2)	976 (1,4)
PT1a	461 (7,1)	440 (6,9)	174 (3,7)	231 (3,8)	1306 (5,5)	1546 (3,4)	2852 (4,1)
PT1b	1512 (23,3)	1681 (26,5)	701 (15,0)	780 (12,8)	4674 (19,8)	5778 (12,7)	10452 (15,1)
PT1c	2336 (36,0)	2214 (34,8)	1796 (38,5)	1950 (31,9)	8296 (35,1)	15290 (33,6)	23586 (34,1)
PT1 ns	29 (0,5)	18 (0,3)	13 (0,3)	21 (0,3)	81 (0,3)	1124 (2,5)	1205 (1,7)
PT2+	947 (14,6)	694 (10,9)	1281 (27,5)	2028 (33,2)	4950 (20,9)	14461 (31,7)	19411 (28,1)
Non noto	152 (2,3)	121 (1,9)	265 (5,7)	578 (9,5)	1116 (4,7)	3919 (8,6)	5035 (7,3)
pN*							
pN0	2953 (52,9)	1807 (33,9)	1185 (27,6)	1634 (28,9)	7579 (36,3)	17110 (40,1)	24689 (38,9)
pN+	1080 (19,4)	613 (11,5)	781 (18,2)	1200 (21,2)	3674 (17,6)	11535 (27,1)	15209 (23,9)
Non Noto	1546 (27,7)	2912 (54,6)	2327 (54,2)	2826 (49,9)	9611 (46,1)	14008 (32,8)	23619 (37,2)
Grading*							
Ben differenziato	1240 (22,2)	1162 (21,8)	554 (12,9)	649 (11,5)	3605 (17,3)	4575 (10,7)	8181 (12,9)
Moderatamente differenziato	2115 (37,9)	2236 (41,9)	1556 (36,3)	2039 (36,0)	7946 (38,1)	14987 (35,2)	22933 (36,1)
Scarsamente differenziato	1014 (18,2)	1201 (22,5)	1438 (33,5)	1705 (30,1)	5358 (25,7)	10034 (23,5)	15392 (24,2)
Non noto	1210 (21,7)	733 (13,8)	745 (17,4)	1267 (22,4)	3955 (18,9)	13056 (30,6)	17011 (26,8)
Morti per tumore mammella	220	126	291	642	1279	3839	5118
Morti per tutte le cause	423	290	501	995	2209	6587	8796

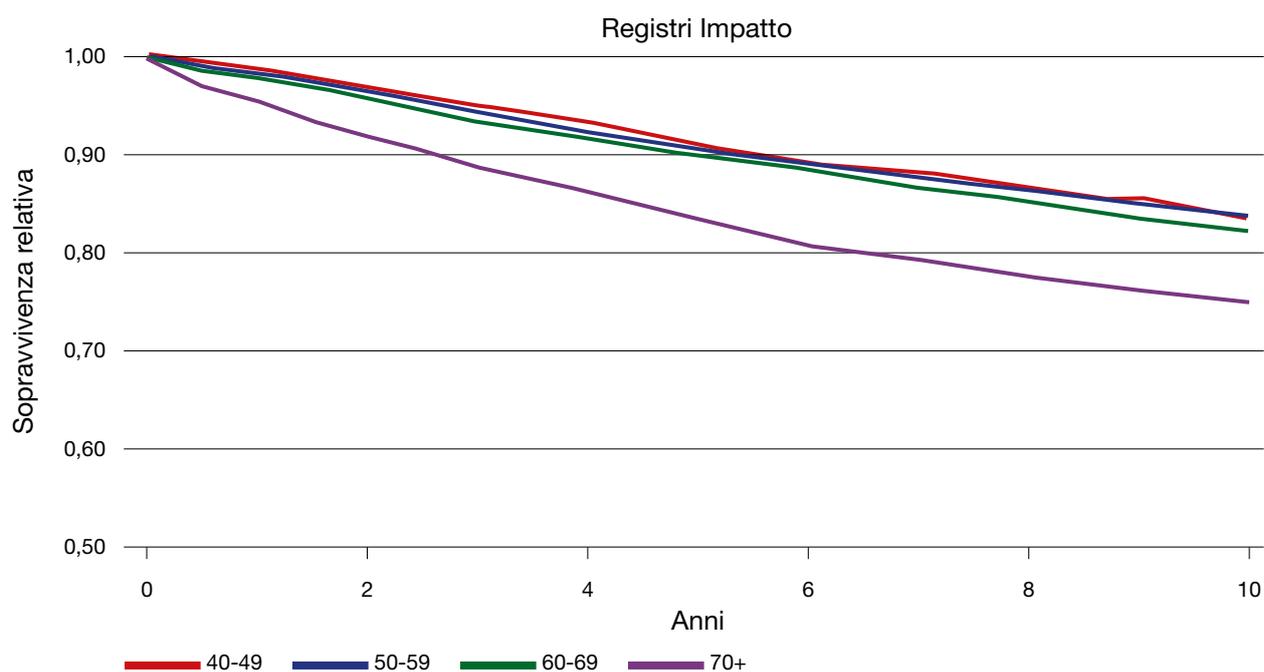
*Esclusi *in situ*.

Figura 3. Sopravvivenza relativa per fasce di età.

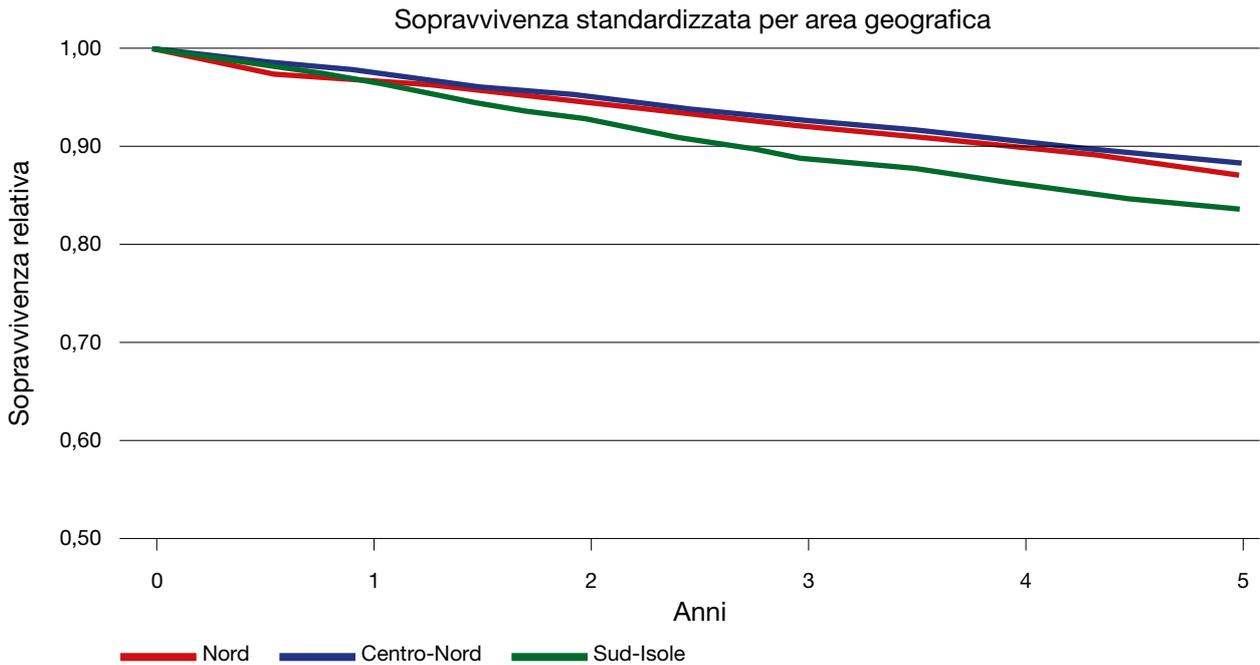


Figura 4. Sopravvivenza relativa per area geografica (Nord escluso Emilia Romagna, Centro con Emilia Romagna, Sud e Isole), standardizzata per età.

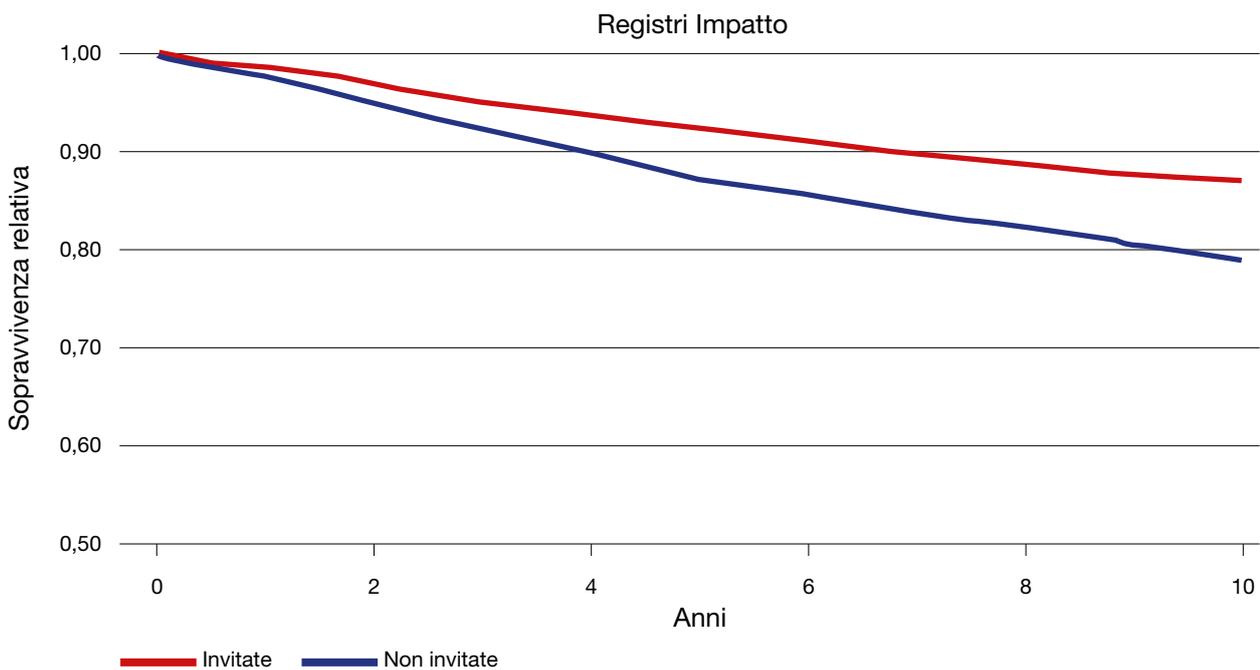


Figura 5. Sopravvivenza relativa per invito allo screening.

fica. La standardizzazione per età permette una comparazione corretta tra le aree. Il peggior andamento nel Sud e Isole è in gran parte riferibile alla diversa proporzione di soggetti invitati (9% nel Sud-Isole, rispetto al 20,6% al Nord, e al 47,7% per Emilia Romagna e Centro), dovuta alla più travisa implementazione dei programmi di screening

L'effetto dell'invito allo screening sulla sopravvivenza relativa è presentato in figura 5. A 10 anni dalla diagnosi lo scarto tra le due popolazioni è oltre gli 8 punti percentuali.

Nella figura 6a l'impatto dell'invito allo screening è articolato

secondo la modalità di diagnosi. La sopravvivenza relativa più bassa è quella delle donne non rispondenti all'invito. La differenza tra la sopravvivenza delle donne con tumore diagnosticato allo screening e quella delle non rispondenti all'invito si attesta intorno ai 18 punti percentuali. In figura 6b le stesse informazioni sono espresse in termini di tassi di mortalità in eccesso (rispetto all'atteso per una popolazione corrispondente non ammalata di tumore alla mammella). Il passaggio ai tassi permette di valutare meglio l'andamento temporale di queste differenze. Oltre al discreto parallelismo nel tempo tra i tassi spicca la mortalità

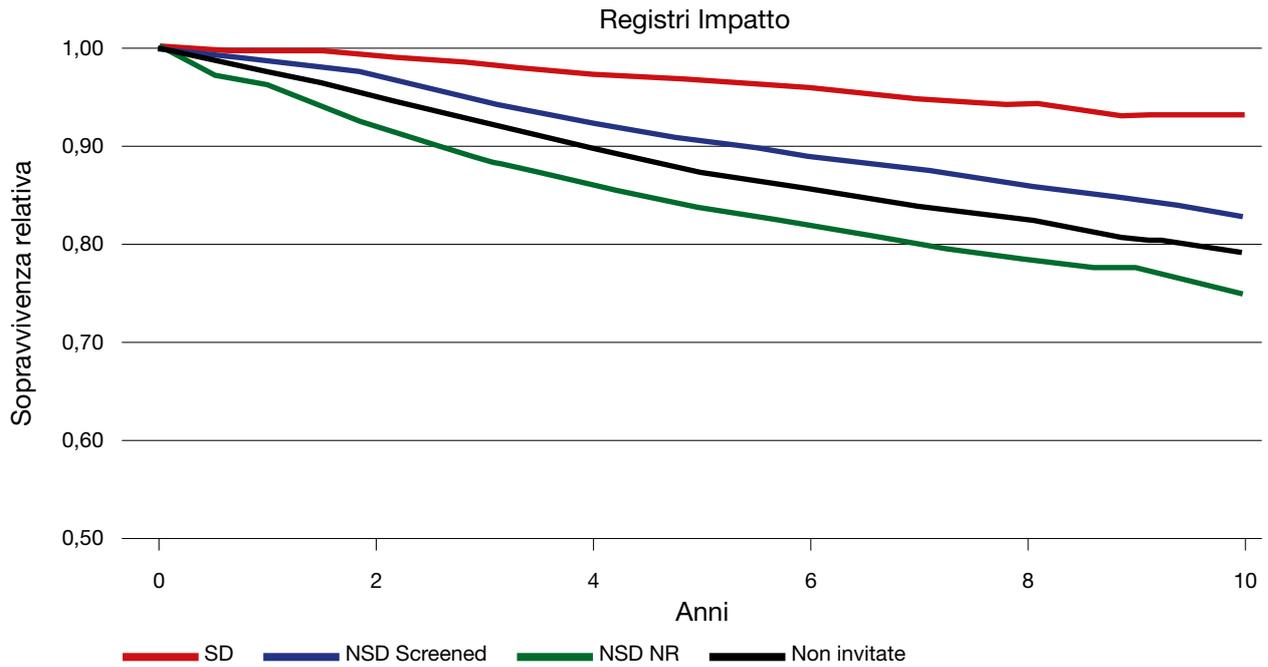


Figura 6a. Sopravvivenza relativa per modalità diagnostica: SD = Screen-detected; NSD Screened = Screened (ma) non screen-detected; NSD NR = Non screen-detected non responders; Non Invitate.

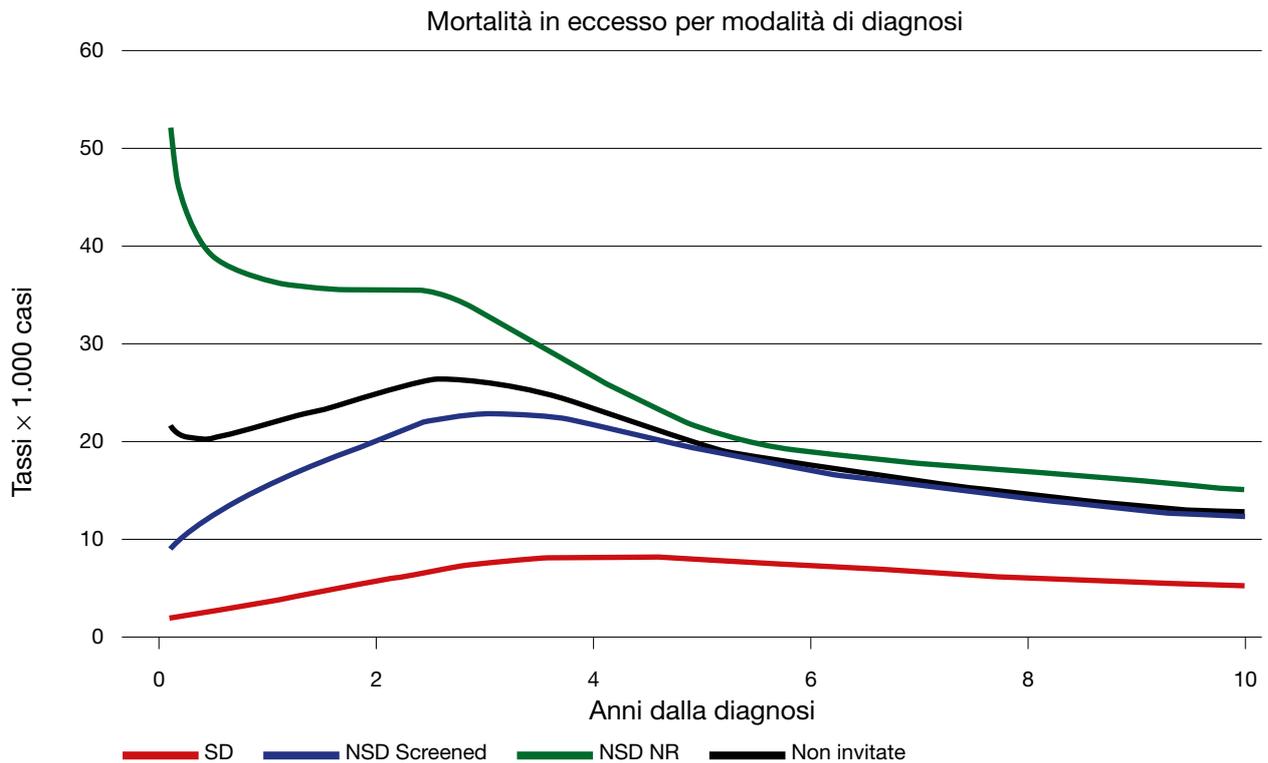


Figura 6b. Tassi di mortalità in eccesso per modalità diagnostica: SD = Screen-detected; NSD Screened = Screened (ma) non screen-detected; NSD NR = Non screen-detected non responders; Non Invitate.

in eccesso per la popolazione non rispondente nei primi anni dalla diagnosi, indice indiretto di un possibile impegno con la malattia neoplastica o con altra malattia al momento del rifiuto dell'invito.

Nelle figure successive l'analisi per andamento temporale della differenza dei tassi di mortalità in eccesso aggiustata per età, pe-

riodo e centro di diagnosi, e la stessa analisi ripetuta dopo aggiustamento anche per stadio del tumore, permettono di interpretare, come effettivo impatto sulla mortalità, le osservazioni desunte dalle analisi di sopravvivenza fin qui riportate.

Nella figura 7a la differenza di mortalità in eccesso tra invitate e non invitate, aggiustata solo per età, periodo e registro, si man-

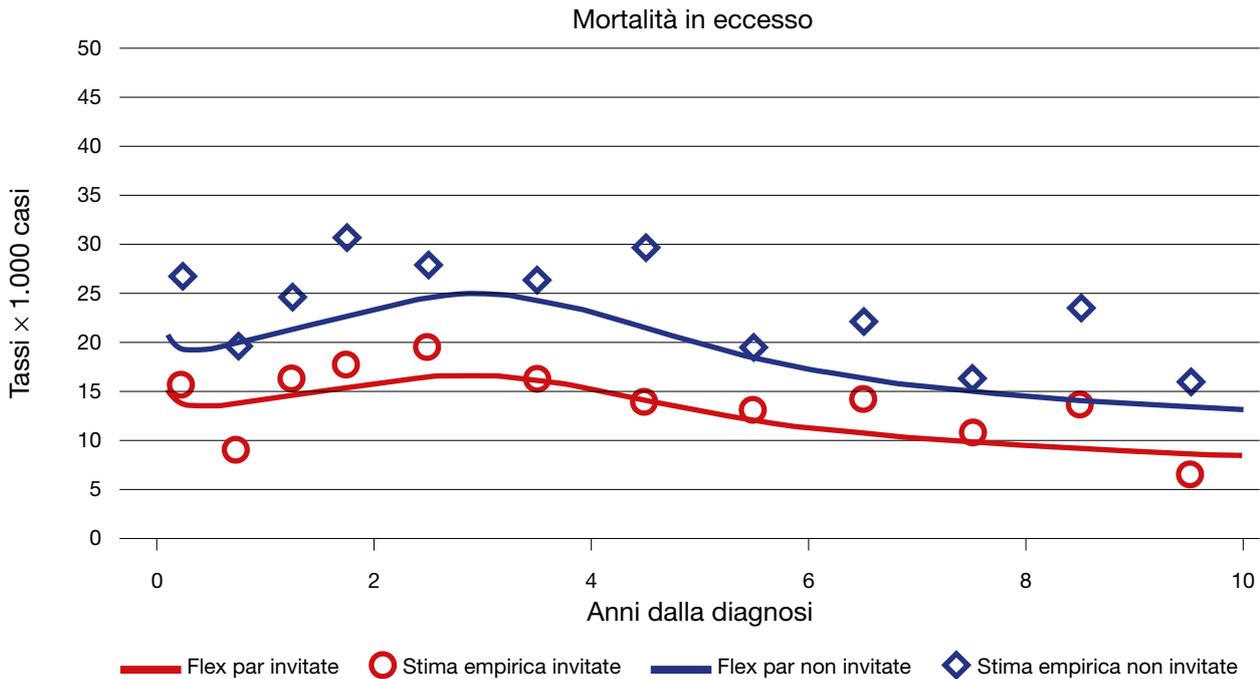


Figura 7a. Tassi di mortalità in eccesso tra le donne affette da tumore della mammella, distinti per invito allo screening, aggiustati per età, periodo e centro di diagnosi.

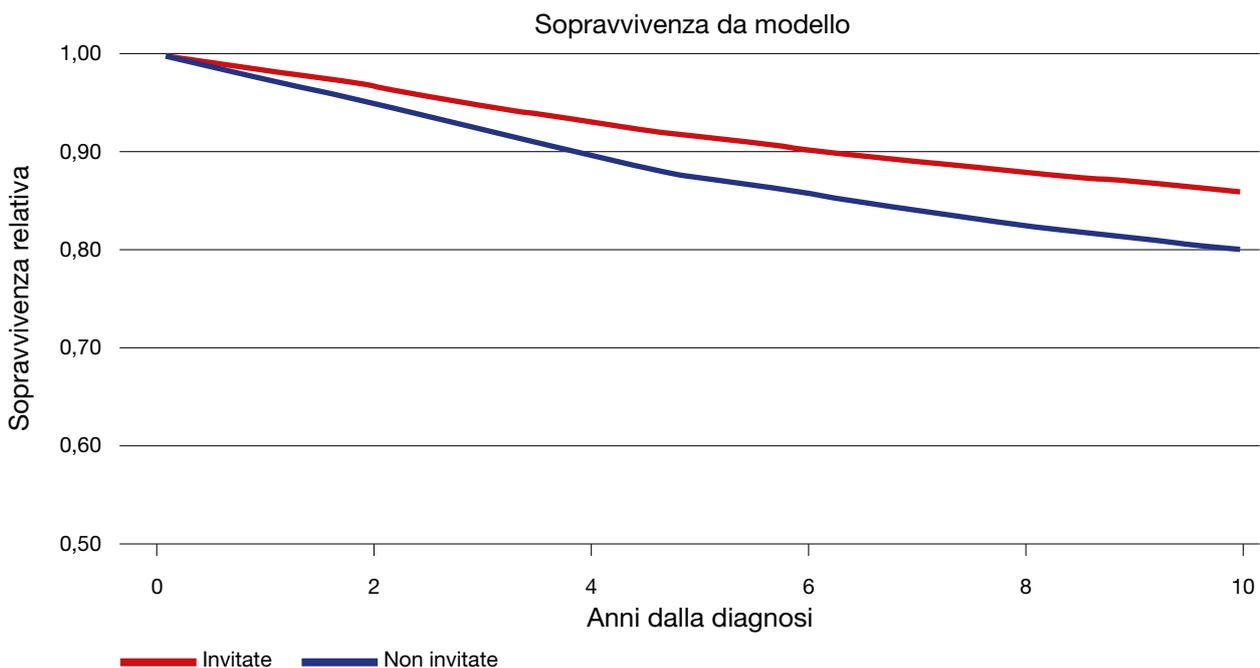


Figura 7b. Sopravvivenza relativa per invito allo screening, ottenuta da modello aggiustato per età, periodo e centro di diagnosi.

tiene quasi invariata per tutto il periodo di follow-up (le linee sono quasi parallele), anche oltre 5 anni dopo la diagnosi, in un intervallo temporale cioè in cui il tempo di anticipazione diagnostica (stimato in media entro i 5 anni) dovrebbe essere stato riassorbito. Il mantenimento della differenza di mortalità in eccesso oltre i 5 anni suggerisce quindi un impatto dello screening sulla mortalità specifica per tumore della mammella. Il rapporto tra tassi di mortalità in eccesso nelle invitate e nelle non invitate è pari a 0,67 (95% IC: 0,60-0,76). Il *Likelihood Ratio Test*, che mette formalmente alla prova l'esistenza di un effetto tempo-di-

pendente di questo rapporto tra tassi, è ampiamente non significativo, essendo pari a 0,45 (3 g.l.), corrispondente a un p value di 0,930. Nella figura 7b lo stesso dato è riportato in termini di sopravvivenza relativa per invitate e non invitate stimata da modello aggiustato per età, periodo, centro di diagnosi, determinata in modo che la distribuzione delle covariate presenti nel modello sia la stessa nei due gruppi a confronto.

Se poi questo effetto dell'invito allo screening sulla mortalità in eccesso, dimostrato stabile nel tempo, è dovuto principalmente alla migliore stadiazione alla diagnosi, come intenzionalmente

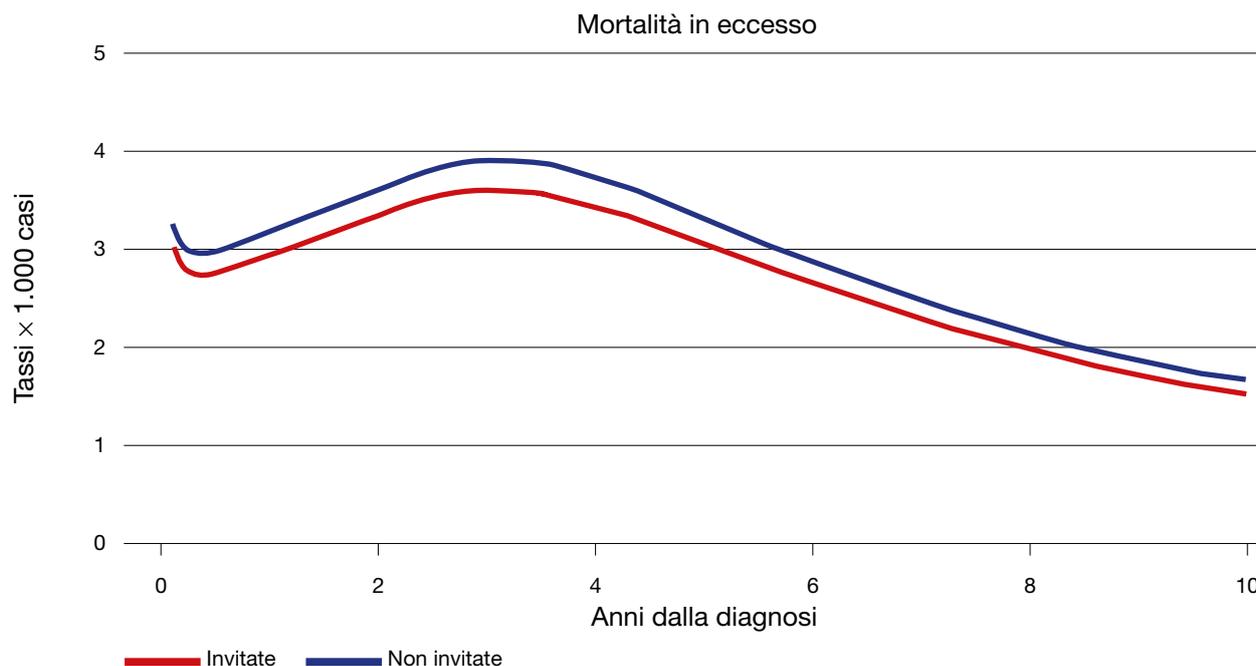


Figura 8a. Tassi di mortalità in eccesso tra le donne affette da tumore della mammella, distinti per invito allo screening, aggiustati per età, periodo e centro di diagnosi e per stadio del tumore (pT, pN, grading).

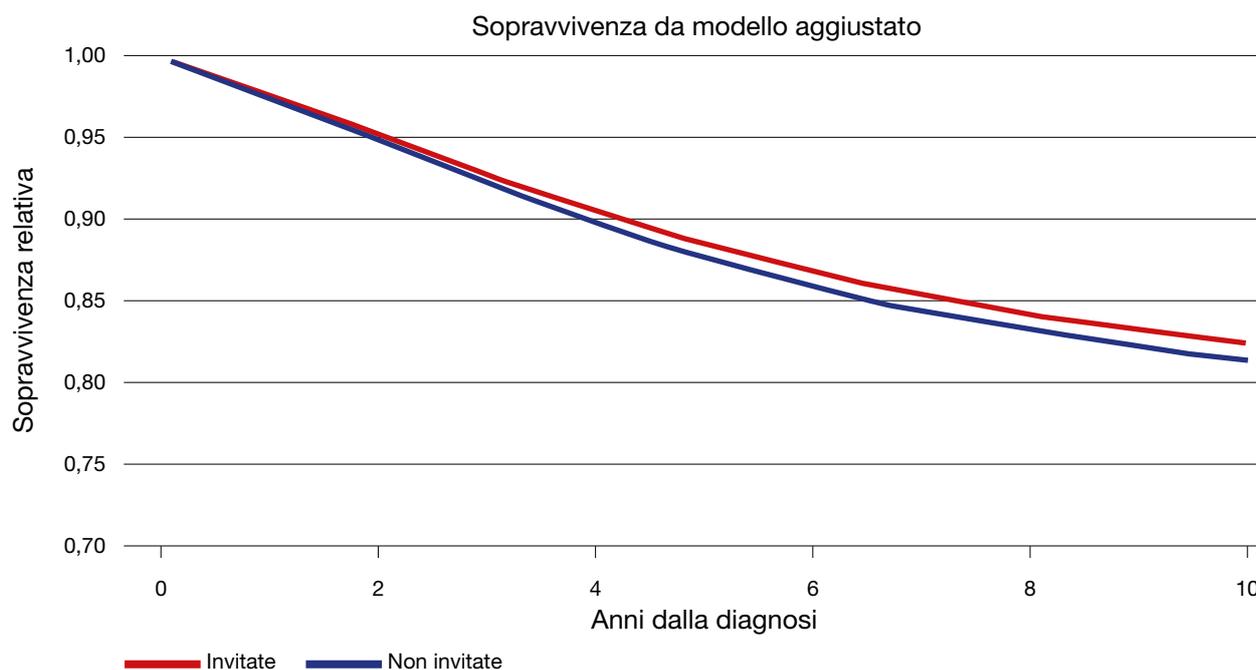


Figura 8b. Sopravvivenza relativa per invito allo screening, ottenuta da modello aggiustato per età, periodo, centro di diagnosi e per stadio del tumore (pT, pN, grading).

ricercato dalle pratiche di screening, e non alla selezione di tumori a lenta progressione, la ripetizione dello stesso modello con l'ulteriore aggiustamento per stadio del tumore alla diagnosi dovrebbe riassorbirlo per la gran parte. La [figura 8a](#) mostra appunto questo risultato. Il modello sottostante ai tassi raffigurati nella figura riporta un rapporto tra tassi di mortalità in eccesso pari a 0,92 (95% IC: 0,82-1,04), indicando quindi il permanere solo di una quota minore, peraltro non statisticamente significativa, di effetto non spiegato. Anche in questo caso si dimostra l'assenza di una dipendenza dal tempo: *Likelihood Ratio Test* pari a 0,98

(3 g.l.), corrispondente a un p value di 0,807. Nella [figura 8b](#) lo stesso dato è riportato in termini di sopravvivenza relativa.

Conclusione

La coorte dello studio IMPATTO permette un'analisi di sopravvivenza sufficientemente articolata per poter controllare i principali *bias* (*lead time* e *length time bias*) legati all'utilizzo di questo genere di analisi nella valutazione di impatto dei programmi di screening. Il presente lavoro, applicando la sopravvivenza relativa e

modelli della mortalità in eccesso, conferma quanto già osservato in una coorte di dimensioni più ridotte⁸ con modelli basati sulla mortalità causa-specifica, permettendo di dimostrare, in particolare, la stabilità temporale del guadagno di sopravvivenza grazie alla maggiore stabilità dei dati, il ridotto impatto dell'eventuale effetto dovuto alla selezione di tumori a lenta o nulla progressività, e la stima della riduzione della mortalità attribuibile all'invito allo screening, che è risultata pari al 33% (36% nello studio citato⁸).

Bibliografia

1. Vainio H, Bianchini F, editors. *IARC handbook of cancer prevention*. Vol. 7. *Breast cancer screening*. Lyon, France: IARC Press 2002
2. Brenner H, Gefeller O. *Deriving more up-to-date estimates of long-term patient survival*. *J Clin Epidemiol* 1997;50:211-6.
3. Brenner H, Rachet B. *Hybrid analysis for up-to-date long-term survival rates in cancer registries with delayed recording of incident cases*. *Eur J Cancer* 2004;40:2494-501.
4. Corazziari I, Quinn M, Capocaccia R. *Standard cancer patient population for age standardising survival ratios*. *Eur J Cancer* 2004;40:2307-16.
5. Dickman PW, Sloggett A, Hills M, et al. *Regression models for relative survival*. *Stat Med* 2004;23:51-64.
6. Nelson CP, Lambert PC, Squire IB, et al. *Flexible parametric models for relative survival, with application in coronary heart disease*. *Stat Med* 2007;26:5486-98.
7. Therneau T, Grambsch PM. *Modeling Survival Data. Extending the Cox Model*. New York: Springer-Verlag 2000.
8. Paci E, Coviello E, Miccinesi G, et al; IMPACT Working Group. *Evaluation of service mammography screening impact in Italy. The contribution of hazard analysis*. *Eur J Cancer* 2008;44:858-65.

Screening mammografico e riduzione dei tassi di mastectomie

Manuel Zorzi, Stefano Guzzinati

Riassunto

Introduzione. L'utilizzo della chirurgia conservativa (CC) costituisce un risultato molto importante dello screening. Infatti l'anticipo diagnostico ottenuto grazie allo screening comporta un incremento nella quota di casi di dimensioni limitate, trattabili ricorrendo esclusivamente alla CC.

Metodi. Abbiamo utilizzato l'archivio dello studio IMPATTO per valutare l'associazione tra screening e approccio chirurgico. È stata calcolata la relazione tra tipo di intervento chirurgico e diversi fattori quali la modalità diagnostica (screening piuttosto che in altri contesti), alla macroarea geografica, all'età, all'anno di incidenza. Abbiamo inoltre calcolato gli andamenti temporali dei tassi di incidenza dei tumori per dimensione (precoci e avanzati), delle mastectomie e degli interventi conservativi.

Risultati. Sono stati analizzati 55.981 tumori diagnosticati nel periodo 1997-2005.

I casi precoci (per i quali vi è l'indicazione alla CC) rappresentano l'82% della casistica totale, il 93% dei casi screen-detected (SD) al primo esame e il 96% agli esami successivi. Complessivamente, la quota di casi sottoposti a CC è stata pari al 61%, con un incremento costante dal 51% del 1997 al 66% del 2005. La CC è stata effettuata nel 76% dei casi SD al primo test e nell'84% di quelli a test ripetuti, contro il 55% dei casi diagnosticati al di fuori dallo screening. Anche la quota di conservative nelle lesioni precoci è risultata maggiore nei casi SD rispetto agli altri.

Nel periodo esaminato l'incidenza dei casi avanzati si è ridotta, passando dallo $0,36 \times 1000$ del 1999 allo $0,26$ nel 2005, con una parallela progressiva diminuzione dei tassi di mastectomia, che nell'intero periodo si sono quasi dimezzati.

Conclusioni. L'introduzione degli screening ha portato a una riduzione dei tassi di mastectomia con un miglioramento dell'appropriatezza del trattamento dei tumori in situ e invasivi di piccole dimensioni. L'attitudine locale dei chirurghi riguardo l'utilizzo della CC continua a essere un fattore determinante delle differenze geografiche.

Summary

Background. Breast conserving surgery (BCS) may represent an important outcome of screening programmes. The diagnostic anticipation obtained by screening increases the proportion of cases of small dimension that can be treated avoiding mastectomy.

Methods. We used the Impact study archive to evaluate the association between screening and surgery. We calculated the relationship between type of surgery (BCS vs. mastectomy) and some factors such as diagnostic modality (screen-detected vs. others), geographic area, age at diagnosis, incidence year and others. We also calculated the incidence trends of cases by dimension and of surgical interventions by type.

Results. We analysed 55,981 cases diagnosed during 1997-2005.

82% cases overall were small (with a diameter smaller than 30 mm) and this proportion increased to 93% of SD cases at the first exam and 96% of SD at repeat exam.

Overall 61% of cases underwent BCS, with a constant increase from 51% in 1997 to 66% in 2005. BCS was carried out in 76% of SD cases at first exam and in 84% of those at repeat screening vs. 55% of the others. The proportion of BCS in small cases was greater in SD cases too.

During the study period the incidence rate of large cases dropped from $0,36 \times 1000$ in 1999 to $0,26 \times 1000$ in 2005, as well as the incidence rate of mastectomies that was reduced by half.

Conclusions. The introduction of screening programmes led to a reduction of incidence rates of mastectomies and to a more appropriate surgical approach of in situ and small invasive cases. The observed geographical differences are partly due to the personal attitude of surgeons.

Introduzione

Il beneficio principale dello screening mammografico è la riduzione della mortalità causa-specifica, che nella realtà dei singoli programmi di screening è purtroppo di difficile rilevazione, sia perché i numeri sono generalmente insufficienti per produrre risultati statisticamente significativi, sia perché le variabili da cui dipende la mortalità sono innumerevoli, e alcune possono incidere sull'effetto specifico dello screening (come per esempio la diffusione sempre più ampia delle mammografie spontanee).

L'utilizzo della chirurgia conservativa (CC) costituisce un outcome secondario molto importante dello screening. Infatti, l'anticipo diagnostico ottenuto grazie allo screening comporta una

quota maggiore di casi di dimensioni limitate da trattare con ricorso più esteso alla CC.

Il rapporto tra screening mammografico e trattamento chirurgico ha dato adito, nei primi anni 2000, a un acceso dibattito internazionale, innescato dalla revisione sistematica della Cochrane Collaboration pubblicata sul sito di Lancet nel 2001¹. Gli Autori sostenevano infatti che gli screening comportano un aumento dei tassi di mastectomie. Tra le varie reazioni, un'analisi degli andamenti della chirurgia mammaria a Firenze pubblicata nel "British Medical Journal" mostrava, invece, una riduzione dei tassi di mastectomia e una maggiore appropriatezza nell'utilizzo della CC². Una delle linee di analisi dello studio IMPATTO dello screening mammografico ha riguardato gli effetti degli

screening sul trattamento chirurgico negli anni immediatamente precedenti e successivi all'attivazione di molti programmi di screening.

Nel 2006 abbiamo pubblicato i risultati della casistica relativa al periodo dal 1997 al 2001³. Presentiamo ora un ampliamento delle analisi e un aggiornamento dei dati per il periodo 1997-2005.

Lo studio IMPATTO

Il GISMa (Gruppo Italiano Screening Mammografico), in collaborazione con l'AIRTUM (Associazione Italiana Registri Tumori), ha promosso uno studio con l'obiettivo finale di valutare la riduzione della mortalità causa-specifica apportata dai programmi di screening. I dati raccolti offrono inoltre un'importante fotografia di come lo screening abbia modificato l'approccio chirurgico al tumore della mammella. Questo studio include casi di tumore della mammella insorti tra il 1988 e il 2006 in donne dai 40 ai 79 anni residenti in aree coperte da Registri Tumori o Registri di Patologia mammaria. Ciascun registro ha fornito i dati relativi a un numero variabile di anni, a seconda della disponibilità dei dati richiesti.

L'età alla diagnosi è stata classificata in quattro categorie decennali (40-49, 50-59, 60-69, 70-79 anni).

Per tutti i casi sono stati riportati la classificazione in base al TNM e il grading. I casi pT2 sono stati suddivisi, a seconda del diametro della componente invasiva, in pT2 ≤ 30 mm, pT2 > 30 mm e pT2 NOS (non specificati). I casi *in situ* o invasivi con dimensione fino a 30 mm sono stati classificati come "precoci", i casi invasivi maggiori di 30 mm come "avanzati", indipendentemente dall'interessamento linfonodale; secondo le linee guida FONCaM, per i primi è indicata la CC, mentre per gli altri è corretto procedere con la mastectomia⁴.

Gli interventi chirurgici sono stati classificati in due categorie: CC (comprendente biopsie escissionali, tumorectomie, escisioni ampie e quadrantectomie) e mastectomia (comprendente tutti i tipi di mastectomia).

Ad ogni caso è stata attribuita una modalità diagnostica in base alla storia di invito e partecipazione al programma di screening mammografico. I casi sono stati suddivisi innanzitutto in screen-detected (SD) e non screen-detected (NSD), con le seguenti ulteriori suddivisioni:

- SD al primo test di screening;
- SD a un test di screening ripetuto;
- NSD in donne che avevano effettuato almeno un test di screening prima della data di incidenza (comprende i cancri intervallo);
- NSD in donne invitate al programma e mai rispondenti all'invito;
- NSD in donne non ancora invitate.

Ciascun registro ha infine fornito i dati relativi alla numerosità della popolazione per singolo anno di età, per anno di calendario. L'analisi sul trattamento chirurgico riguarda la casistica del periodo 1997-2005.

Per ciascuna regione abbiamo identificato i periodi pre-screening, di arruolamento e con screening a regime. Abbiamo definito come periodo di arruolamento gli anni intercorsi da quando almeno il 25% dei casi in donne 50-69enni risultava essere stato invitato allo screening al momento della diagnosi a quando tale percentuale saliva al 75%; da lì in poi lo screening è stato considerato a regime.

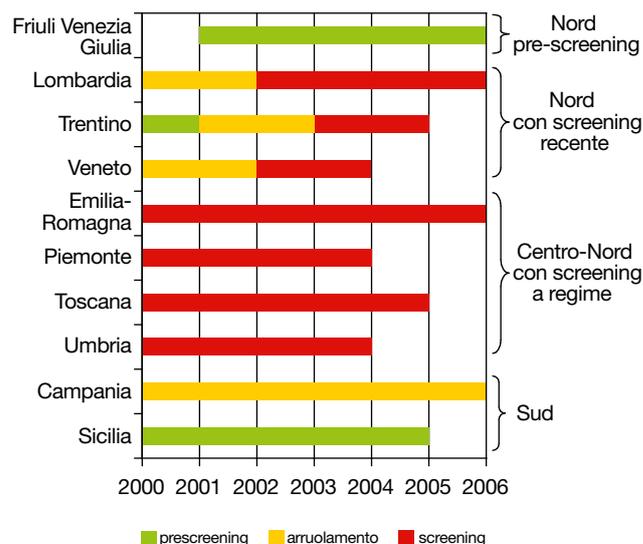


Figura 1. Attivazione degli screening per regione (periodo 2000-2005).

Arruolamento: periodo in cui almeno il 25% dei casi in donne 50-69enni risulta invitato al momento della diagnosi; screening: periodo in cui almeno il 75% dei casi in donne 50-69enni risulta invitato al momento della diagnosi.

Per il periodo 2000-2005, le regioni sono quindi state raggruppate per macroarea geografica, classificando la casistica nelle seguenti categorie:

- Nord senza screening (Friuli Venezia Giulia);
- Nord con screening recente (Lombardia, provincia di Trento e Veneto);
- Centro-Nord con screening a regime (Emilia-Romagna, Piemonte, Toscana e Umbria);
- Sud (Campania e Sicilia) (figura 1).

Abbiamo quindi studiato l'associazione tra una serie di variabili indipendenti e il tipo di trattamento chirurgico tramite una regressione logistica.

Infine, abbiamo calcolato gli andamenti temporali dei tassi di incidenza dei tumori per dimensione (precoci e avanzati) e degli interventi chirurgici per tipo (mastectomia e intervento conservativo).

Risultati

Hanno partecipato allo studio 21 programmi appartenenti a 10 regioni, per un totale di 55.981 tumori (tabella 1), di cui 4.553 *in situ* (8,1%).

Complessivamente il 19% dei casi totali è a carico di donne di età compresa tra i 40 e i 49 anni (tabella 2). Nelle donne 50-69enni, la quota di casi diagnosticati allo screening è pari al 35%.

I casi precoci rappresentano l'81,6% della casistica, con un leggero incremento nel corso del periodo incluso nello studio (tabella 2). La quota di casi precoci nelle donne fino ai 69 anni è stabile (84-85%) mentre si riduce al 72% nelle 70-79enni. L'effetto dello screening sulla distribuzione per stadio si evidenzia con quote molto elevate di casi precoci sia nei casi SD al primo esame (93%) che agli esami successivi (96%); i valori più bassi si riscontrano nei casi diagnosticati in donne non ancora invitate allo screening e soprattutto in quelle mai aderenti all'invito (78 e 75%, rispettivamente). Relativamente al periodo 2000-2005, a carico delle donne 50-69enni si rileva una quota maggiore di lesioni precoci nelle aree del Centro-Nord con screening a regime (89%) rispetto a quelle con screening recente (86%), al Nord

Tabella 1. Numero di casi e periodo di studio per centro.

Macroarea	Regione	Centro	N° casi	Periodo di studio
Centro-Nord con screening a regime	Emilia-Romagna	Bologna	5.690	1997-2005
		Ferrara	2.617	1997-2004
		Modena	4.835	1997-2005
		Parma	3.125	1997-2005
		Reggio Emilia	3.290	1997-2005
		Romagna	6.043	1997-2004
	Piemonte	Torino	2.950	2000-2005
	Toscana	Firenze	3.669	1997-2004
	Umbria	Umbria	1.558	1997-2003
Nord con screening recente	Lombardia	Sondrio	1.033	1997-2005
	Trentino	Trentino	2.184	1997-2004
	Veneto	Rovigo	960	1997-2003
		Treviso	1.093	1999-2003
Verona		2.391	1997-2003	
Nord senza screening	Friuli Venezia Giulia	Friuli Venezia Giulia	4.571	2001-2005
Sud	Campania	Napoli	1.604	1998-2005
		Sicilia	Catania	1.562
	Palermo		3.756	1999-2005
	Ragusa		1.033	1997-2004
	Siracusa		1.264	1997-2005
	Trapani	753	2002-2005	
Totale			55.981	

Tabella 2. Tumori totali e precoci e chirurgia conservativa per periodo, età, modalità diagnostica e macroarea.

	Totale tumori (N)	Tumori precoci (%)	Chirurgia conservativa (%)
Periodo			
1997-99	14.887	81,0	54,9
2000-02	22.259	82,1	61,9
2003-05	18.835	81,4	64,7
Fascia d'età (anni)			
40-49	10.811	83,9	65,2
50-59	15.013	85,1	67,8
60-69	16.946	84,1	64,8
70-79	13.211	72,4	44,9
Modalità diagnostica			
SD primo esame	5.347	93,3	76,1
SD successivi	5.833	95,9	84,2
NSD test precedente	4.325	84,9	66,3
NSD mai aderenti	5.749	74,9	54,6
NSD mai invitate	34.726	78,1	55,2
Macroarea (2000-05) donne 50-69enni			
Centro-Nord a regime	13.367	88,6	72,9
Nord screening recente	2.869	85,9	66,0
Nord senza screening	2.498	81,5	55,5
Sud	4.648	75,6	64,6
Macroarea (2000-05) donne 40-49 e 70-79enni			
Centro-Nord a regime	9.533	80,3	59,4
Nord screening recente	2.150	78,9	50,0
Nord senza screening	2.073	76,7	44,7
Sud	3.956	71,3	58,0
Totale	55.981	81,6	61,0

Tabella 3. Proporzione di interventi conservativi (CC) in casi precoci, per pT e modalità diagnostica (casi con intervento noto).

	pTIS		pT1		pT2 ≤ 30 mm	
	CC %	IC 95%	CC %	IC 95%	CC %	IC 95%
NSD non ancora invitate	81,1	(79,4-82,8)	72,3	(71,7-73)	45,6	(44,4-46,8)
SD al primo test	86,4	(84,0-88,9)	83,2	(82,0-84,4)	52,0	(47,9-56,2)
SD a un test ripetuto	88,4	(86,4-90,5)	87,8	(86,8-88,8)	69,8	(65,8-73,8)
NSD con test precedente	82,6	(78,5-86,7)	78,1	(76,4-79,7)	56,6	(53,1-60,0)
NSD mai rispondenti	81,0	(77,2-84,8)	74,2	(72,6-75,8)	47,6	(44,7-50,6)
Tutte le invitate*	85,8	(84,4-87,2)	81,8	(81,1-82,4)	54,7	(52,9-56,5)
Totale	83,6	(82,5-84,7)	76,3	(75,9-76,8)	48,3	(47,3-49,3)

IC: Intervallo di Confidenza; NSD: Non screen-detected; SD: Screen-detected; * Tutte le invitate = SD + NSD con test precedente + NSD mai rispondenti.

senza screening (81%) e al Sud (76%). Va sottolineato che la situazione è analoga anche a carico delle fasce d'età extra-screening, seppur su valori inferiori: aree con screening a regime 80%, altre aree del Nord 77-79%, Sud 71%.

Complessivamente, la quota di casi sottoposti a CC è stata pari al 61%, con un incremento costante dal 51% del 1997 al 66% del 2005 (tabella 2). Le donne 70-79enni hanno mostrato la percentuale più bassa di CC (45%) (e quella maggiore di casi non operati: 6%), rispetto al 66% delle donne di età compresa tra i 40 e i 69 anni. Come atteso, si è osservato un decremento progressivo della CC con l'aumentare delle dimensioni del tumore, a partire dai casi pT1c (73%), con una caduta decisa tra i casi pT2 ≤ e > 30 mm (rispettivamente 48 e 25%). La CC è stata effettuata nel 76% dei casi SD al primo test e nell'84% di quelli a test ripetuti, contro il 55% dei casi diagnosticati al di fuori dallo screening (non ancora invitati o mai rispondenti all'invito).

Analizzando le macroaree, il ricorso alla CC è risultato più frequente nelle aree con screening a regime (73% nelle 50-69enni, 59% nelle altre fasce d'età) mentre i valori inferiori si sono osservati nelle aree del Nord senza screening (55 e 45% rispettivamente).

Analizzando più in dettaglio le categorie di lesioni per cui sussiste l'indicazione alla CC (pTis, pT1 e pT2 ≤ 30 mm), la quota di conservative è costantemente risultata maggiore nei casi SD, particolarmente in quelli diagnosticati nel corso di test successivi al primo (tabella 3). All'interno di ciascuna categoria di lesioni, le percentuali di CC nei casi non ancora invitati e in quelli mai rispondenti all'invito sono simili. Anche raggruppando in un'unica categoria le donne invitate allo screening, indipendentemente dal fatto che abbiano aderito o meno all'invito, si ottengono quote costantemente maggiori di CC che tra le non invitate, soprattutto nei casi pT1 (82% vs. 72%) e pT2 ≤ 30 mm (55% vs. 46%).

Chi rischia la mastectomia?

La reale associazione tra la modalità diagnostica e l'approccio chirurgico è stata valutata al netto degli altri fattori che possono influenzare la scelta, quali l'anno di incidenza, le dimensioni del tumore e l'età della donna, tramite un'analisi multivariata.

Rispetto ai casi non ancora invitati, la probabilità di mastectomia era del 40% inferiore nei casi SD al primo test e più che dimezzata in quelli SD a test successivi, mentre un test di screening progressivo riduceva il rischio di mastectomia di un quarto.

La probabilità di mastectomia durante il periodo di studio è risultata diminuire dell'8% per anno e aumentare progressivamente

con l'età: nelle donne 70-79enni era circa il doppio che nelle 40-49enni (tabella 4).

Infine si è osservata un'associazione tra le aree con screening a regime e una riduzione del 25-30% della probabilità di mastectomia rispetto alle altre aree del Nord. È interessante rilevare che limitando questa analisi alle donne 50-69enni, nelle aree con screening recente lo scarto rispetto a quelle con screening a regime scompare, mentre permane un rischio maggiore nelle aree senza screening. Viceversa, nelle donne 40-49enni e 70-79enni la probabilità di mastectomia nelle aree del Nord senza screening o con programmi recenti è del 50% più elevata rispetto alle zone con programmi consolidati.

Tabella 4. Analisi multivariata della probabilità di mastectomia per anno di incidenza, età alla diagnosi, pT, modalità diagnostica e macroarea di residenza. Odds ratios (OR) e Intervalli di Confidenza al 95% (95% IC)*.

	OR*	95% IC	p-value
Anno di incidenza[†]			
OR per incremento di un anno	0,92	0,91-0,93	< ,0001
Età (anni)			
40-49 [‡]	1,00	-	-
50-59	1,09	1,02-1,17	0,02
60-69	1,28	1,19-1,37	< ,0001
70-79	1,95	1,83-2,08	< ,0001
pT			
pTis	0,64	0,58-0,70	< ,0001
pT1micr	1,71	1,47-1,99	< ,0001
pT1a	1,01	0,91-1,12	0,85
pT1b	0,56	0,52-0,60	< ,0001
pT1c [‡]	1,00	-	-
pT2 ≤ 30 mm	2,87	2,73-3,03	< ,0001
Modalità diagnostica			
NSD non ancora invitate [‡]	1,00	-	-
SD al primo test	0,59	0,54-0,65	< ,0001
SD ad un test ripetuto	0,46	0,42-0,51	< ,0001
NSD con test precedente	0,76	0,69-0,83	< ,0001
NSD mai rispondenti	0,95	0,87-1,03	0,20
Macroarea			
Centro-Nord a regime [‡]	1,00	-	-
Nord screening recente	1,25	1,17-1,34	< ,0001
Nord senza screening	1,30	1,19-1,43	< ,0001
Sud	0,69	0,65-0,75	< ,0001

* Esclusi i casi con intervento ignoto o non eseguito e i casi con pTX, pT ignoto o pT > 30 mm; † Corretti tramite analisi multivariate per ciascuna delle variabili in tabella; ‡ Andamento lineare; † Categoria di riferimento.

Nel Sud Italia, infine, la probabilità di mastectomia rispetto alle aree con screening a regime risulta ridotta del 30%.

Trend temporali

La **figura 2** mostra i tassi di incidenza dei tumori e dei diversi tipi di intervento chirurgico nelle donne dell'età target dei programmi di screening (50-69 anni). Durante il periodo di studio la proporzione di casi SD ha assunto un peso sempre più rilevante, passando dal 20 al 39% dell'incidenza totale, per ridursi negli ultimi anni di osservazione per il contributo alla casistica complessiva di aree senza programmi di screening attivi.

I tassi di casi precoci sono complessivamente aumentati fino al 2001, per poi ridursi negli anni successivi, mimando l'andamento della quota di casi SD sul totale dei tumori incidenti per anno. Anche i tassi di interventi conservativi mostrano un incremento nel primo periodo con un successivo plateau a $2,1 \times 1000$.

Diversamente, l'incidenza dei casi avanzati si è ridotta, passando dal picco di $0,36 \times 1000$ del 1999 allo 0,26 nel 2005, con una parallela progressiva diminuzione dei tassi di mastectomia, che nell'intero periodo si sono quasi dimezzati.

Discussione

Questo studio, prendendo in esame l'approccio chirurgico al tumore della mammella nel corso di un periodo di rapida diffusione dei programmi di screening mammografico, ha permesso di evidenziare alcuni aspetti degni di nota.

Complessivamente emerge un'associazione tra il grado di diffusione dei programmi di screening e l'andamento dell'incidenza di casi precoci (*in situ* e invasivi ≤ 30 mm), anche se parzialmente mascherato dal contributo disomogeneo dei centri partecipanti

nei diversi anni di studio, a fronte di una riduzione dei cancri invasivi più grandi. Parallelamente, nel periodo di studio si è ridotta l'incidenza di tumori avanzati nella popolazione, a testimonianza dell'impatto combinato dei programmi di screening e di una progressiva diffusione del ricorso anche spontaneo alla diagnosi precoce del tumore della mammella.

Va sottolineato che la percentuale di tumori precoci, per i quali vi è l'indicazione a un approccio chirurgico conservativo, nel complesso è superiore all'80% e raggiunge circa il 95% nei casi diagnosticati allo screening. Questi ultimi costituiscono circa un terzo del totale dei casi incidenti nelle donne in fascia d'età target dello screening: questo dato risente del fatto che nel periodo di studio gli screening non erano attivi uniformemente in tutti i centri partecipanti e lascia intuire gli ampi margini di diffusione degli effetti favorevoli sulla chirurgia della mammella legati allo screening. Tuttavia, la presenza di un programma di screening sembra avere una ricaduta locale più ampia: nelle aree con screening a regime la distribuzione per stadio dei tumori è risultata più favorevole anche nelle fasce di età extra-screening, con un gap rispetto alle altre aree che penalizza soprattutto il Sud.

Nell'arco del periodo di osservazione, la quota di casi sottoposti a CC è aumentata di 10 punti percentuali: tale incremento può essere ricondotto all'effetto combinato dell'aumento di incidenza di tumori precoci, in parte veicolato dallo screening, e della maggior appropriatezza nell'utilizzo della CC.

L'analisi specifica sui tumori precoci per i quali è raccomandato il trattamento conservativo, ha permesso di evidenziare una maggiore appropriatezza a carico dei casi SD rispetto agli altri. Questo effetto si osserva anche nei casi NSD con test di screening pregresso, probabilmente in relazione al ricorso (almeno in parte) alle stesse strutture coinvolte nell'attività di screening.

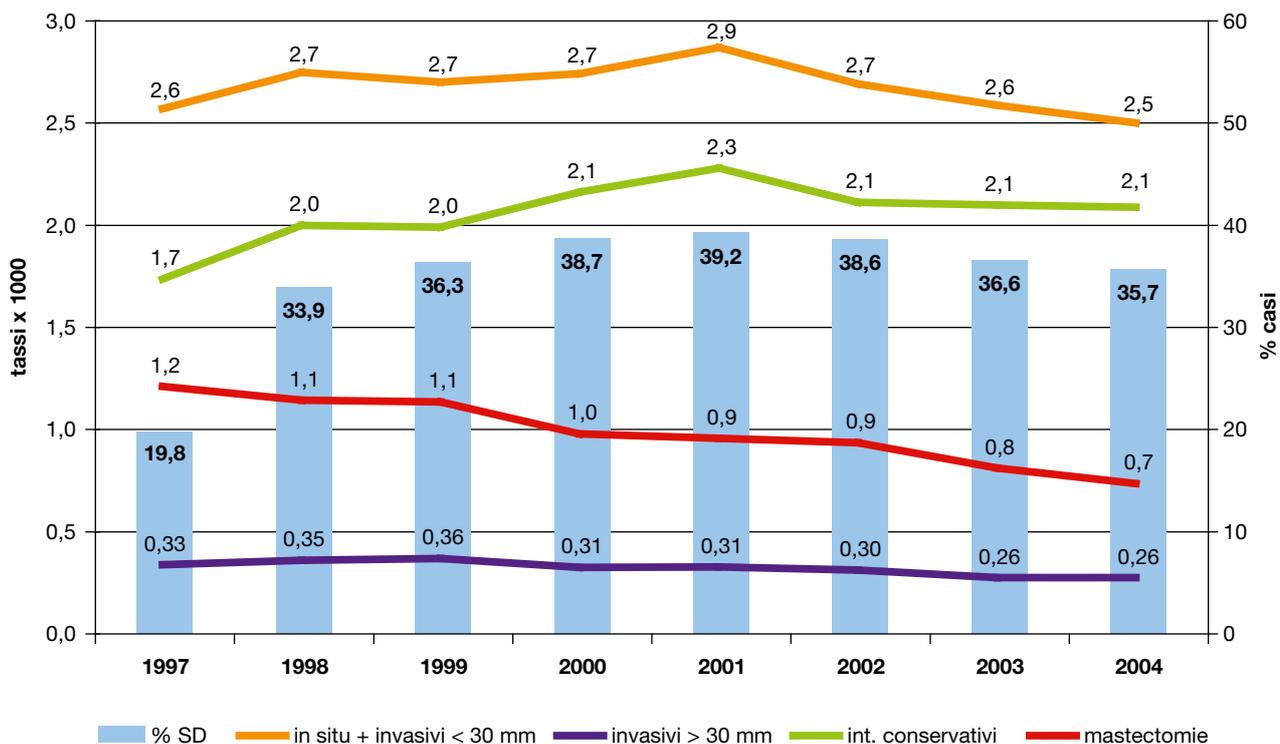


Figura 2. Donne 50-69enni: andamento temporale dei tassi di incidenza dei carcinomi della mammella e degli interventi chirurgici. Proporzioni di casi screen-detected (primi test + ripetuti) per anno.

*Solo casi con pT e tipo di intervento chirurgico noti.

La progressiva diminuzione del ricorso alla mastectomia si è riflessa anche sui tassi di incidenza nella popolazione ed è attribuibile alla riduzione, in termini assoluti e relativi, dei casi avanzati e alla riduzione di mastectomie nei casi precoci.

Dopo la correzione per modalità diagnostica e dimensione del tumore, permane una differenza nel rischio di mastectomia attribuibile all'attitudine locale verso la CC, non legata al gradiente Nord-Sud (di frequente osservazione nelle valutazioni delle performance dei servizi sanitari italiani). Nel periodo di studio sono evidenti trend di diminuzione dei tassi regionali di mastectomia, connessi a un incremento della copertura della popolazione da parte dei programmi di screening, con un assottigliamento nel tempo delle differenze tra singoli centri (dati non riportati). La spiegazione più plausibile delle differenze residue potrebbe essere ricercata in aspetti organizzativi, quali il ricorso delle pazienti a centri con elevata numerosità di casistica^{5,6} o la disponibilità di chirurghi dedicati alla senologia⁷, ma anche nell'attitudine dei singoli chirurghi verso un tipo di trattamento chirurgico, che chiaramente può venire influenzata dall'attivazione dei programmi di screening.

Esperienze internazionali

Gli studi internazionali analoghi a quello appena descritto sono pochi e mostrano evidenze parzialmente contrastanti. Va segnalato uno studio olandese⁸ sui trend temporali del tumore della mammella per stadio e degli interventi chirurgici. Nel periodo di osservazione (1990-1998) i dati riportati denotano, nelle donne 50-69enni, un miglioramento della distribuzione per stadio e della prognosi, mentre non si è assistito ad alcun incremento della quota di interventi conservativi (64% sia nel 1990 che nel 1998). Tuttavia, gli Autori hanno limitato le loro analisi alle proporzioni tra i diversi tipi di interventi, senza però approfondire i tassi di incidenza degli stessi nella popolazione.

In uno studio realizzato in Australia⁹ sono stati confrontati i casi di tumore della mammella SD con quelli diagnosticati al di fuori dei programmi di screening. L'approccio chirurgico è stato di tipo conservativo nel 59,5% dei casi SD contro il 42,3% degli altri.

Conclusioni

I risultati di questo studio smentiscono l'ipotesi che l'attività di screening organizzato comporti un aumento dei tassi di mastectomia nella popolazione. I nostri dati confermano invece che l'introduzione degli screening ha portato a una riduzione dei tassi di mastectomia con un miglioramento dell'appropriatezza del trattamento dei tumori *in situ* e invasivi di piccole dimensioni. L'attitudine locale dei chirurghi riguardo l'utilizzo della CC continua a essere una determinante delle differenze geografiche.

Bibliografia

1. Olsen O, Gøtzsche PC. *Screening for breast cancer with mammography*. Cochrane Database Syst Rev 2001;(4):CD001877.
2. Paci E, Duffy SW, Giorgi D, et al. *Are breast cancer screening programmes increasing rates of mastectomy? Observational study*. Brit Med J 2002;325:418.
3. Zorzi M, Puliti D, Vettorazzi M, et al.; IMPACT Working Group. *Mastectomy rates are decreasing in the era of service screening. A population-based study in Italy (1997-2001)*. Br J Cancer 2006;95:1265-8.
4. Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario (FONCaM), Veronesi U. *I tumori della mammella. Linee guida sulla diagnosi, il trattamento e la riabilitazione*. Firenze: Scientific Press 2001.
5. Siesling S, van de Poll-Franse LV, Jobsen JJ, et al. *Explanatory factors for variation in the use of breast conserving surgery and radiotherapy in the Netherlands, 1990-2001*. Breast 2007;16:606-14.
6. Fedeli U, Alba N, Schievano E, et al. *Diffusion of good practices of care and decline of the association with case volume: the example of breast conserving surgery*. BMC Health Serv Res 2007;7:167.
7. Woon YY, Chan MY. *Breast conservation surgery--the surgeon's factor*. Breast 2005;14:131-5.
8. Ernst MF, Voogd AC, Coeberg JW, et al. *The introduction of mammographical screening has had little effect on the trend in breast-conserving surgery: a population-based study in Southeast Netherlands*. Eur J Cancer 2001;7:2435-40.
9. Samnakay N, Tinning J, Ives A, et al. *Rates for mastectomy are lower in women attending a breast-screening programme*. ANZ J Surg 2005;75:936-9.

L'incidenza dei tumori in stadio avanzato dopo l'introduzione dello screening

Lauro Bucchi

Riassunto

Introduzione. Una riduzione dell'incidenza dei cancri della mammella in stadio avanzato, alcuni anni dopo l'introduzione di un programma di screening mammografico, è un indicatore surrogato precoce di una riduzione della mortalità specifica.

Metodi. Uno studio del progetto IMPATTO ha valutato gli effetti che i programmi avviati in 6 regioni dell'Italia Centro-Settentrionale intorno alla seconda metà degli anni '90 hanno avuto sull'incidenza del cancro della mammella specifica per stadio pT nella popolazione femminile di 50-74 anni ($n = 882.000$). È stato accertato l'anno d'inizio dello screening a livello comunale. Gli anni di registrazione del cancro a livello comunale sono stati sincronizzati sull'anno d'inizio dello screening, indicato come anno 1. Per ogni categoria di stadio e per ogni anno di screening da 1 a 8, è stato calcolato il rapporto tra il tasso d'incidenza osservato e quello atteso (basato sull'anno 0), standardizzati per età (Europa), con intervallo di confidenza (IC) al 95%. I cancri pT2-4 sono stati considerati in stadio avanzato.

Risultati. Nell'anno 1, il rapporto d'incidenza dei cancri in stadio pT2-4 è stato 1,11 (IC 95% 1,00-1,22). Dopo essere sceso a valori prossimi all'unità negli anni 2 e 3, esso ha mostrato una riduzione debolmente significativa negli anni 4 (0,91; 0,81-1,01) e 5 (0,88; 0,79-0,99). Una riduzione significativa e stabile è stata osservata negli anni 6 (0,79; 0,70-0,90), 7 (0,77; 0,67-0,89) e 8 (0,79; 0,67-0,93).

Discussione. A partire dal sesto anno di screening, l'incidenza dei cancri della mammella in stadio avanzato è diminuita di poco più del 20%. L'osservazione prospetta una riduzione della mortalità ed è compatibile con i risultati di altre valutazioni sugli stessi programmi.

Summary

Introduction. A decrease in the incidence of late-stage breast cancers being observed some years after the introduction of a mammography screening programme is an early surrogate indicator of disease-specific mortality reduction.

Methods. As a part of the Impact project, a study evaluated the effects that some programmes implemented in six regions of central-northern Italy around the second half of the 1990s had on the pT stage-specific incidence of breast cancer in the female population aged 50-74 years ($n = 882,000$). The year of start of screening at the municipal level was ascertained. The years of cancer registration at the municipal level were synchronised by the year of start of screening, herein referred to as year 1. For each pT stage category and each screening year from 1 to 8, the ratio (with 95% confidence interval, 95% CI) between the observed age-standardised (Europe) incidence rate and that expected based on the underlying incidence (from year 0) was calculated. Late-stage breast cancers were defined as pT2-4.

Results. In year 1, the incidence ratio of late-stage breast cancers was 1.11 (95% CI 1.00-1.22). After decreasing to values next to unity in years 2 and 3, the ratio showed a weakly significant reduction in years 4 (0.91; 0.81-1.01) and 5 (0.88; 0.79-0.99). A significant and stable reduction was observed in years 6 (0.79; 0.70-0.90), 7 (0.77; 0.67-0.89), and 8 (0.79; 0.67-0.93).

Discussion. Starting from the 6th year of screening, the incidence of late-stage breast cancers decreased by slightly more than 20%. This observation predicts a mortality reduction and is consistent with the results of other evaluations from the same programmes.

Introduzione

Significato

Nel round iniziale di un programma di screening mammografico, il tasso d'incidenza dei cancri della mammella in stadio precoce aumenta per effetto dell'anticipazione diagnostica del pool dei cancri prevalenti in fase preclinica. Dal secondo round in poi, quando questi sono stati rimossi – almeno in gran parte – dalla popolazione, l'eccesso d'incidenza dei cancri precoci si attenua, unicamente sostenuto dall'anticipazione diagnostica dei cancri preclinici di nuovo sviluppo. La riduzione dell'incidenza dei cancri in stadio avanzato che si osserva – o si dovrebbe osservare – alcuni anni dopo l'inizio del programma è la prova che i cancri di cui l'anticipazione diagnostica ha interrotto la storia naturale erano – almeno in gran parte – malattie destinate alla progressione. Poiché i cancri in stadio avanzato sono altamente letali, una riduzione della loro incidenza preannuncia una ridu-

zione della mortalità specifica. Per questa ragione, essa è stata proposta come importante indicatore surrogato precoce dell'efficacia dello screening. In particolare, Day et al.¹ hanno suggerito un livello accettabile di riduzione del 30% a 7 anni dalla prima lettera d'invito.

Problemi

Tuttavia, né le linee guida Europee² né quelle del Gruppo Italiano Screening Mammografico³ hanno incluso l'incidenza dei cancri in stadio avanzato tra gli indicatori surrogati d'impatto. Del resto, gli studi sull'effetto dello screening sull'incidenza stadio-specifica nel medio-lungo periodo sono stati ben pochi⁴⁻⁹. Essi sono stati portati a termine nel Regno Unito⁴, in Olanda^{5,7,8}, in Finlandia⁹ e in Australia⁶. Le preesistenti tendenze dell'incidenza sono state valutate in due sole popolazioni^{4,9}. Nelle restanti, i tassi di riferimento sono stati identificati con quelli puntuali osservati nell'ultimo anno (o negli ultimi pochi anni) prima dell'avvio dello screening, assumendo che fossero costanti. Con

diverse definizioni di stadio avanzato (stadio II-IV^{4,5,8}, pT2-4⁷, diametro ≥ 30 mm⁶, e pN+⁹) e un periodo d'osservazione compreso tra 5⁵ e 11 anni⁹, la riduzione è sempre stata inferiore alle aspettative, variando generalmente tra il 10 e il 20%.

La rarità e i modesti risultati di queste valutazioni sono imputabili a due ordini di problemi:

- 1) problemi di fattibilità, che consistono nell'incompleta diffusione dei Registri Tumori, nei loro limiti di copertura temporale, nell'effetto distorsivo dello screening spontaneo sui tassi pre-screening (quando disponibili), e nelle incognite che accompagnano l'utilizzo di stime d'incidenza nelle aree prive di registrazione del cancro²; e
- 2) problemi di disegno.

Gli studi sulla variazione dell'incidenza dei tumori in stadio avanzato a seguito dell'introduzione dello screening sono dei semplici studi di correlazione temporale, cioè studi sulla relazione tra due caratteristiche (nel caso specifico: esposizione allo screening, definita dall'aver ricevuto l'invito a partecipare, e rischio di cancro in stadio avanzato) misurate a livello aggregato anziché a livello individuale. La validità di questo disegno è rafforzata se l'applicazione dell'esposizione è rapida, cioè se tutta la popolazione è rapidamente saturata dal fattore d'interesse (di rischio o protettivo). A questo riguardo, un programma di screening mammografico presenta due condizioni sfavorevoli: a) la popolazione bersaglio, definita dalla residenza e dall'età, è dinamica; e b) l'introduzione dello screening su aree estese richiede, in genere, parecchi anni^{6,8,10}. Perciò, la popolazione è costantemente divisa in gruppi di residenza e/o di età che hanno diversa durata dell'esposizione e, per alcuni gruppi, la durata è insufficiente per avere effetto sul rischio di cancro in stadio avanzato. Il beneficio dello screening è diluito, e non si determina mai in modo netto quella separazione temporale tra esposizione e variazione dell'incidenza che rafforzerebbe la relazione causa-effetto tra i due eventi.

Lo studio

Uno studio sull'andamento del tasso d'incidenza annuo dei tumori della mammella in stadio avanzato a seguito dell'introduzione dello screening in Italia era uno degli scopi secondari del progetto IMPATTO. Lo studio è stato disegnato tenendo strettamente conto dei problemi indicati sopra.

Materiali e metodi

Razionale e disegno

Gli elementi essenziali del disegno sono stati i seguenti:

- 1) come l'esperienza di altri paesi suggerisce^{7,8}, si è assunto che l'introduzione dello screening in Italia sia stata più rapida su scala comunale che su qualsiasi scala più ampia, cioè aziendale (azienda sanitaria locale), regionale e interregionale;
- 2) l'anno d'inizio dello screening a livello comunale è stato definito come l'anno di registrazione del primo caso di cancro in una donna invitata, cioè di un cancro screen-detected o di un cancro d'intervallo o di un cancro diagnosticato dopo rifiuto; per i comuni con popolazione così piccola da non avere mai generato alcun caso simile, è stato utilizzato l'anno d'inizio dello screening a livello di azienda sanitaria locale (informazione di fonte amministrativa);
- 3) gli anni di registrazione del cancro a livello comunale sono stati sincronizzati sull'anno d'inizio dello screening, qui indicato come anno 1;

- 4) lo studio è stato limitato alle aree di registrazione nelle quali l'introduzione dello screening è stata più rapida, cioè le aree nelle quali la proporzione di tumori screen-detected sul totale degli incidenti è stata $\geq 30\%$ entro l'anno 2 (requisito minimo arbitrario);
- 5) l'incidenza di riferimento a livello comunale è stata basata sull'ultimo anno di calendario prima dell'anno 1 e, perciò, si è assunto che fosse stabile⁵⁻⁸;
- 6) si è stabilito di valutare gli effetti sull'incidenza per stadio in ciascun anno dall'anno 1 all'anno 8 (limite arbitrario);
- 7) si è stabilito che i comuni eleggibili dovessero avere almeno un anno pieno di screening da valutare, cioè l'anno 2, senza alcun requisito minimo riguardo la disponibilità di registrazione per gli anni da 3 a 8; e perciò
- 8) si è stabilito che l'effetto sull'incidenza in ciascuno degli anni da 3 a 8 sarebbe stato valutato sulla base dei comuni disponibili, di numero necessariamente decrescente.

Fonte dei dati

Un altro articolo di questa monografia – "Il progetto IMPATTO: materiale e metodi" a cura di IMPACT Working Group – riporta i metodi generali del progetto IMPATTO. La presente analisi è stata condotta usando l'archivio aggiornato nel 2009. L'archivio conteneva 82.680 casi registrati in periodi diversi da area ad area e compresi tra il 1988 e il 2006. Un file separato conteneva le popolazioni femminili di 1.306 comuni per gruppi di 5 anni d'età e per ogni anno di registrazione. In termini di anni di calendario, l'anno 1 a livello comunale variava dal 1991 al 2006.

Criteri di eleggibilità

La popolazione e i casi eleggibili sono stati identificati selezionando in successione: 1) i comuni con un anno di calendario di registrazione prima dell'anno 1 e con almeno un anno di calendario di screening e di registrazione dopo l'anno 1; 2) le aree di registrazione, cioè l'insieme dei rispettivi comuni, con una proporzione di tumori screen-detected sugli incidenti $\geq 30\%$ entro l'anno 2; 3) la popolazione femminile residente nei singoli comuni nell'ultimo anno prima dello screening e negli anni di screening disponibili da 1 a 8, e con un'età di 50-74 anni; e 4) i casi di cancro invasivo (inclusendo i tumori in stadio pT1mic) registrati negli stessi anni e nella stessa fascia d'età.

Un'area di registrazione è stata esclusa perché la proporzione di tumori screen-detected presentava un andamento atipico, con due picchi del 35-40% nell'anno 2 e nell'anno 6, separati da 3 anni di riduzione a livelli del 10-15%.

Le donne di 70-74 anni, che non fanno parte della popolazione bersaglio nominale dei programmi italiani, sono state incluse per una considerazione suggerita dal disegno dello studio. Queste donne diluiscono gli effetti sull'incidenza, ma solo nei primi anni di screening. Negli anni 6, 7 e 8, quando è atteso l'effetto sui tumori in stadio avanzato¹, tutte le donne di 70-74 anni sono donne che hanno ricevuto almeno un invito allo screening, con la sola eccezione di quelle neo-immigrate.

Nell'anno 1, la popolazione eleggibile totale era di 881.835 donne residenti in 700 comuni delle regioni Lombardia, Veneto, Emilia-Romagna, Toscana e Umbria e della provincia autonoma di Trento. I diversi periodi di registrazione erano compresi tra il 1990 e il 2006. L'anno di calendario corrispondente all'anno 1 variava dal 1991 al 2005. Il numero totale di tumori eleggibili negli anni da 1 a 8 era 17.821.

Classificazione di stadio

Per definire lo stadio, come è stato suggerito¹ e fatto^{6,7} da altri, è stata utilizzata la classificazione pT. Essa è stata preferita alla stadiazione pTpN per la sua elevata disponibilità e in quanto virtualmente esente da migrazione di stadio. Questo fenomeno, che si verifica quando i miglioramenti tecnologici della stadiazione causano uno spostamento di tumori verso stadi più avanzati di quelli in cui sono stati classificati in precedenza, è stato ritenuto altamente probabile nei dati del progetto IMPATTO a causa del lungo periodo temporale che esso ha coperto.

Lo stadio pT è stato classificato nelle categorie pT1mic-a-b, pT1c, pT2-4, e pTX. I cancro pT2-4 sono stati considerati in stadio avanzato.

Analisi dei dati

Per ogni categoria di stadio e per ogni anno di screening da 1 a 8, la variazione dell'incidenza è stata calcolata come rapporto tra il tasso d'incidenza osservato e il tasso atteso, entrambi standardizzati per età (popolazione standard Europea), con intervallo di confidenza (IC) al 95%. Per ogni successivo anno di screening dopo l'anno 2, ciascuno con una specifica base comunale a causa del progressivo esaurimento della registrazione in un numero crescente di comuni, i tassi d'incidenza totale e stadio-specifici attesi sono stati calcolati usando l'incidenza pre-screening osservata esclusivamente nel sottogruppo di comuni rimasti in studio.

Risultati

Quadro demografico

Le figure 1 e 2 presentano un quadro demografico dello studio. La figura 1 mostra che, a partire dall'anno 3, la popolazione è diminuita progressivamente. Ogni anno un gruppo di comuni ha esaurito gli anni di registrazione disponibili ed è uscito dall'osservazione. Delle 881.835 donne in studio nell'anno 1, 378.602 vi sono rimaste fino all'anno 8. Tra l'anno 1 e l'anno 2, quando i comuni in studio erano gli stessi, vi è stato un piccolo aumento della popolazione. Il tasso d'incidenza totale atteso è variato di anno in anno in misura modesta (come pure quelli stadio-specifici, non mostrati).

La parte inferiore della figura 1 mostra due serie di anni di calendario. Essi indicano (si vedano i dettagli nella didascalia alla figura 1) che lo studio ha valutato gli effetti di programmi di screening iniziati in un arco di tempo incentrato nella seconda metà degli anni '90 sull'incidenza osservata prevalentemente intorno ai primi anni 2000.

La figura 2 mostra come la composizione regionale della popolazione in studio è cambiata con gli anni d'osservazione. La componente dell'Emilia-Romagna è sempre stata in maggioranza. Il peso della componente toscana è aumentato progressivamente, mentre le restanti regioni hanno offerto un contributo di popolazione decrescente.

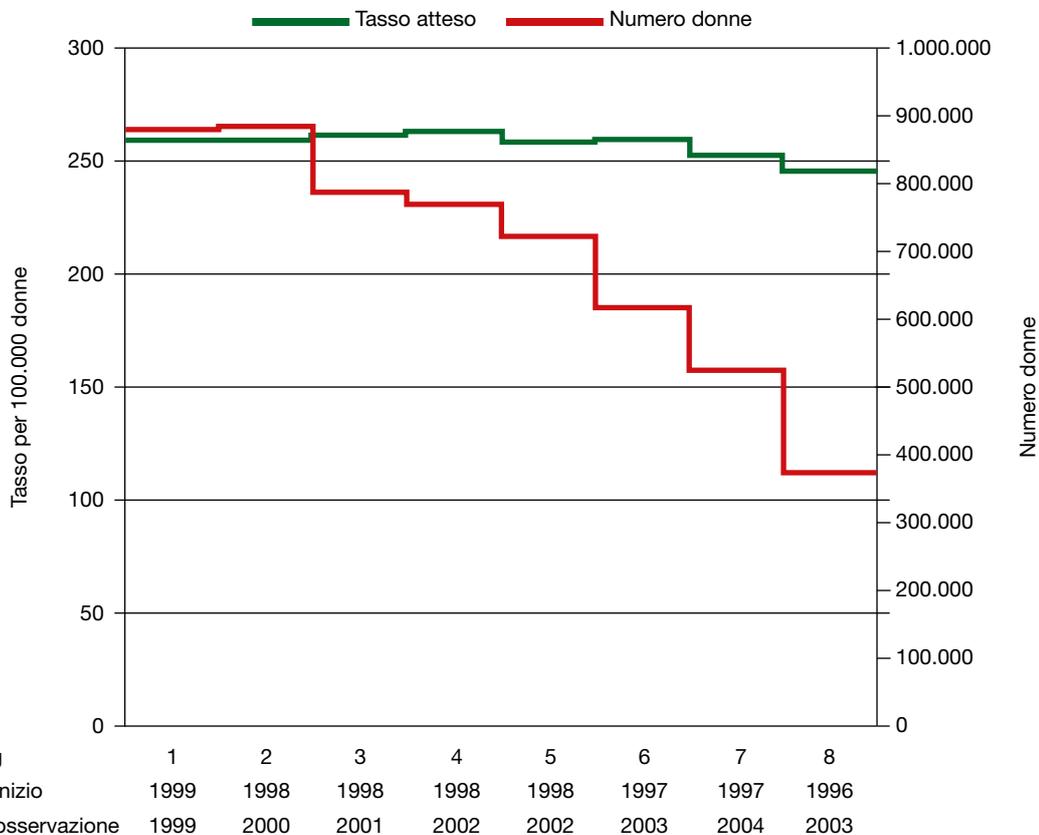


Figura 1. Popolazione femminile (50-74 anni), tasso d'incidenza atteso per 100.000 donne (standardizzato Europa), anno di calendario mediano d'inizio dello screening e anno di calendario mediano d'osservazione per anno di screening.

La parte inferiore della figura deve essere interpretata come segue. Per esempio, nell'anno di screening 4, che corrisponde tendenzialmente al 2002 (anno mediano d'osservazione a livello comunale), sono stati valutati gli effetti sull'incidenza di programmi di screening iniziati tendenzialmente nel 1998 (anno mediano d'inizio a livello comunale).

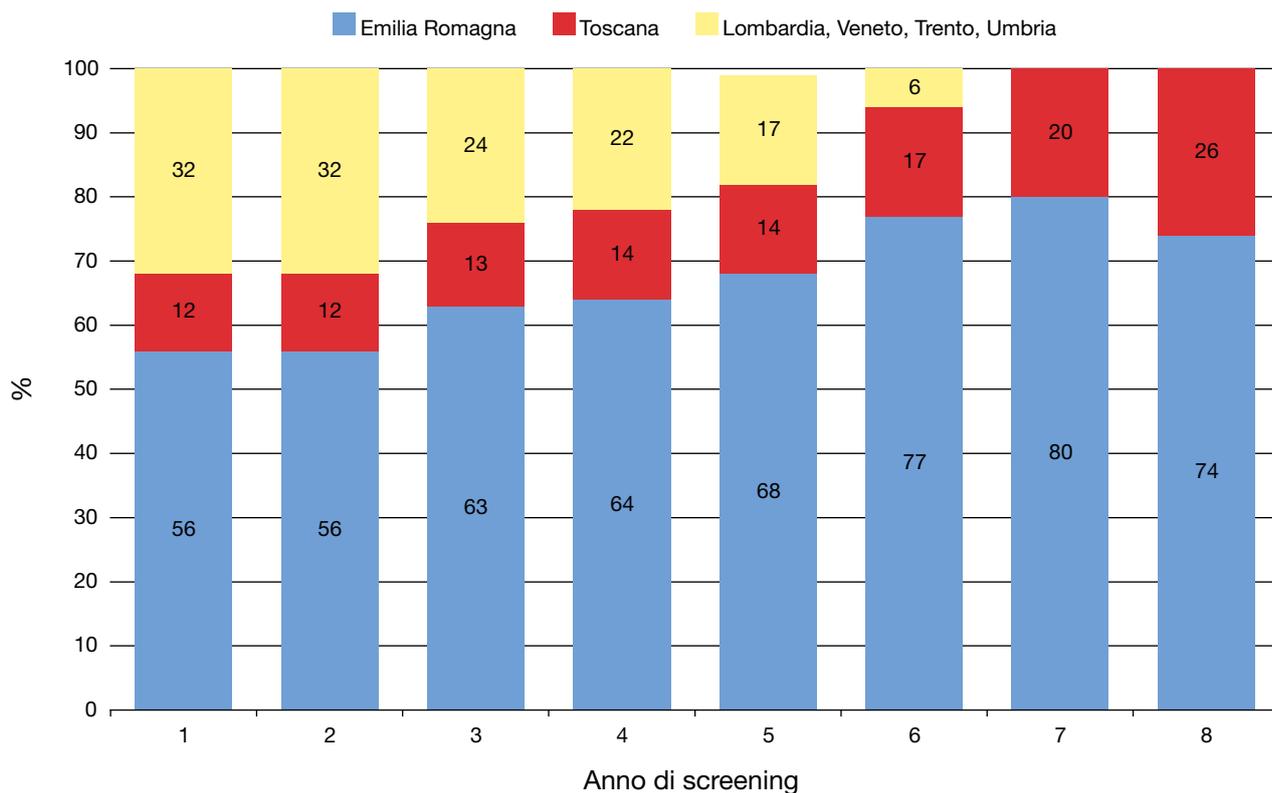


Figura 2. Distribuzione (%) regionale della popolazione femminile in studio per anno di screening.

Variazioni della proporzione dei tumori screen-detected

La figura 3 mostra che la proporzione dei tumori screen-detected al primo test sul totale degli incidenti ha toccato un picco del

41% già nell'anno 2, cioè nel primo anno pieno di screening. In seguito, essa è diminuita per stabilizzarsi tra il 7 e il 10% dall'anno 6. Poiché la proporzione dei tumori screen-detected a test

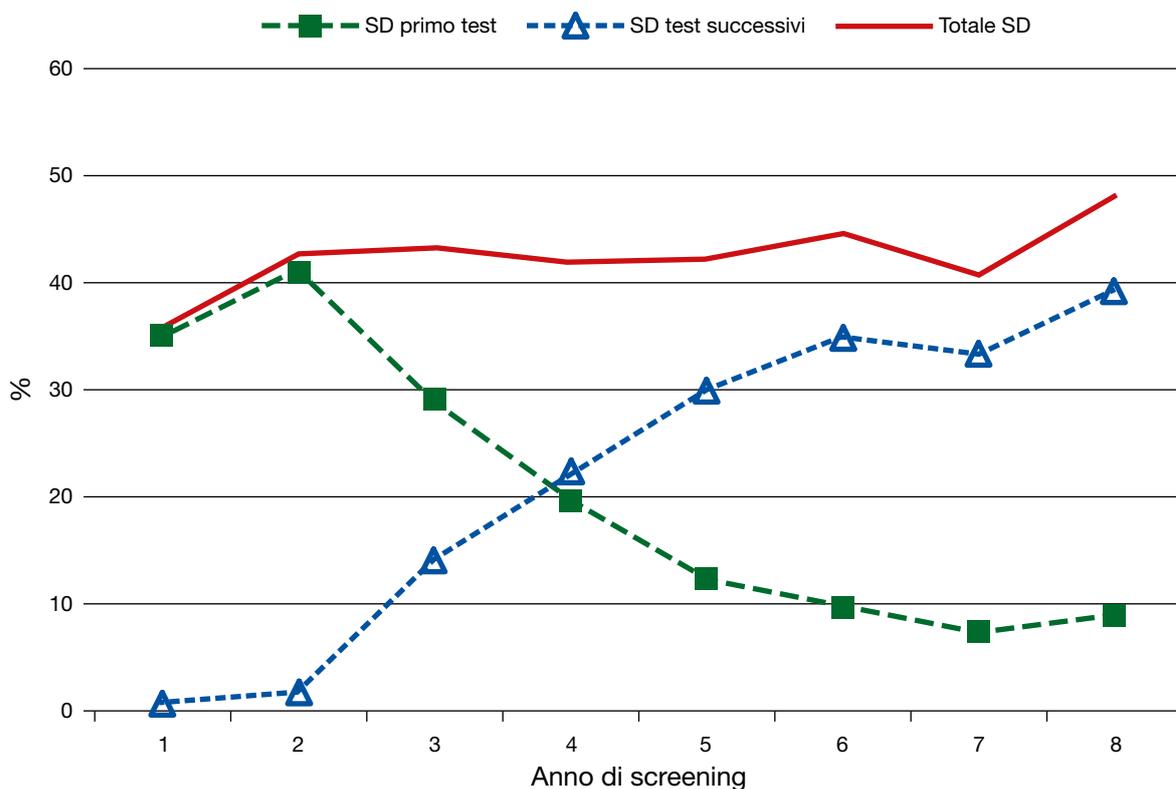


Figura 3. Proporzioni (%) di tumori incidenti screen-detected (SD) al primo test e ai test successivi per anno di screening.

successivi al primo è cresciuta specularmente, la proporzione totale dei tumori screen-detected si è mantenuta relativamente costante fin dall'anno 2 con valori compresi, in generale, tra il 40 e il 45%.

Variazioni dell'incidenza per stadio

La **tabella 1** mostra il numero dei tumori incidenti per categoria di stadio pT e per anno di screening, cioè i numeratori dei tassi osservati. La proporzione dei tumori in stadio ignoto, mai maggiore del 10%, è diminuita negli anni di screening.

La **figura 4** mostra i rapporti tra i tassi d'incidenza osservati e quelli attesi. L'introduzione dello screening ha determinato un immediato aumento dell'incidenza dei tumori in stadio pT1mic-a-b. L'eccesso, che non ha seguito una chiara tendenza negli anni successivi, è variato approssimativamente dal 60 al 90%. I tumori in stadio pT1c hanno mostrato un iniziale e temporaneo aumento d'incidenza del 50% circa. Già dall'an-

no 3 l'eccesso si è stabilizzato ad un livello compreso tra il 25 e il 30%. Per quanto riguarda l'end-point primario dello studio, cioè il rapporto d'incidenza dei tumori in stadio pT2-4, esso è stato 1,11 (IC 95% 1,00-1,22) nell'anno 1. Dopo essere sceso a valori prossimi all'unità negli anni 2 e 3, esso ha mostrato una riduzione debolmente significativa negli anni 4 (0,91; 0,81-1,01) e 5 (0,88; 0,79-0,99). Una riduzione significativa e stabile è stata osservata negli anni 6 (0,79; 0,70-0,90), 7 (0,77; 0,67-0,89) e 8 (0,79; 0,67-0,93). L'incidenza totale è aumentata di oltre il 40% nell'anno 1 (rapporto d'incidenza 1,43; 1,35-1,50). L'eccesso si è quasi dimezzato nell'anno 2. In seguito, il rapporto con l'incidenza attesa è rimasto stabilmente sotto 1,20 variando tra 1,19 (1,12-1,26) nell'anno 3 e 1,14 (1,07-1,22) nell'anno 6. L'incidenza dei tumori pTX (non mostrata) ha subito una notevole riduzione relativa dopo l'introduzione dello screening. A partire dall'anno 3, il rapporto con il tasso atteso ha oscillato tra 0,55 (0,44-0,68) e 0,71 (0,52-0,97).

Tabella 1. Numero di tumori incidenti per stadio pT e per anno di screening.

Stadio pT	Anno di screening							
	1	2	3	4	5	6	7	8
pT1mic-a-b	886	824	735	680	647	569	491	375
pT1c	1270	1062	944	906	873	746	645	437
pT2-4	845	753	677	605	585	435	353	261
pTX (%)	343 (10)	243 (8)	124 (5)	139 (6)	117 (5)	94 (5)	86 (5)	71 (6)
Totale	3344	2882	2480	2330	2222	1844	1575	1144

Il numero totale dei casi è 17.821.

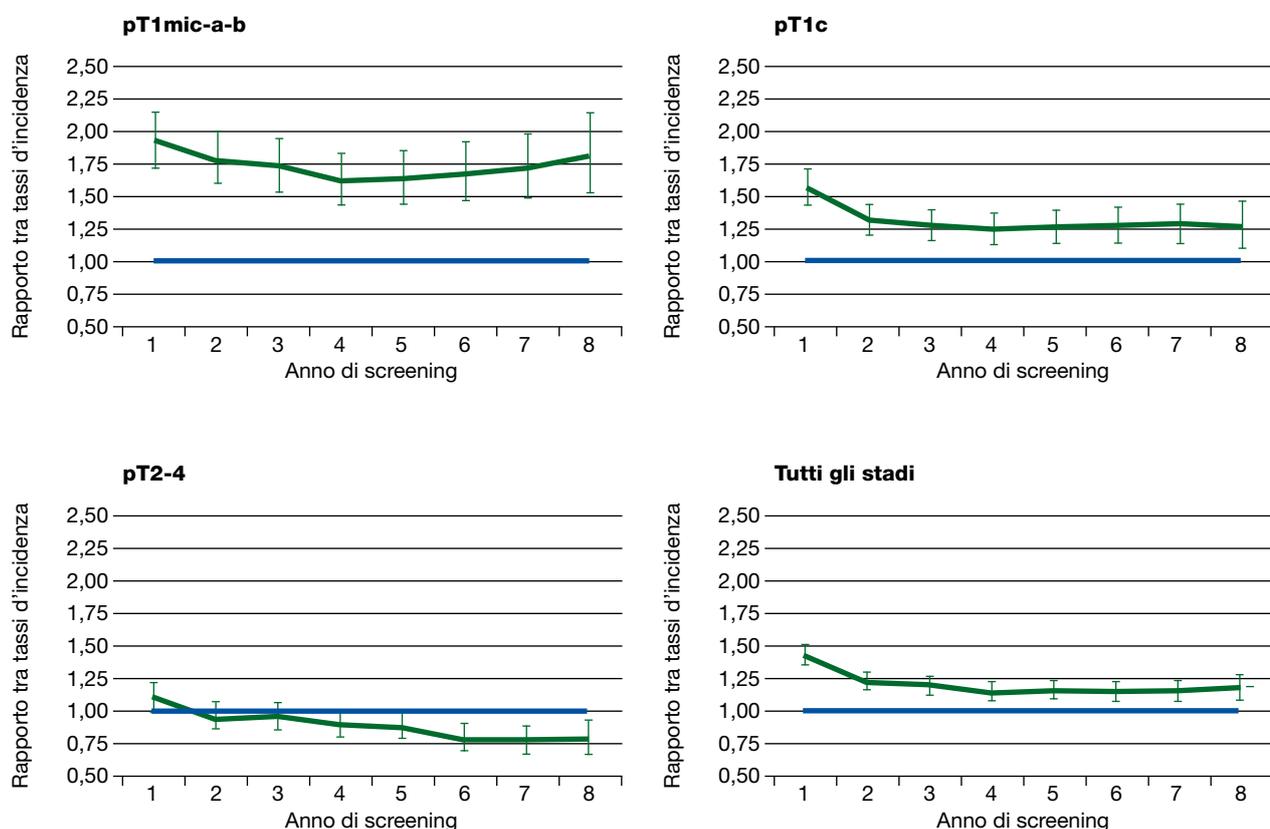


Figura 4. Rapporto, con intervallo di confidenza al 95%, tra tasso d'incidenza osservato e tasso atteso (standardizzati Europa) per stadio pT e per anno di screening.

Discussione

Interpretazione dei risultati

Benché non sia prudente assimilare dati puramente descrittivi ottenuti in contesti epidemiologici eterogenei, questi risultati reggono bene il confronto con quelli dei pochi studi analoghi condotti in altri paesi^{4,9}. Nei programmi di screening mammografico di sanità pubblica, la riduzione dimostrabile del tasso d'incidenza dei tumori in stadio avanzato nella popolazione residente non ha mai superato il 20%.

La correlazione temporale tra introduzione dello screening e variazioni dell'incidenza è una correlazione ecologica, tra aggregati statistici. A causa dei potenziali confondenti, essa non riflette necessariamente un nesso causale. In altre parole, i risultati di questo studio sono solo un indizio d'efficacia. Tuttavia, essi appaiono coerenti con altri dati descrittivi e analitici sui risultati dello screening nell'Italia Centro-Settentrionale, dove: 1) i tassi di partecipazione sono accettabili¹¹; 2) l'incidenza proporzionale dei tumori d'intervallo rientra negli standard europei¹²⁻¹⁶; e 3) uno studio caso-controllo del progetto IMPATTO ha dimostrato una riduzione della mortalità del 25% nella popolazione invitata¹⁷ (vedi altro articolo di questa monografia: "La valutazione della riduzione di mortalità: un approccio caso-controllo" di D. Puliti).

Ciò nonostante, ci sono due ragioni per non sopravvalutare il significato di questo studio. In primo luogo, la sua natura osservazionale non consente di escludere che fattori intercorrenti possano contribuire a spiegarne i risultati. In particolare, l'ipotesi di miglioramenti diagnostici nella popolazione non invitata o non aderente è verosimile. Essa è già stata fatta in precedenti studi sugli effetti immediati dello screening in Italia¹⁸. Le attività di promozione tendono a dare impulso all'utilizzo spontaneo della mammografia e a incrementare i livelli di sorveglianza e auto-sorveglianza clinica, con uno spostamento di tumori incidenti dallo stato di cancro avanzato a quello di cancro preclinico o di iniziale cancro sintomatico.

Una seconda ragione per non enfatizzare i risultati di questo studio è che esso offre una visione degli effetti di medio periodo dello screening in Italia che è parziale in senso geografico e temporale. Esso ha preso in considerazione programmi locali avviati negli anni '90 e localizzati, in gran parte, in Emilia-Romagna e Toscana, e ne ha valutato gli effetti sull'incidenza in un periodo situato prevalentemente intorno all'inizio della scorsa decade. È evidente l'opportunità che, nel prossimo futuro, le valutazioni del progetto IMPATTO siano estese e aggiornate. Da una parte, c'è l'interesse a conoscere i risultati dello screening nei sistemi sanitari regionali che sono stati meno pronti nell'attivazione dei programmi organizzati. Dall'altra, è importante verificare se i risultati iniziali dei programmi di più lunga durata si sono confermati nel tempo o hanno subito variazioni in rapporto con gli sviluppi della tecnologia, il ricambio del personale radiologico e l'evoluzione epidemiologica della popolazione.

Considerazioni sul disegno

Nei programmi di sanità pubblica, in ogni dato momento, l'esposizione della popolazione bersaglio allo screening è diseguale. In particolare, una parte della popolazione è ancora in attesa di essere invitata, e un'altra è in screening da un tempo troppo breve perché un effetto sul suo rischio di cancro in stadio avanzato sia apprezzabile. Questi segmenti di popolazione con esperienza di screening immatura sono riconducibili a due fatto-

ri principali: il programma arruola continuamente nuove coorti di nascita e la sua espansione geografica è graduale, soprattutto su vaste aree nazionali. Quest'ultimo problema è particolarmente pronunciato in Italia ma non ha risparmiato altri paesi come il Regno Unito¹⁰, l'Olanda⁸ e l'Australia⁶. Il risultante impatto sull'incidenza dei tumori in stadio avanzato è diluito nel tempo. Questa situazione ha un precedente storico molto noto e perfettamente descritto, quello del tardivo effetto dello screening per il cancro cervicale sui tassi d'incidenza e mortalità in Danimarca e Norvegia in confronto con Finlandia e Svezia¹⁹.

Nel disegno di questo studio, la diluizione dell'effetto dello screening legata alle coorti di nascita subentranti non è stata modificata. Viceversa, la forte gradualità dell'espansione geografica dei programmi è stata corretta. È stata creata una dimensione virtuale in cui la proporzione dei tumori screen-detectati sul totale degli incidenti ha toccato il picco già nell'anno 2, cioè nel primo anno pieno d'attività, e si è subito stabilizzata attorno a quel livello. In questa rappresentazione virtuale (e ideale), lo screening è stato introdotto simultaneamente su un'area molto vasta e ha raggiunto immediatamente la piena operatività, saturando di inviti tutte le popolazioni locali entro i due anni di durata nominale di un round. Poiché due anni sono un tempo più breve di quello necessario perché un effetto sull'incidenza dei tumori in stadio avanzato si manifesti, la separazione temporale tra i due eventi rafforza la loro relazione causa-effetto.

Considerazioni metodologiche

Il limite più serio di questo studio è che esso non ha potuto stabilire se vi fossero delle significative tendenze positive o negative dell'incidenza dei tumori in stadio avanzato già in corso prima che lo screening fosse introdotto. In presenza di una tendenza all'aumento, i risultati sottostimerebbero il beneficio dello screening. Con una tendenza opposta, vi sarebbe una sovrastima. L'assunto che il tasso sia stabile, e precisamente che esso sia pari a quello osservato nell'ultimo anno o nell'ultimo breve periodo, è stato comunemente usato nella letteratura specifica⁵⁻⁸. Nondimeno, questo studio potrebbe avere un'appendice dedicata ad altri due distinti approcci a questo problema, uno basato su stime delle tendenze temporali dell'incidenza e l'altro comprendente una sub-analisi delle popolazioni italiane coperte da adeguati periodi di registrazione pre-screening.

Alcuni dettagli delle informazioni sullo stadio meritano una puntualizzazione. La classificazione pT è stata preferita alla classificazione pTpN per la sua disponibilità¹ e, soprattutto, perché è sostanzialmente esente da migrazione di stadio. Tuttavia, si deve riconoscere che l'effetto combinato dello screening sul diametro tumorale e sullo stato linfonodale dei tumori incidenti, se non fosse a rischio di distorsioni, sarebbe un indicatore surrogato di efficacia più preciso. D'altra parte, l'accuratezza della classificazione pT non è assoluta. Nella casistica del progetto IMPATTO, come è stato riportato altrove²⁰, il diametro tumorale è tendenzialmente espresso come multipli di 5 mm. Questo sconsiglia di usare i multipli di 5 o 10 mm come valori di cut-off. Tuttavia, poiché la presente analisi era basata su una classificazione dello stadio essenzialmente dicotomica (avanzato/altro), che attenua il difetto d'accuratezza della misurazione del diametro, è stato mantenuto il valore di cut-off standard. Infine, si deve notare che l'incidenza dei tumori pTX, piuttosto bassa anche prima dell'introduzione dello screening, è ulteriormente diminuita durante l'osservazione. Questa va-

riazione può avere marginalmente eroso l'ampiezza della riduzione dei cancri in stadio avanzato.

Conclusioni

I programmi di screening mammografico introdotti nell'Italia Centro-Settentrionale attorno alla seconda metà degli anni '90 sono stati seguiti da una riduzione di poco più del 20% dell'incidenza dei cancri della mammella in stadio avanzato a partire dal sesto anno di operatività. Questa osservazione rappresenta un indizio d'efficacia ed è coerente con altri dati descrittivi e analitici dell'impatto dello screening mammografico nell'area coperta dallo studio.

Bibliografia

- Day NE, Williams DRR, Khaw KT. *Breast cancer screening programmes: the development of a monitoring and evaluation system*. Br J Cancer 1989;59:954-8.
- Broeders M, Nystrom L, Asuncion N, et al. *Epidemiological guidelines for quality assurance in breast cancer screening*. In: Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al., editors. *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. 4th edition. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities 2006, pp. 15-56.
- Giordano L, Giorgi D, Frigerio A, et al. *Indicatori e standard per la valutazione di processo dei programmi di screening del cancro della mammella*. Epidemiol Prev 2006;30(Suppl 1):1-48.
- McCann J, Stockton D, Day N. *Breast cancer in East Anglia: the impact of the breast screening programme on stage at diagnosis*. J Med Screen 1998;5:42-8.
- Schouten LJ, de Rijke JM, Schlangen JT, et al. *Evaluation of the effect of breast cancer screening by record linkage with the cancer registry, The Netherlands*. J Med Screen 1998;5:37-41.
- Kricker A, Farac K, Smith D, et al. *Breast cancer in New South Wales in 1972-1995: tumor size and the impact of mammographic screening*. Int J Cancer 1999;81:877-80.
- Schouten LJ, de Rijke JM, Huvneers JA, et al. *Rising incidence of breast cancer after completion of the first prevalent round of the breast cancer screening programme*. J Med Screen 2002;9:120-4.
- Fracheboud J, Otto SJ, van Dijck JA, et al. *Decreased rates of advanced breast cancer due to mammography screening in The Netherlands*. Br J Cancer 2004;91:861-7.
- Anttila A, Sarkeala T, Hakulinen T, et al. *Impacts of the Finnish service screening programme on breast cancer rates*. BMC Public Health 2008;8:38.
- Quinn M, Allen E. *Changes in incidence of and mortality from breast cancer in England and Wales since introduction of screening*. BMJ 1995;311:1391-5.
- Giordano L, Giorgi D, Piccini P, et al. *Trend temporali di alcuni indicatori dei programmi di screening mammografico in Italia: 1996-2005*. In: Rosselli Del Turco M, Zappa M, editors. *Osservatorio Nazionale Screening. Sesto Rapporto*. Milano: Edizioni Inferenze 2007, pp. 36-50.
- Zappa M, Falini P, Bonardi R, et al. *Monitoring interval cancers in mammographic screening: the Florence District programme experience*. Breast 2002;11:301-5.
- Vettorazzi M, Stocco C, Chirico A, et al. *Quality control of mammography screening in the Veneto Region. Evaluation of four programs at a local health unit level: analysis of the frequency and diagnostic pattern of interval cancers*. Tumori 2006;92:1-5.
- Bucchi L, Ravaioli A, Foca F, et al. *Incidence of interval breast cancers after 650,000 negative mammographies in 13 Italian health districts*. J Med Screen 2008;15:30-5.
- Caumo F, Vecchiato F, Pellegrini M, et al. *Analysis of interval cancers observed in an Italian mammography screening programme (2000-2006)*. Radiol Med 2009;114:907-14.
- Pirola ME, Houssami N, Maltagliati E, et al. *Quality of mammography screening in the Milan programme: evidence of improved sensitivity based on interval cancer proportional incidence and radiological review*. Breast 2009;18:208-10.
- Puliti D, Miccinesi G, Collina N, et al. *Effectiveness of service screening: a case-control study to assess breast cancer mortality reduction*. Br J Cancer 2008;99:423-7.
- Anttila A, Läärä E. *Cervix cancer: geographical correlations*. In: Sankila R, Démaret E, Hakama M, et al., editors. *Evaluation and monitoring of screening programmes*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities 2001, pp. 77-98.
- Buiatti E, Barchielli A, Bartolacci S, et al. *The impact of organised screening programmes on the stage-specific incidence of breast cancer in some Italian areas*. Eur J Cancer 2003;39:1776-82.
- Bucchi L, Puliti D, Ravaioli A, et al. *Breast screening: axillary lymph node status of interval cancers by interval year*. Breast 2008;17:477-83.

Valutazione dei cancri d'intervallo

Lauro Bucchi

Riassunto

Introduzione. I cancri d'intervallo nei programmi italiani di screening mammografico sono oggetto di crescenti valutazioni di sanità pubblica e attività di ricerca. Uno studio del progetto IMPATTO ha indagato se l'aggressività biologica dei cancri del primo anno d'intervallo sia diversa da quelli del secondo.

Metodi. Erano eleggibili 2.002 pazienti di 50-74 anni con cancro della mammella pT1a-pT3. L'intervallo è stato diviso in 1-12 mesi, 13-18 mesi e 19-24 mesi. Lo stato dei linfonodi ascellari è stato usato come indicatore d'aggressività della malattia. L'odds ratio (OR), con intervallo di confidenza (IC) al 95%, di interessamento linfonodale per i cancri d'intervallo ($n = 791$) rispetto ai cancri screen-detected ($n = 1211$) è stato valutato con l'analisi di regressione logistica multipla.

Risultati. I cancri d'intervallo diagnosticati nei periodi 1-12 mesi, 13-18 mesi e 19-24 mesi avevano una prevalenza di interessamento linfonodale del 38, 42 e 44% rispetto al 28% dei cancri screen-detected. L'OR aggiustato per le caratteristiche demografiche e la tecnica di stadiazione linfonodale era 1,41 (IC 95% 1,06-1,87), 1,74 (1,31-2,31) e 1,91 (1,43-2,54), rispettivamente. Il tipo istologico, il grado tumorale, e il diametro tumorale sono stati inseriti a turno nel modello. Il tipo istologico ha avuto effetti limitati. Dopo aggiustamento per il grado, gli OR sono diminuiti a 1,23 (0,92-1,65), 1,58 (1,18-2,12) e 1,73 (1,29-2,32). Una riduzione più ampia è stata osservata dopo aggiustamento per il diametro, con degli OR di 0,95 (0,70-1,29), 1,34 (0,99-1,81) e 1,37 (1,01-1,85).

Discussione. L'effetto dell'aggiustamento per il diametro ha suggerito che l'eccesso di rischio di interessamento linfonodale per i cancri del primo anno d'intervallo è solo il risultato della loro più alta età cronologica. Viceversa, l'aumentata aggressività dei cancri d'intervallo del secondo anno è parzialmente indipendente da questa, e riflette caratteristiche biologiche intrinseche.

Summary

Introduction. Public health evaluations and research studies are increasingly performed on interval cancers in the regional Italian breast screening programmes. As a part of the Impact project, a study addressed the question of whether the biological aggressiveness of interval breast cancers varies between the first and the second interval year.

Methods. A registry-based series of 2002 patients 50-74 years old with a pT1a-pT3 breast cancer were eligible. The interscreening interval was divided into 1-12, 13-18, and 19-24 months. Axillary lymph node status was used as an indicator of disease aggressiveness. The odds ratio (OR), with 95% confidence interval (CI), of lymph node metastases for interval cancers ($n = 791$) as compared with screen-detected cancers ($n = 1211$) was modelled using forward stepwise multiple logistic regression analysis.

Results. Cancers diagnosed between 1-12, 13-18, and 19-24 months of interval had a prevalence of lymph node involvement of 38%, 42%, and 44%, respectively, vs. the 28% being observed among screen-detected cancers. The OR adjusted for demographics and nodal staging technique was 1.41 (95% CI 1.06-1.87), 1.74 (1.31-2.31), and 1.91 (1.43-2.54), respectively. Histologic type, tumour grade, and tumour size were then entered in turn into the model. Histologic type had limited effects. After adjustment for tumour grade, the OR decreased to 1.23 (0.92-1.65), 1.58 (1.18-2.12), and 1.73 (1.29-2.32), respectively. A larger decrease was observed after adjustment for tumour size, with an OR of 0.95 (0.70-1.29), 1.34 (0.99-1.81), and 1.37 (1.01-1.85).

Discussion. The effect of adjustment for tumour size suggested that the excess risk of nodal involvement for first-year interval cancers is only the result of their higher chronological age. Conversely, the increased aggressiveness of second-year interval cancers is partially independent of it, thus reflecting intrinsic biological properties.

Introduzione

Nello screening mammografico, i cancri d'intervallo sono cancri primari della mammella insorti in donne che hanno avuto un test negativo (o positivo con *assessment* negativo) e diagnosticati prima del successivo invito o, in caso di cessazione dell'invito per raggiunti limiti d'età, entro un tempo uguale all'intervallo nominale¹. Insieme con una bassa partecipazione delle donne, essi sono il principale fattore d'insuccesso dello screening.

Valutazioni di sanità pubblica

In Italia, negli ultimi 5 anni, c'è stato uno sforzo per misurare e razionalizzare questi eventi, che può essere riassunto come segue:

- è aumentato il numero delle valutazioni dell'incidenza proporzionale dei cancri d'intervallo in aree regionali, cioè del rapporto tra la loro incidenza e l'incidenza attesa in assenza di screening, che è un'approssimazione del complemento a 1 della sensibilità della mammografia (o del processo diagnostico di primo e secondo livello) per il cancro preclinico²⁻⁹ (vedi altro articolo di questa monografia: "Stima della sensibilità dei programmi di screening mammografico" di S. Guzzinati e M. Zorzi);
- è stato realizzato uno studio di fattibilità per l'utilizzo di fonti di dati alternative ai Registri Tumori nell'identificazione dei cancri d'intervallo su base di popolazione¹⁰;

- è stato redatto a cura del Gruppo Italiano Screening Mammografico un documento metodologico per la definizione e la revisione radiologica dei cancri d'intervallo¹¹;
- esperienze di revisione radiologica sono state associate ad alcuni studi d'incidenza^{2,4,7,8,12};
- sono stati pubblicati un documento del Ministero della Salute sulla gestione e sugli aspetti medico-legali dei cancri d'intervallo¹³ e una sommaria analisi delle denunce di responsabilità civile per presunti errori diagnostici in mammografia¹⁴;
- infine, sono stati pubblicati a cura dell'Osservatorio Nazionale Screening dei dati descrittivi dei cancri d'intervallo nei programmi coperti dal progetto IMPATTO¹⁵.

Arece di ricerca

Accanto alle valutazioni di sanità pubblica, un secondo filone di lavoro sui cancri d'intervallo è la ricerca sui fattori di rischio che, secondo le conoscenze attuali, sono costituiti da:

- caratteristiche della malattia, come l'assenza di calcificazioni mammografiche¹⁶, la sede prossima alla parete toracica¹⁷, e le morfologie lobulare e mucinosa¹⁸;
- un'importante caratteristica del seno come l'elevata densità mammografica^{16,19-21};
- caratteristiche tecniche della mammografia, in particolare gli errori di posizionamento della mammella²²; e
- caratteristiche epidemiologiche della donna, non completamente definite¹⁶, che sembrano comprendere lo stato premenopausale²³, la terapia ormonale sostitutiva²³⁻²⁵, una storia di *benign breast disease*^{23,26}, e una storia personale²⁷ e familiare²⁸ di cancro della mammella.

I fattori di rischio di cancro d'intervallo, al di là del loro interesse speculativo, possono avere un'influenza concreta sulla gestione dei programmi di screening. Alcuni di essi ispirano le attuali ipotesi di modulazione del protocollo in base al livello individuale del rischio. Benché questo livello sia ancora impossibile da predire con i modelli esistenti^{29,30}, pratiche non standardizzate di screening ad intervalli più brevi di quello nominale sono già state documentate anche in Italia³¹. Esse hanno appunto lo scopo di ridurre l'incidenza dei cancri d'intervallo.

Il terzo e ultimo settore di lavoro sui cancri d'intervallo è la valutazione del loro potenziale d'aggressività biologica e clinica in confronto con quello dei cancri screen-detected (SD) e dei cancri sintomatici extra-screening^{16,18,32}. Recentemente, ai tradizionali parametri prognostici si sono aggiunti quelli bio-molecolari³³.

Lo studio

Anche il progetto IMPATTO ha dedicato uno studio alla caratterizzazione del comportamento biologico dei cancri d'intervallo³⁴, con lo scopo di stabilire se la loro aggressività sia diversa a seconda che essi esordiscano precocemente o tardivamente dopo il risultato mammografico negativo.

La letteratura sull'argomento è carente e contraddittoria. Alcuni studi hanno prodotto risultati negativi^{35,36}. Secondo altri, i cancri che emergono precocemente avrebbero caratteristiche prognostiche sfavorevoli^{37,38}. Le revisioni radiologiche hanno suggerito l'opposto, sia pure indirettamente. La proporzione dei falsi negativi (cancri d'intervallo dei quali si può identificare una traccia sospetta nelle immagini mammografiche) diminuisce dal primo al secondo anno, mentre i veri cancri d'intervallo (quelli che si confermano non visibili alla mammografia) sono concentrati nel secondo anno³⁹⁻⁴¹. Poiché altri, distinti, studi hanno dimostrato che i veri cancri d'intervallo hanno una prognosi peggiore dei

falsi negativi⁴²⁻⁴⁴, una sorta di correlazione ecologica suggerisce che l'aggressività biologica dei cancri d'intervallo aumenta con il tempo dall'ultima mammografia. Se fosse confermata, questa tendenza darebbe forza alle ipotesi di differenziazione del protocollo di screening in base al rischio personale. In generale, queste ipotesi si riferiscono ad un intervallo di screening annuale per le donne a rischio elevato, per anticipare la diagnosi e ridurre il potenziale metastatico di quei cancri che, lasciati alla loro evoluzione, diventerebbero cancri d'intervallo del secondo anno.

Materiali e metodi

Razionale e obiettivi

In questo studio, come in altri dedicati alla storia naturale del cancro della mammella⁴⁵, lo stato dei linfonodi ascellari è stato usato come indicatore d'aggressività della malattia. Più precisamente, sono stati fatti i seguenti assunti: 1) lo stato linfonodale è il prodotto dell'aggressività biologica del tumore per la sua età cronologica^{45,46}; e 2) il diametro del tumore è un surrogato dell'età cronologica¹⁸. Perciò, si è ritenuto che lo stato linfonodale può essere usato come indicatore dell'aggressività del tumore a condizione che esso sia corretto per il diametro.

Gli assunti su cui è stato fondato il razionale dello studio, invece, erano i seguenti: 1) i cancri d'intervallo sono diagnosticati in un momento più tardivo della loro storia naturale rispetto ai cancri SD; e 2) per questa ragione, ci si aspetta che essi abbiano un diametro tumorale e un rischio di interessamento linfonodale maggiori, come è stato peraltro suggerito da precedenti studi³². Seguendo questo ragionamento, l'obiettivo dello studio era stabilire se, e in quale misura, l'aumento del rischio di metastasi linfonodali per i cancri d'intervallo dipende dal fatto che essi hanno un diametro maggiore e, quindi, un'età cronologica più alta. L'ipotesi era duplice:

- 1) se i cancri del primo anno sono prevalentemente falsi-negativi, il loro eccesso di rischio dovrebbe unicamente riflettere la loro maggiore età cronologica;
- 2) per converso, se i cancri del secondo anno sono prevalentemente veri cancri d'intervallo, è verosimile che il loro eccesso di rischio di metastasi linfonodali sia solo parzialmente spiegato dal loro diametro e rifletta anche una più alta aggressività biologica.

Fonte dei dati

Un altro articolo di questa monografia riporta i metodi generali del progetto IMPATTO ("Il progetto IMPATTO: materiale e metodi", a cura di IMPACT Working Group). La presente analisi è stata condotta usando l'archivio aggiornato nel 2007, che conteneva 41.370 casi. Tra questi sono stati selezionati 6.154 casi di cancro SD e di cancro d'intervallo (diagnosticato entro 3 anni da una mammografia negativa) che avevano i seguenti requisiti: 1) 50-79 anni alla registrazione, 2) trattamento chirurgico primario, 3) codice ICD-O diverso da quelli di tumore filloide, sarcoma, linfoma, e leucemia, 4) stadio pT1a-pT3, 5) diametro tumorale ≥ 2 mm, 6) numero di linfonodi ascellari esaminati ≥ 6 (nessun requisito minimo per i linfonodi positivi e per la biopsia del linfonodo sentinella); e 7) non metastasi a distanza.

Selezione dei cancri SD

A questo punto, sono stati presi in considerazione due problemi. Il primo era il *length bias* derivante dalla probabile contaminazione dei cancri SD con cancri prevalenti a lenta crescita³².

Questo problema è stato risolto escludendo 3.754 casi diagnosticati con una mammografia di prevalenza (prima mammografia). Poiché la prevalenza di cancro con bassa frazione di crescita si ricostituisce progressivamente con il tempo, sono stati esclusi anche 186 casi diagnosticati con una mammografia eseguita più di 3 anni dopo la precedente.

Suddivisione e selezione dei cancro d'intervallo

Il secondo problema era che ogni nuovo passaggio di screening, attorno allo scadere dei 2 anni, agisce come rischio competitivo per l'emergere dei cancro d'intervallo. Le nuove mammografie sottraggono cancro al pool dei cancro d'intervallo, e questo può alterarne in modo selettivo la composizione e il potenziale metastatico.

Questo problema è stato trattato come segue: 1) l'intervallo di screening è stato suddiviso in 1-12 mesi, 13-18 mesi, e 19-24 mesi; 2) il pool dei cancro d'intervallo diagnosticati entro 18 mesi è stato considerato immutato per la bassa probabilità di mammografie di screening anticipate; 3) per i cancro d'intervallo osservati negli ultimi 6 mesi dell'intervallo di 2 anni, il *bias* statistico è stato considerato più forte ma ancora accettabile, perché la maggior parte dei cancro SD di quel periodo, con un'anticipazione diagnostica di circa 2 anni⁴⁷, si manifesterebbe clinicamente più tardi; e 4) i 212 cancro d'intervallo del terzo anno, esposti ad una forte selezione, sono stati esclusi.

Queste successive selezioni hanno lasciato 2.002 casi eleggibili, comprendenti 1.211 cancro SD e 791 cancro d'intervallo. L'età delle pazienti era compresa tra i 50 e i 74 anni, e l'anno di registrazione tra il 1992 e il 2001.

Analisi dei dati

Un controllo della distribuzione di frequenza del diametro tumorale ha rivelato che questa variabile era tendenzialmente

espressa come multipli di 5 mm (dati non mostrati). Questa anomalia, già osservata in un precedente studio dei Registri Tumori italiani⁴⁵, non ha consentito di usare il diametro tumorale come variabile continua né di usare i multipli di 5 o 10 mm come valori di cut-off, come nel sistema TNM. Perciò, il diametro è stato raggruppato in 2-7, 8-12, 13-17, 18-22, 23-27, e ≥ 28 mm.

Le associazioni univariate sono state valutate con il test di Kruskal-Wallis e il test del χ^2 di Pearson. Il rischio di metastasi linfonodali per i cancro d'intervallo rispetto ai cancro SD è stato stimato come odds ratio (OR), con intervallo di confidenza al 95%, usando l'analisi di regressione logistica multipla "a passi in avanti". Sono state considerate le seguenti covariate: area di registrazione (registro) ($n = 11$), periodo di diagnosi (1992-1996, 1997-2001), tecnica di stadiazione ascellare (dissezione, biopsia del linfonodo sentinella), età alla diagnosi (continua), tipo istologico (duttale, lobulare, tubulare, altro), grado tumorale (1, 2, 3, ignoto), e diametro tumorale. Ad ogni passo, le variabili indipendenti sono state inserite in blocco.

Risultati

La **tabella 1** mostra le principali caratteristiche dei cancro d'intervallo e dei cancro SD. I cancro d'intervallo avevano più spesso metastasi linfonodali, specialmente nel secondo anno. Essi erano associati a donne più giovani e avevano un diametro maggiore, un grado più alto, e una prevalenza leggermente più alta di carcinomi lobulari. Inoltre, essi sono stati sottoposti più raramente alla biopsia del linfonodo sentinella.

La **tabella 2** mostra l'analisi del rischio di interessamento linfonodale per i cancro d'intervallo rispetto ai cancro SD. L'OR grezzo (modello base) indica che il rischio era più alto di circa il 60% per i cancro d'intervallo del primo anno e di oltre il 100% per

Tabella 1. Caratteristiche dei cancro screen-detected e dei cancro d'intervallo.

	Cancro SD	Cancro d'intervallo per numero di mesi dall'ultima mammografia				p
		1-12	13-18	19-24		
Numero	1211	273	265	253		
Interessamento linfonodale (%)	27,7	37,7	42,3	44,3	0,000	
Età mediana (anni)	62	59	58	60	0,000	
Diametro tumorale (%)**					0,000	
2-7 mm	17,0	5,1	6,8	6,7		
8-12 mm	32,9	18,7	23,4	19,8		
13-17 mm	24,5	27,5	26,0	21,7		
18-22 mm	14,6	19,4	21,1	24,1		
23-27 mm	4,5	11,0	9,4	9,9		
≥ 28 mm	6,4	18,3	13,2	17,8		
Grado tumorale (%)***					0,000	
1	27,4	14,5	17,3	17,5		
2	50,3	47,5	45,5	42,9		
3	22,3	38,0	37,3	39,6		
Ignoto	10,2	11,4	17,0	14,2		
Tipo istologico (%)					0,10	
Duttale	76,9	73,3	72,1	74,3		
Lobulare	15,8	21,6	21,9	18,2		
Tubulare	2,9	1,1	1,1	2,0		
Altro	4,5	4,0	4,9	5,5		
Linfonodo sentinella (%)	27,0	13,6	17,4	19,8	0,000	

L'analisi è basata su un numero totale di 2002 casi; SD: screen-detected; * Test di Kruskal-Wallis; gli altri valori di p sono per il test del χ^2 di Pearson; ** I criteri per la categorizzazione del diametro tumorale sono riportati nella sezione "Materiali e metodi"; *** Le percentuali dei cancro di grado 1, 2 e 3 sono state calcolate escludendo i cancro di grado ignoto.

Tabella 2. Odds ratio di interessamento linfonodale per i cancro d'intervallo rispetto ai cancro screen-detected per numero di mesi dall'ultima mammografia.

Modello	Variabili nel modello	Numero di mesi dall'ultima mammografia		
		1-12	13-18	19-24
Base	Modalità di diagnosi	1,58 (1,20-2,09)	1,91 (1,45-2,52)	2,08 (1,57-2,74)
1	Modello base + area + periodo	1,61 (1,21-2,12)	1,96 (1,49-2,59)	2,06 (1,55-2,72)
2	Modello 1 + stadiazione ascellare	1,48 (1,12-1,96)	1,84 (1,39-2,44)	1,95 (1,47-2,59)
3	Modello 2 + età	1,41 (1,06-1,87)	1,74 (1,31-2,31)	1,91 (1,43-2,54)
4	Modello 3 + tipo istologico	1,35 (1,01-1,81)	1,70 (1,27-2,26)	1,94 (1,45-2,59)
5	Modello 3 + grado	1,23 (0,92-1,65)	1,58 (1,18-2,12)	1,73 (1,29-2,32)
6	Modello 3 + diametro	0,95 (0,70-1,29)	1,34 (0,99-1,81)	1,37 (1,01-1,85)
7	Modello 3 + grado + diametro	0,91 (0,67-1,24)	1,33 (0,98-1,80)	1,35 (0,99-1,84)
8	Modello 3 + tipo istologico + grado + diametro	0,90 (0,66-1,22)	1,33 (0,98-1,81)	1,39 (1,02-1,89)

L'analisi è basata su un totale di 2002 casi; gli odds ratio sono stati stimati usando l'analisi di regressione logistica multipla "a passi in avanti"; i numeri tra parentesi sono limiti di confidenza al 95%; le variabili sono state inserite in blocco in ogni modello. Le variabili sono state classificate come segue: area di registrazione: n = 11; periodo di registrazione: 1992-1996, 1997-2001; tecnica di stadiazione ascellare: dissezione, biopsia del linfonodo sentinella; età alla registrazione: continua; tipo istologico: duttale, lobulare, tubulare, altro; grado tumorale: 1, 2, 3, ignoto; diametro tumorale: 2-7 mm, 8-12 mm, 13-17 mm, 18-22 mm, 23-27 mm; ≥ 28 mm.

quelli del secondo. Nei modelli 1, 2 e 3, sono stati inseriti progressivamente l'area di residenza, il periodo di registrazione, la tecnica di stadiazione ascellare, e l'età della paziente, cioè fattori non specifici della malattia. Tenendo conto della loro influenza, l'OR è diminuito di circa il 30% per i cancro d'intervallo del primo anno e del 15-20% per quelli del secondo. In altre parole, queste sono le frazioni dell'iniziale eccesso di rischio che erano attribuibili a differenze di residenza, periodo, tecnica di stadiazione, ed età della paziente.

Il modello 3 è il riferimento per valutare l'effetto specifico delle caratteristiche del tumore. A partire dal modello 4, sono stati inseriti a turno il tipo istologico, il grado tumorale, e il diametro. Il tipo istologico si è rivelato un confondente debole, responsabile in piccola parte dell'eccesso di rischio. Questo si spiega con il leggero eccesso di carcinomi lobulari tra i cancro d'intervallo (tabella 1), e con il fatto che essi erano il tipo più spesso associato a metastasi linfonodali (dato non mostrato).

Inserendo il grado tumorale (modello 5), l'OR di riferimento osservato nel modello 3 è diminuito del 45% circa per i cancro d'intervallo del primo anno e del 20% circa per quelli del secondo. La ragione è che essi avevano una distribuzione per grado tumorale sfavorevole rispetto ai cancro SD (tabella 1). Tuttavia, un eccesso di rischio di metastasi linfonodali era ancora presente per tutti i cancro d'intervallo, anche se molto debole per quelli del primo anno.

Nel modello 6, il grado è stato sostituito con il diametro tumorale, e questo è apparso il confondente più forte. Il suo inserimento ha annullato l'eccesso di rischio residuo per i cancro del primo anno, con una riduzione dell'OR da 1,41 a 0,95. Per entrambi i gruppi di cancro d'intervallo del secondo anno, l'OR è diminuito del 55-60% e si è mantenuto al di sopra dell'unità, sia pure ad un livello debolmente significativo.

Il modello 7 ha confermato che il grado era un confondente meno forte del diametro. Il modello 8, che è stato costruito includendo tutte le covariate in blocco, ha dato risultati simili a quelli dei modelli 6 e 7. Rispetto ai cancro SD, i cancro d'intervallo del secondo anno avevano un rischio di metastasi linfonodali più alto di circa il 30%, che era indipendente dal diametro. Per i cancro del primo anno, l'eccesso di rischio era interamente dovuto ai confondenti, in particolare al diametro.

Discussione

Interpretazione dei risultati

I risultati di questo studio sono compatibili con la conclusione che i cancro d'intervallo del secondo anno sono intrinsecamente più aggressivi di quelli del primo. Questi ultimi, tra i quali è alta la prevalenza dei falsi-negativi³⁹⁻⁴¹, hanno un rischio di interessamento linfonodale maggiore dei cancro SD. Tuttavia, l'analisi ha mostrato che questo si spiega con la loro più alta età cronologica. Essi non sono qualitativamente diversi dai cancro SD, rispetto ai quali hanno solo avuto più tempo per crescere. A differenza dei cancro SD, essi non sono stati diagnosticati con la mammografia, ma i fattori tecnico-radiologici responsabili dell'errore non implicano caratteristiche tumorali biologicamente sfavorevoli.

La situazione è diversa per i cancro del secondo anno, che sono costituiti in maggioranza da veri cancro d'intervallo, non visibili alla precedente mammografia³⁹⁻⁴¹. Né il grado né l'età cronologica spiegano interamente l'aumento del loro rischio di metastasi linfonodali. In altre parole, essi hanno un rischio più alto dei cancro SD, ma in misura maggiore di quanto sia giustificato dalle differenze di grado e diametro tumorale. Perciò, il loro eccesso d'aggressività è reale perché è dovuto, almeno in parte, a caratteristiche biologiche che sono indipendenti dal grado e dallo sviluppo del tumore primitivo.

Questi risultati sono diversi da quelli di alcuni studi precedenti, peraltro limitati nelle dimensioni e nell'analisi, che hanno attribuito ai cancro d'intervallo del secondo anno caratteristiche prognostiche simili a quelli del primo^{35,36} o più favorevoli^{37,38}. Tuttavia, l'ipotesi di un livello d'aggressività più alto nei cancro d'intervallo ad esordio tardivo è suggerita dagli studi di revisione radiologica³⁹⁻⁴⁴. Inoltre, essa è implicitamente confermata dai risultati di un vasto studio sui fattori responsabili dell'eccesso di rischio di cancro d'intervallo che si osserva in premenopausa rispetto alla postmenopausa²¹. Se nel primo anno d'intervallo l'eccesso è dovuto in gran parte alla più elevata densità mammografica, nel secondo è legato in misura sostanziale alla più rapida crescita tumorale.

È possibile che l'uso della terapia ormonale sostitutiva abbia avuto un ruolo nel moderare l'aggressività dei cancro del primo anno d'intervallo. La terapia ormonale sostitutiva aumenta il rischio

di cancro d'intervallo a prognosi relativamente buona⁴⁸, e si ritiene che la sorveglianza clinica che le donne trattate ricevono tra una mammografia e l'altra contribuisca ad anticiparne la diagnosi⁴⁹. Infatti, l'aumento dell'incidenza dei cancro d'intervallo in queste donne è più spiccato nel primo anno⁵⁰.

Implicazioni

Questi risultati devono essere confermati in altri studi. Se si ottenessero prove solide che l'aggressività biologica dei cancro d'intervallo aumenta con il tempo dall'ultima mammografia, le ipotesi di modulazione del protocollo di screening sulla base del rischio individuale ne sarebbero rafforzate. Infatti, l'aumento della frequenza di screening che si propone per le donne con elevata densità mammografica e altre condizioni si tradurrebbe, attraverso l'anticipazione diagnostica, in una selettiva riduzione dell'incidenza dei cancro d'intervallo del secondo anno.

Al momento, tuttavia, queste ipotesi sono astratte, perché non esistono ancora dei modelli per classificare il livello di rischio delle pazienti combinando i molti fattori di rischio noti²⁹. Inoltre, l'efficacia di procedure di screening adattate al livello di rischio dovrà essere valutata³⁰.

Considerazioni sul razionale

Il razionale di questo studio ha alcuni limiti. In particolare, l'assunto che il diametro del tumore è un surrogato della sua età cronologica¹⁸ è vero solo se la crescita tumorale segue un andamento lineare. In realtà, una crescita lineare è un'approssimazione alla storia naturale del cancro della mammella. Molte caratteristiche della malattia e della paziente interagiscono nel determinare la crescita tumorale nel tempo. Generalmente, si ritiene che i tassi di crescita attraversino una fase esponenziale seguita da una decelerazione, anche se sono stati proposti altri modelli⁵¹.

Lo stesso utilizzo dello stato linfonodale come indicatore d'aggressività biologica del cancro della mammella è discutibile. Tuttavia, esso è preferibile a quello di numerosi marker biologici della malattia, che non sono ben definiti né sufficientemente standardizzati nella pratica. D'altra parte, essi sono difficilmente accessibili ai Registri Tumori, e solo in modo molto incompleto.

Considerazioni metodologiche

Alcuni aspetti metodologici dello studio meritano di essere puntualizzati. In primo luogo, il diametro tumorale è stato classificato in categorie non convenzionali, cioè in cluster attorno a 5 mm e ai suoi multipli. Questo approccio, già descritto altrove⁴⁵, è stato suggerito dalla distribuzione di frequenza della variabile (vedi sezione 'Analisi dei dati'). Esso ha l'inconveniente che lo studio non può essere replicato fedelmente se l'unica stadiazione disponibile è quella standard TNM.

Una seconda questione riguarda la data di registrazione dei cancro d'intervallo. Come quella degli altri tumori, essa è la data del primo ricovero o del primo referto istologico anziché quella dell'esordio clinico. La conseguenza è che una parte dei cancro d'intervallo del primo anno è postdatata al secondo. Considerando il gradiente di rischio osservato, tuttavia, questo può solo aver diluito la maggiore aggressività dei cancro del secondo anno con tumori meno virulenti.

Nell'ultimo semestre dell'intervallo biennale, il rischio che un cancro si manifesti clinicamente può essere oscurato dal rischio competitivo che esso sia diagnosticato con una mammografia di rescreeening. In teoria, i cancro d'intervallo osservati in quel periodo sono il risultato di un processo di selezione, e il loro livello

medio d'aggressività ne risulta alterato. In realtà, è probabile che questo effetto distorsivo sia modesto, perché la maggioranza dei cancro diagnosticati dal rescreeening 19-24 mesi dopo la mammografia precedente emergerebbe clinicamente più tardi⁴⁷.

Infine, i risultati sono esenti dalla contaminazione con cancro prevalenti a lenta crescita (*length bias*)³², in quanto sono stati esclusi dall'analisi i cancro diagnosticati con mammografie di prevalenza o con mammografie ulteriori ma eseguite dopo più di tre anni da quella precedente.

Conclusioni

Secondo questo studio, i cancro del secondo anno d'intervallo sono intrinsecamente più aggressivi di quelli del primo. Questa osservazione può avere implicazioni ai fini dei protocolli di screening. Tuttavia, essa deve essere confermata.

Bibliografia

1. Broeders M, Nyström L, Asuncion N, et al. *Epidemiological guidelines for quality assurance in breast cancer screening*. In: Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al., editors. *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities 2006, pp. 15-56.
2. Burani R, Caimi F, Maggioni C, et al. *Quality assessment of the mammographic screening programme in the Azienda Sanitaria locale Provincia Milano 1: analysis of interval cancers and discussion of possible causes of diagnostic error*. Radiol Med 2005;109:260-7.
3. Törnberg S, Codd M, Rodrigues V, et al. *Ascertainment and evaluation of interval cancers in population-based mammography screening programmes: a collaborative study in four European centres*. J Med Screen 2005;12:43-9.
4. Vettorazzi M, Stocco C, Chirico A, et al. *Quality control of mammography screening in the Veneto Region. Evaluation of four programs at a local health unit level: analysis of the frequency and diagnostic pattern of interval cancers*. Tumori 2006;92:1-5.
5. Mariotto R, Brancato B, Bonetti F, et al. *Real-time reading in mammography breast screening*. Radiol Med 2007;112:287-303.
6. Bucchi L, Ravaioli A, Foca F, et al. *Incidence of interval breast cancers after 650,000 negative mammographies in 13 Italian health districts*. J Med Screen 2008;15:30-5.
7. Caumo F, Vecchiato F, Pellegrini M, et al. *Analysis of interval cancers observed in an Italian mammography screening programme (2000-2006)*. Radiol Med 2009;114:907-14.
8. Pirola ME, Houssami N, Maltagliati E, et al. *Quality of mammography screening in the Milan programme: evidence of improved sensitivity based on interval cancer proportional incidence and radiological review*. Breast 2009;18:208-10.
9. Giorgi Rossi P, Baiocchi D, Barca A, et al. *Analisi dei cancro intervallo dello screening mammografico della regione Lazio*. http://win.gisma.it/atti/bologna10/poster/barca_gisma_bologna_2010.pdf
10. Sperati A, Pannojo F, Giorgi Rossi P, et al. *Validating regional Hospital Information System data through comparison with a local cancer register to identify interval cancers of a breast screening program*. Eur J Cancer Prev 2009;18:212-5.
11. Ciatto S, Naldoni C, Ponti A, et al. *I carcinomi di intervallo quali indicatori di performance di un programma di screening: modalità e standard per la valutazione*. In: Rosselli Del Turco M, Zappa M, editors. *Osservatorio Nazionale Screening. Sesto Rapporto*. Milano: Edizioni Inferenze 2007, pp. 184-91.
12. Gallo E, Santini D. *I cancro di intervallo nello screening mammografico: metodologia per una rilevazione su base regionale e per la definizione di un protocollo di revisione radiologica. Le applicazioni pratiche:*

- l'esperienza della regione Emilia Romagna.* http://www.ispo.toscana.it/public/user_files/formazione/2009/3_Ennio_Gallo_Dolores_Santini_sem_interv.pdf
13. Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. *Programma di screening mammografico: significato e gestione dei cancri di intervallo. Seconda Edizione.* Roma: Ministero della Salute 2008. http://www.ccm-network.it/screening/files/documenti/position-paper_Ci2.pdf
 14. Fileni A, Magnavita N, Pescarini L. *Analysis of malpractice claims in mammography: a complex issue.* Radiol Med 2009;114:636-44.
 15. Bucchi L, Ferretti S, Puliti D, et al. *Valutazione delle caratteristiche dei cancri d'intervallo nello screening mammografico.* In: Rosselli Del Turco M, Zappa M, editors. *Osservatorio Nazionale Screening. Sesto Rapporto.* Milano: Edizioni Inferenze 2007, pp. 158-61.
 16. Ma L, Fishell E, Wright B, et al. *Case-control study of factors associated with failure to detect breast cancer by mammography.* J Natl Cancer Inst 1992;84:781-5.
 17. Meeson S, Young KC, Wallis MG, et al. *Image features of true positive and false negative cancers in screening mammograms.* Br J Radiol 2003;76:13-21.
 18. Porter PL, El-Bastawissi AY, Mandelson MT, et al. *Breast tumor characteristics as predictors of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers.* J Natl Cancer Inst 1999;91:2020-8.
 19. Sala E, Warren R, McCann J, et al. *Mammographic parenchymal patterns and mode of detection: implications for the breast screening programme.* J Med Screen 1998;5:207-12.
 20. Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, et al. *Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers.* J Natl Cancer Inst 2000;92:1081-7.
 21. Buist DS, Porter PL, Lehman C, et al. *Factors contributing to mammography failure in women aged 40-49 years.* J Natl Cancer Inst 2004;96:1432-40.
 22. Taplin SH, Rutter CM, Finder C, et al. *Screening mammography: clinical image quality and the risk of interval breast cancer.* AJR Am J Roentgenol 2002;178:797-803.
 23. Banks E, Reeves G, Beral V, et al. *Influence of personal characteristics of individual women on sensitivity and specificity of mammography in the Million Women Study: cohort study.* BMJ 2004;329:477-9.
 24. Sala E, Warren R, McCann J, et al. *High-risk mammographic parenchymal patterns, hormone replacement therapy and other risk factors: a case-control study.* Int J Epidemiol 2000;29:629-36.
 25. Wang H, Bjurstam N, Bjorndal H, et al. *Interval cancers in the Norwegian breast cancer screening program: frequency, characteristics and use of HRT.* Int J Cancer 2001;94:594-8.
 26. Brekelmans CT, Peeters PH, Faber JA, et al. *The epidemiological profile of women with an interval cancer in the DOM screening programme.* Breast Cancer Res Treat 1994;30:223-32.
 27. Carney PA, Steiner E, Goodrich ME, et al. *Discovery of breast cancers within 1 year of a normal screening mammogram: how are they found?* Ann Fam Med 2006;4:512-8.
 28. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, et al. *Effect of age, breast density, and family history on the sensitivity of first screening mammography.* JAMA 1996;276:33-8.
 29. Cuzick J. *Assessing risk for breast cancer.* Breast Cancer Res 2008;10(Suppl 4):S13.
 30. 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;6:477-9.
 31. Ravaioli A, Foca F, Colamartini A, et al. *Incidence, detection, and tumour stage of breast cancer in a cohort of Italian women with negative screening mammography report recommending early (short-interval) rescreen.* BMC Med 2010;8:11.
 32. 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;64:1133-8.
 33. Anttinen J, Kuopio T, Nykanen M, et al. *Her-2/neu oncogene amplification and protein over-expression in interval and screen-detected breast cancers.* Anticancer Res 2003;23:4213-8.
 34. Bucchi L, Puliti D, Ravaioli A, et al. *Breast screening: axillary lymph node status of interval cancers by interval year.* Breast 2008;17:477-83.
 35. Wai ES, D'yachkova Y, Olivotto IA, et al. *Comparison of 1- and 2-year screening intervals for women undergoing screening mammography.* Br J Cancer 2005;92:961-6.
 36. Hofvind S, Bjurstam N, Sorum R, et al. *Number and characteristics of breast cancer cases diagnosed in four periods in the screening interval of a biennial population-based screening programme.* J Med Screen 2006;13:192-6.
 37. Collett K, Stefansson IM, Eide J, et al. *A basal epithelial phenotype is more frequent in interval breast cancers compared with screen detected tumors.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:1108-12.
 38. Porter GJ, Evans AJ, Burrell HC, et al. *Interval breast cancers: prognostic features and survival by subtype and time since screening.* J Med Screen 2006;13:115-22.
 39. Asbury D, Boggis CR, Sheals D, et al. *NHS breast screening programme: is the high incidence of interval cancers inevitable?* BMJ 1996;313:1369-70.
 40. Sylvester PA, Kutt E, Baird A, et al. *Rate and classification of interval cancers in the breast screening programme.* Ann R Coll Surg Engl 1997;79:276-7.
 41. McCann J, Britton PD, Warren RM, et al. *Radiological peer review of interval cancers in the East Anglian breast screening programme: what are we missing?* J Med Screen 2001;8:77-85.
 42. Brekelmans CT, Peeters PH, Deurenberg JJ, et al. *Survival in interval breast cancer in the DOM screening programme.* Eur J Cancer 1995;31A:1830-5.
 43. Brekelmans CT, van Gorp JM, Peeters PH, et al. *Histopathology and growth rate of interval breast carcinoma: characterization of different subgroups.* Cancer 1996;78:1220-8.
 44. Vitak B, Stål O, Månson JC, et al. *Interval cancers and cancers in non-attenders in the Ostergotland Mammographic Screening Programme: duration between screening and diagnosis, S-phase fraction and distant recurrence.* Eur J Cancer 1997;33:1453-60.
 45. Bucchi L, Barchielli A, Ravaioli A, et al. *Screen-detected vs. clinical breast cancer: the advantage in the relative risk of lymph node metastases decreases with increasing tumour size.* Br J Cancer 2005;92:156-61.
 46. Mitra I, MacRae KD. *A meta-analysis of reported correlations between prognostic factors in breast cancer: does axillary lymph node metastasis represent biology or chronology?* Eur J Cancer 1991;27:1574-83.
 47. Duffy SW, Day NE, Tabar L, et al. *Markov models of breast tumor progression: some age-specific results.* J Natl Cancer Inst Monogr 1997;22:93-7.
 48. Estève J, Séradour B, Jacquemier J, et al. *Does a better grade of tumour occurring in women under hormone replacement therapy compensate for their lower probability of detection by screening mammography.* J Med Screen 2002;9:70-3.
 49. Daling JR, Malone KE, Doody DR, et al. *Association of regimens of hormone replacement therapy to prognostic factors among women diagnosed with breast cancer aged 50-64 years.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003;12:1175-81.
 50. Séradour B, Estève J, Heid P, et al. *Hormone replacement therapy and screening mammography: analysis of the results in the Bouches du Rhône programme.* J Med Screen 1999;6:99-102.
 51. Clare SE, Nakhliis F, Panetta JC. *Molecular biology of breast cancer metastasis: the use of mathematical models to determine relapse and to predict response to chemotherapy in breast cancer.* Breast Cancer Res 2000;2:430-5.

Stima della sensibilità dei programmi di screening mammografico

Stefano Guzzinati, Manuel Zorzi

Riassunto

Introduzione. Nella valutazione della qualità dei programmi di screening, uno dei parametri più importanti da considerare è la stima della sensibilità. Il metodo di riferimento per effettuare tale stima è quello dell'incidenza proporzionale, che però i programmi di screening utilizzano piuttosto raramente.

Metodi. Presentiamo un metodo di stima della sensibilità dei programmi di screening basato sui tumori diagnosticati allo screening nell'ambito dei cicli di screening che escludono i casi diagnosticati allo screening di prevalenza, e sul numero totale di casi incidenti nella popolazione allo stato stazionario. Vengono discussi le assunzioni, i punti di forza e i limiti del metodo.

Presentiamo inoltre un esempio di applicazione del metodo, utilizzato per calcolare la sensibilità dei programmi che hanno partecipato allo studio IMPATTO.

Risultati. La sensibilità di programma, a partire dal quinto anno di attività, oscilla tra il 41 e il 48% del numero totale di casi diagnosticati nella popolazione. Allo stato stazionario la sensibilità dell'episodio di screening era pari a 0,70, con un trend per età con i valori più bassi nelle donne 50-54enni (0,52) e quelli maggiori nelle 65-69enni (0,77).

Conclusioni. A parità di risultato delle stime ottenute, il metodo proposto è estremamente semplice da applicare e può rappresentare un utile strumento per la stima della sensibilità.

Summary

Background. The estimation of breast cancer screening sensitivity is a major aim in the quality assessment of screening programmes. The proportional incidence method for the estimation of the sensitivity of breast cancer screening programmes is rarely used by service screening programmes.

Methods. We present a method to estimate episode and programme sensitivity of screening programmes, based solely on cancers detected within screening cycles (excluding breast cancer cases at prevalent screening round) and on the number of incident cases in the total target population (steady state). The assumptions, strengths and limitations of the method are discussed. An example of calculation of episode and programme sensitivities is given, on the basis of the data from the IMPACT study, a large observational study of breast cancer screening programmes in Italy.

Results. The programme sensitivity from the fifth year of screening onwards ranged between 41% and 48% of the total number of cases in the target population. At steady state episode sensitivity was 0.70, with a trend across age groups, with lowest values in women aged 50-54 years (0.52) and highest in those 65-69 (0.77).

Conclusions. The method is a very serviceable tool for estimating sensitivity in service screening programmes, and the results are comparable with those of other methods of estimation.

Introduzione

Uno dei più importanti indicatori per monitorare la qualità dei programmi di screening e il loro potenziale impatto sulla mortalità causa-specifica è la *sensibilità*. Di questa sono state proposte diverse definizioni; tradizionalmente viene intesa come la capacità del test di screening di identificare la malattia in fase preclinica negli screenati. Recentemente Hakama ha distinto tre diverse tipologie concettuali di sensibilità: accanto a quella del test di screening, ha infatti definito la sensibilità dell'episodio di screening, inteso come l'intero processo diagnostico di cui si compone lo screening (test di primo livello ed esami di approfondimento) e quella del programma di screening, definita come la percentuale dei tumori identificati in una popolazione in un determinato periodo di tempo che sono stati diagnosticati grazie allo screening¹.

Il metodo di gran lunga più accreditato per calcolare la sensibilità dell'episodio di screening è quello basato sulla cosiddetta "incidenza proporzionale"². Questo metodo stima i casi di tumore

attesi in una popolazione di donne screenate, nei due anni successivi all'episodio di screening, applicando a quella popolazione i tassi di incidenza età-specifici osservati in assenza di screening. La sensibilità viene quindi calcolata sottraendo a uno il rapporto tra il numero di tumori effettivamente osservati in quella popolazione e il numero di tumori attesi. La stima della riduzione del rischio di malattia dopo lo screening si basa quindi sul tasso di carcinomi intervallo e sull'incidenza attesa, che dovrebbe essere corretta per il *bias* di selezione delle donne che partecipano allo screening. Queste infatti possono avere un rischio di malattia diverso da quello della popolazione generale, nel qual caso non sarebbe automaticamente applicabile l'incidenza generale osservata in assenza di screening³.

È piuttosto raro che i programmi di screening di popolazione si dedichino al calcolo della sensibilità usando il metodo dell'incidenza proporzionale⁴. Le cause sono più di una: innanzitutto non è semplice e non sempre è possibile seguire nel tempo la popolazione delle screenate per calcolare gli anni-donna di follow-up. In secondo luogo, sta diventando sempre più difficile avere

dei tassi attendibili di incidenza 'in assenza di screening', perché le aree senza un programma di screening mammografico, i cui tassi potrebbero essere utilizzati dai programmi di aree limitrofe, si stanno (fortunatamente) progressivamente riducendo e inoltre il ricorso alla mammografia si è ampiamente diffuso anche in assenza di programmi di screening organizzato. Inoltre nelle aree con programmi di lunga durata le stime di incidenza si basano su trend riferiti a periodi sempre più lontani nel tempo e quindi meno attendibili.

La stima della sensibilità di programma dipende dall'estensione effettiva del programma (non tutte le donne vengono effettivamente invitate), dall'adesione all'invito (non tutte le invitate aderiscono) e dalla qualità del test di screening e degli approfondimenti successivi, e potrebbe risultare errata a causa del *length bias* e/o della sovradiagnosi.

In questo articolo presentiamo un metodo per calcolare la sensibilità di episodio e di programma dello screening mammografico che si basa esclusivamente sui casi di tumore diagnosticati all'interno dei "cicli di screening" e sul numero totale di casi incidenti nella popolazione come riportati dai Registri Tumori.

Metodi

Tradizionalmente gli eventi che accadono nell'ambito dei programmi di screening vengono incasellati all'interno dei round di screening. Per ogni persona screenata, il round inizia con il test di screening e si conclude nel momento in cui essa si sottopone al test di screening successivo. Pertanto fanno parte del round tutti i tumori diagnosticati in seguito al test di screening e i cancri di intervallo che insorgono durante l'intervallo seguente. La **figura 1** rappresenta i tumori diagnosticati durante una successione di round di un programma di screening con cadenza biennale, quale può essere lo screening mammografico. Durante i primi due anni le donne vengono esaminate per la prima volta e sono diagnosticati un certo numero di tumori (screen-detected, SD). Nei due anni successivi al test di screening negativo (quindi fino al quarto anno, quando si concludono i due anni di follow-up delle donne screenate alla fine del secondo anno), emergono i cancri di intervallo.

Dopo i primi due anni inizia il secondo round del programma, a cui si sottoporranno sia donne già esaminate in precedenza che alcune aderenti per la prima volta. Il secondo round del programma (in verde) produrrà pertanto una quota di casi SD al primo esame di screening e altri diagnosticati ad esami di screening successivi. Di nuovo, negli anni seguenti compariranno un certo

numero di cancri di intervallo. E così via, un round dopo l'altro. Un modo alternativo per caratterizzare il susseguirsi delle attività dei programmi di screening è rappresentato dai "cicli di screening". A differenza del round, il ciclo di screening inizia immediatamente dopo un episodio di screening, si protrae durante l'intervallo e include l'episodio di screening successivo. Nell'ambito di un ciclo di screening, pertanto, i primi tumori che si manifestano sono quelli di intervallo, mentre i tumori SD si aggiungono soltanto alla fine (**figura 2**). Inoltre, a differenza dei round, i cicli non conteggiano i tumori SD al primo esame di screening.

Ora, all'interno di ciascun ciclo di screening la sensibilità dell'episodio di screening sarà rappresentata dalla quota di tutti i tumori che sono stati diagnosticati allo screening. Prendendo in considerazione più cicli consecutivi, la formula diventa:

$$a) \text{ sensibilità dell'episodio } e = SD_S_c / (SD_S_c + CI_c)$$

dove SD_S sono i casi SD ad un esame di screening successivo al primo, CI sono i cancri di intervallo e c è il numero cumulativo di anni considerati dopo il periodo di screening iniziale.

Se la formula precedente viene applicata a tutta la popolazione, e non solo alle donne screenate, si ottiene la stima della sensibilità di programma, secondo l'equazione

$$b) \text{ sensibilità di programma } e = SD_S_t / (SD_S_t + CI_t + A_t)$$

dove SD_S sono i casi screen-detected ad un esame di screening successivo al primo, CI sono i cancri di intervallo, A sono i tumori diagnosticati con altre modalità diagnostiche nella popolazione totale e t è il periodo di tempo considerato.

Queste stime di sensibilità si basano sul principio dello stato stazionario di un programma di screening, enunciato da Eddy nel 1980⁵. Tale principio fa riferimento ad una popolazione 'stabile', nella quale l'incidenza della malattia non cambia nel tempo né con l'età delle donne, a cui un programma di screening propone un esame in maniera ripetitiva, con un intervallo di screening tale per cui il numero e la cadenza degli esami erogati sono costanti⁶.

Secondo il principio dello stato stazionario di un programma di screening, in una popolazione stabile dove è attivo un programma di screening periodico, il numero atteso di persone che vanno incontro ad una nuova diagnosi di tumore, sia in seguito all'esame di screening che durante l'intervallo, è costante in ciascun intervallo del programma. Questo però solo dopo il periodo iniziale (cioè il primo round di screening, generalmente almeno 3 o 4 anni dopo l'attivazione dei programmi).

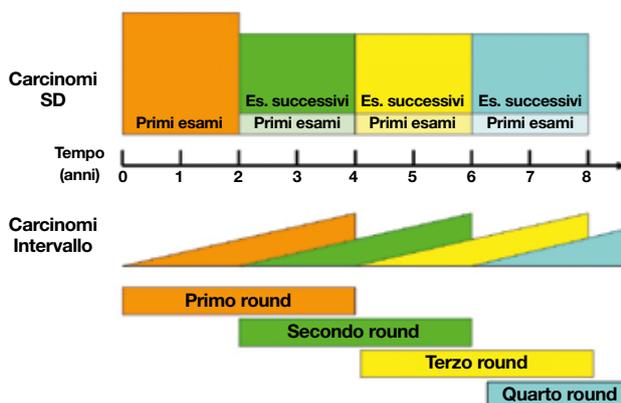


Figura 1. I round di screening.

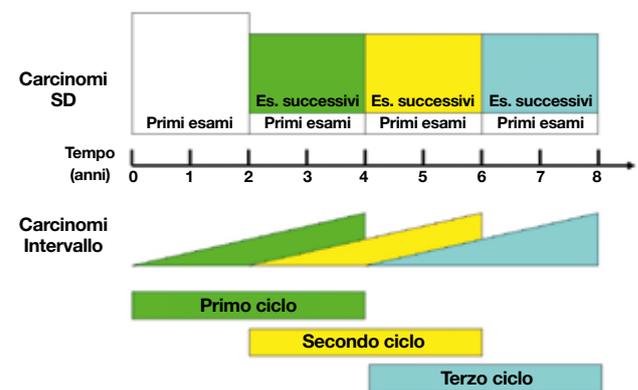


Figura 2. I cicli di screening.

Inoltre il numero di nuovi casi di tumore è all'incirca uguale al tasso di incidenza annuale moltiplicato per la lunghezza del periodo⁵. Questo principio può essere dimostrato matematicamente⁵, mentre in Appendice riportiamo una semplice dimostrazione grafica.

La conseguenza è che in una popolazione di donne screenate il numero di casi attesi in assenza di screening è uguale alla somma dei tumori diagnosticati dallo screening allo stato stazionario più i cancri di intervallo, a cui vanno aggiunti, in un popolazione generale, quelli identificati attraverso qualsiasi altra modalità diagnostica.

Confrontando le due formule a) e b), si evidenzia che la sensibilità dell'episodio di screening è sostanzialmente una stima della sensibilità media per la singola donna, mentre la sensibilità di programma, che indica la proporzione di tutti i tumori che sono stati diagnosticati allo screening, è una caratteristica di tutta la popolazione.

Il metodo è applicabile in aree coperte da un Registro Tumori che raccoglie i dati sui casi incidenti in tutta la popolazione. Tutti i tumori dovrebbero essere classificati in base alla modalità diagnostica, cioè al primo esame di screening o ad esami successivi o al di fuori dello screening. Inoltre, qualora sia disponibile la storia di screening dei casi di tumore, sarà possibile stimare la sensibilità di episodio per ciascun ciclo di screening per monitorare eventuali cambiamenti nel tempo della sensibilità.

Applicazione del metodo ai dati dello studio IMPATTO

Lo studio IMPATTO include i tumori della mammella diagnosticati tra il 1988 e il 2006 nelle donne di età compresa tra 40 e 79 anni residenti in 21 aree italiane. Le caratteristiche dei programmi di screening e i principali indicatori di attività sono descritti altrove⁷.

I tumori della mammella sono stati inclusi secondo le regole per la registrazione della IARC⁸. Sono stati inclusi i tumori *in situ* mentre sono stati esclusi i tumori multipli e i casi la cui diagnosi era basata esclusivamente sul certificato di morte.

Tutti i casi registrati sono stati incrociati con gli archivi dei programmi di screening e suddivisi per modalità diagnostica. Abbiamo classificato i tumori in diagnosticati al primo esame di screening, ad esami di screening successivi oppure con altre modalità

diagnostiche. Questi ultimi includono i casi diagnosticati in donne mai invitate allo screening, quelli in donne non aderenti all'invito e quelli diagnosticati al di fuori dei programmi successivamente ad un episodio di screening negativo (cancro di intervallo entro due anni dall'episodio di screening e casi diagnosticati oltre i due anni in donne con adesione irregolare allo screening).

Abbiamo utilizzato la casistica dello studio IMPATTO innanzitutto per validare il nostro metodo di stima della sensibilità, verificando l'uguaglianza tra il numero di casi attesi in assenza di screening e la somma dei tumori SD ad esami successivi più i cancri di intervallo e i tumori identificati attraverso altre modalità diagnostiche. Il numero di casi attesi in assenza di screening è stato stimato per ciascuna area costruendo, attraverso un procedimento multi-step descritto in dettaglio altrove⁹, un modello del trend dell'incidenza annuale nel periodo pre-screening. La significatività statistica del rapporto tra Osservati e Attesi (O/A) è stata valutata utilizzando gli intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) calcolati secondo l'approssimazione di Byar¹⁰.

Abbiamo quindi calcolato la sensibilità di programma e di episodio, per i soli tumori invasivi e per gli invasivi più gli *in situ*, totali e specifiche per fascia di età (50-54, 55-59, 60-64 e 65-69 anni).

Risultati

Sono state incluse in questa analisi le 9 aree con programmi di screening attivi da almeno 7 anni per un totale di 12.935 casi, il 10,5% dei quali erano *in situ* (n = 1.354) (tabella 1). Di questi, il 29,4% erano diagnosticati ad esami successivi di screening (SD_S) e il 17,4% erano stati diagnosticati al di fuori dei programmi di screening dopo un episodio negativo (n = 2.251). Il 71,7% di questi ultimi erano stati diagnosticati entro due anni dall'ultima mammografia di screening negativa (CI), il 28,3% dopo un intervallo maggiore.

La figura 3 mostra il rapporto O/A (con IC 95%) dei tumori invasivi e *in situ* nei primi 8 anni di screening, che allo stato stazionario tende al valore 1.

La tabella 2 mostra il trend della sensibilità di episodio cumulativa e le stime di sensibilità annuale di programma dal terzo all'ottavo anno di attività di screening.

La sensibilità di programma allo stato stazionario (dal quinto anno di attività in poi) oscilla tra il 41 e il 48% del totale dei tumori diagnosticati nella popolazione. La sensibilità di episodio

Tabella 1. Studio IMPATTO. Anni di studio e numero di casi per modalità diagnostica, per area.

Area	Anno di attivazione dello screening	Periodo di studio	Anni di studio (n)	Casi				
				Ciclo di screening		Aderenti irregolari	Mai rispondenti	Non ancora invitate
				Screen-detected a esami ripetuti	Cancro intervallo			
Bologna	1997	1997-2004	8	551	355	139	987	686
Ferrara	1997	1997-2004	8	437	175	36	194	230
Firenze	1991	1991-1998	8	460	241	84	391	310
Modena	1995	1995-2002	8	608	221	91	446	498
Parma	1997	1997-2004	8	475	79	78	252	364
Reggio Emilia	1994	1997-2004	8	189	73	15	116	189
Romagna	1996	1996-2003	8	831	345	175	517	551
Sondrio	2000	2000-2006	7	98	41	7	79	80
Torino	1992	1992-1999	8	158	83	13	179	808
Totali				3807	1613	638	3161	3716

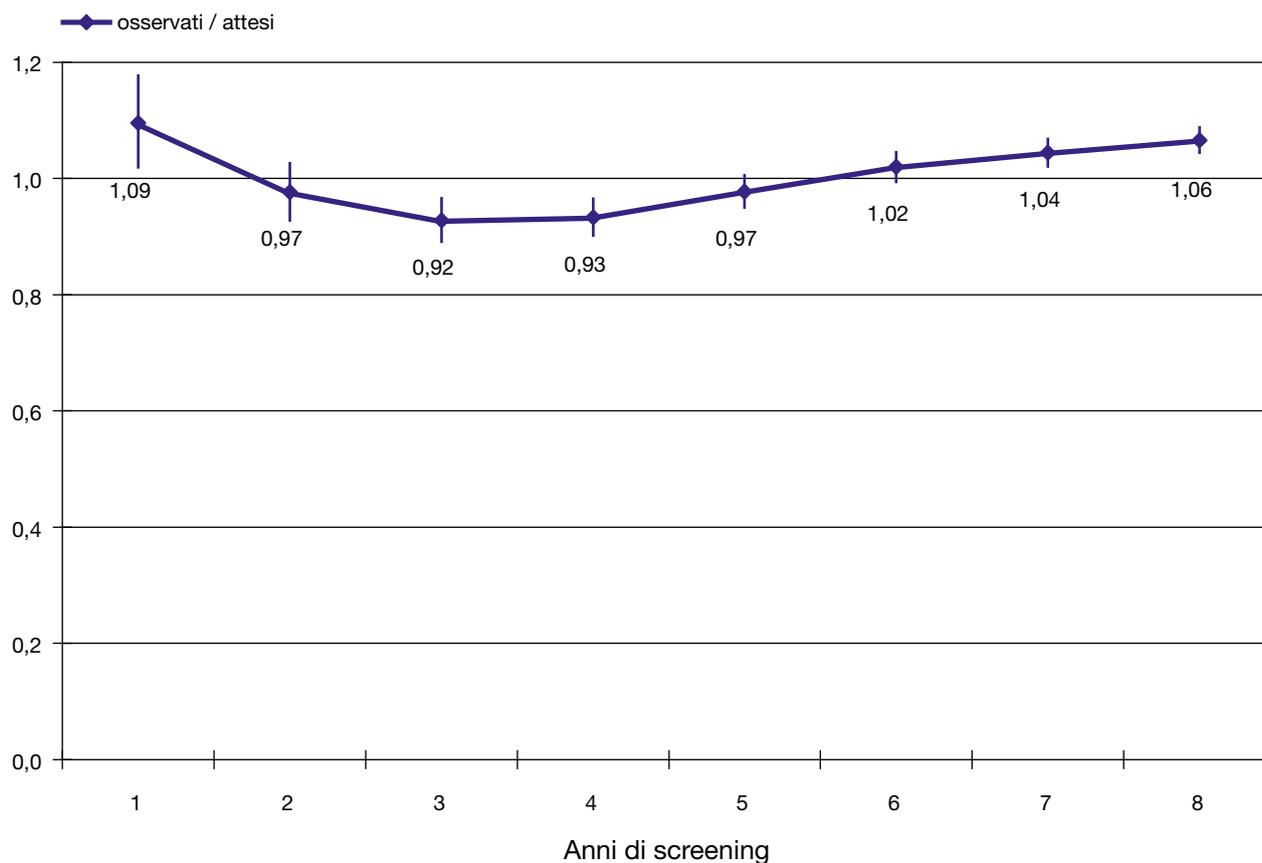


Figura 3. Studio IMPATTO. Rapporto tra casi osservati e attesi per anni di screening, con intervalli di confidenza al 95% (tumori invasivi e *in situ*).

Tabella 2. Studio IMPATTO. Sensibilità di episodio e di programma (con intervalli di confidenza al 95%), per anni di screening.

Anni di screening	Sensibilità cumulativa di episodio (IC 95%)	Sensibilità annua di programma (IC 95%)
3	0,48 (0,43-0,53)	0,20 (0,18-0,23)
4	0,58 (0,54-0,62)	0,31 (0,28-0,34)
5	0,65 (0,62-0,68)	0,41 (0,38-0,44)
6	0,68 (0,66-0,71)	0,45 (0,42-0,48)
7	0,69 (0,67-0,71)	0,42 (0,39-0,45)
8	0,70 (0,68-0,72)	0,48 (0,44-0,52)

aumenta progressivamente nel tempo e raggiunge un plateau di 0,70 ad 8 anni dall'inizio dello screening. La sensibilità specifica per i soli tumori invasivi è risultata lievemente inferiore (0,68). La sensibilità di episodio ha mostrato un chiaro trend per età, con i valori inferiori nelle donne di età 50-54 (0,52 all'ottavo anno) e massimi nelle 65-69enni (0,77) (figura 4).

Discussione

In questo articolo proponiamo un nuovo metodo di stima della sensibilità dei programmi di screening, applicabile a popolazioni in cui gli screening hanno concluso il round di prevalenza. Questo metodo rappresenta uno strumento semplice per stimare la sensibilità dei programmi di popolazione, perché non necessita di seguire le coorti delle donne screenate né altri dati di difficile reperimento come per esempio i tassi di incidenza in assenza di screening.

L'uso del rapporto tra casi diagnosticati allo screening e la somma di casi di screening e di cancro intervallo inoltre, supera i *bias* che affliggono i metodi tradizionali di calcolo della sensibilità, cioè il *length bias* e la sovradiagnosi¹¹. Infatti i tumori a lenta crescita (*length bias*), che diverrebbero sintomatici oltre l'intervallo di screening pianificato, o che non giungerebbero mai a superare la soglia clinica nel corso della vita (sovradiagnosi), nella grande maggioranza dei casi sono diagnosticati al primo esame di screening, e quindi non interferiscono con il nostro metodo. I risultati dei trial, secondo una revisione del 2005¹², hanno mostrato che quando il gruppo di controllo era stato screenato alla fine del periodo di studio, l'eccesso di incidenza – e di possibile sovradiagnosi – era praticamente assente.

Alcune delle assunzioni del modello sono state in parte violate. Primo, il modello assume una popolazione stabile, nella quale i tassi di incidenza della malattia e gli intervalli di screening non cambiano nel tempo o con l'età delle persone. In realtà i tassi di incidenza stanno aumentando⁸, indipendentemente dall'effetto dei programmi di screening. Il numero di casi diagnosticati ad un nuovo round di screening supera il numero di casi attesi, perché il numero di casi di cui si è anticipata la diagnosi è maggiore di quelli 'rubati' dall'episodio di screening precedente. Abbiamo provato ad includere nei calcoli di sensibilità l'incremento annuale medio dei tassi di incidenza italiani, pari all'1,7%⁸ e abbiamo ottenuto una diminuzione della sensibilità solo dello 0,5%, quindi di bassa rilevanza numerica.

Inoltre, poiché l'incidenza del tumore della mammella aumenta con l'età e i casi SD_S sono diagnosticati alla fine del corrispondente ciclo di screening, la stima della sensibilità ne risulterà ar-

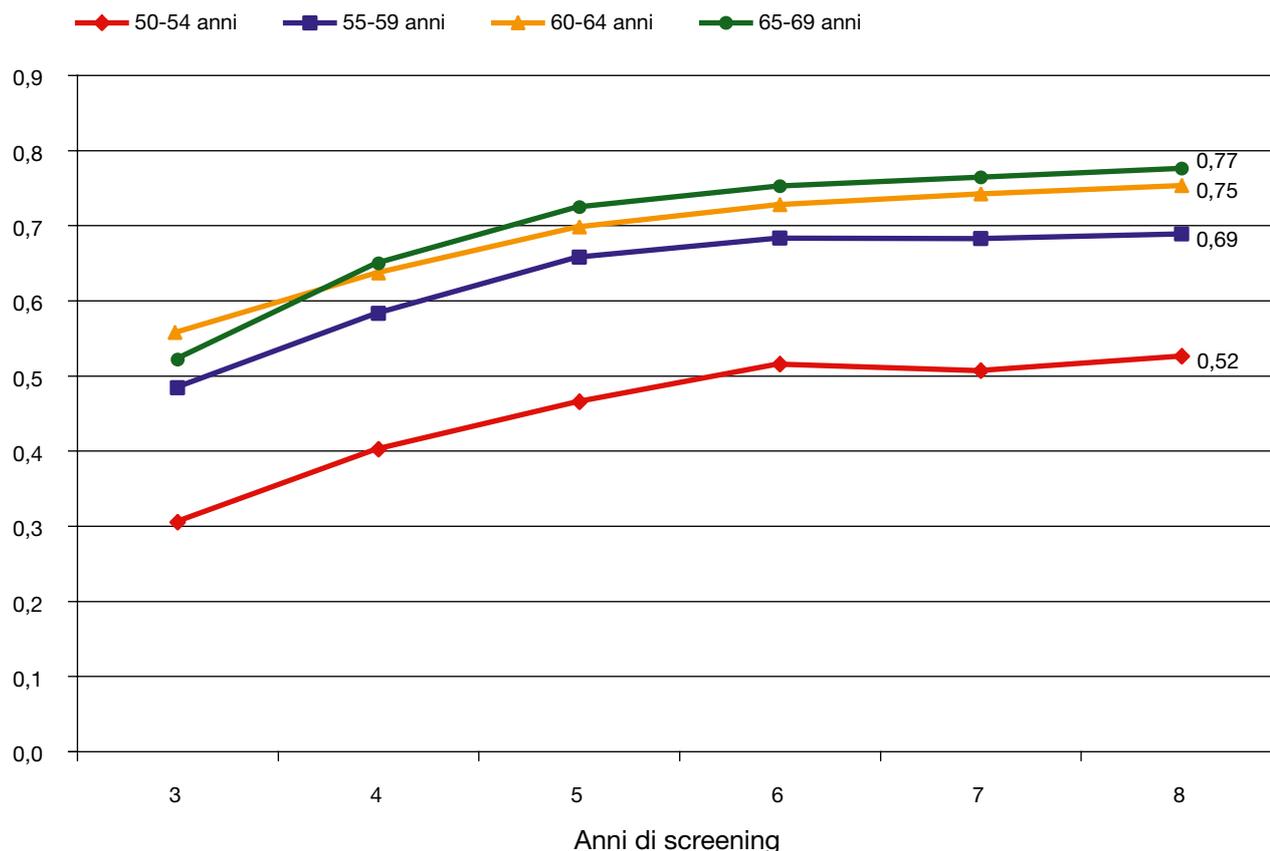


Figura 4. Studio IMPATTO. Sensibilità cumulativa di episodio dal terzo all'ottavo anno di screening, per classe d'età (tumori invasivi e *in situ*).

tificialmente aumentata. Tuttavia è plausibile che questo effetto sia contenuto.

In secondo luogo, il modello assume una durata fissa dei cicli di screening. Qualora il periodo effettivo di un programma dovesse superare di molto i due anni, l'episodio successivo tenderebbe ad assomigliare ad uno screening di prevalenza, con un aumento del numeratore nella formula del calcolo della sensibilità. La variazione della durata dell'intervallo di screening osservata nello studio IMPATTO aveva un effetto molto contenuto nelle stime di sensibilità. Abbiamo indagato questo effetto provando ad includere tra i cancri di intervallo i casi diagnosticati a differenti intervalli dopo una mammografia negativa. Includendo i casi diagnosticati fino ai 27 mesi, la sensibilità a 8 anni dall'inizio dello screening si riduceva del 2,4% a 0,68. La sensibilità diminuiva del 3,7% a 0,67 includendo i casi diagnosticati fino ai 30 mesi dalla mammografia negativa precedente. Naturalmente l'effetto è limitato in caso di variazioni episodiche dell'intervallo di screening, mentre il metodo è in grado di gestire eventuali differenze sistematiche dell'intervallo.

Terzo, il metodo assume un'adesione agli episodi di screening successivi del 100%. Se l'adesione non è totale, il numero di tumori diagnosticati agli esami successivi sarà inferiore all'atteso, con una sottostima della sensibilità. Assumendo che i tassi di incidenza nelle donne che aderiscono agli episodi successivi siano sovrapponibili a quelli delle donne che non aderiscono, si può gestire questo problema dividendo i tumori SD per l'adesione osservata agli episodi di screening successivi al primo.

Va evidenziato che i cancri di intervallo diagnosticati in donne con oltre 70 anni vanno esclusi dalle stime, perché fanno parte di un ciclo di screening aperto, che non trova cioè completamente

con un episodio di screening successivo. Poiché la sensibilità è maggiore proprio nelle donne più anziane, questo comporta una sottostima della sensibilità.

Un certo numero di cancri di intervallo per qualche motivo non viene diagnosticato durante l'intervallo, ma solo all'episodio di screening successivo. Il nostro metodo considera questi casi come 'successi', per cui la sensibilità ne risulta sovrastimata. Per quantificare questo effetto abbiamo riclassificato come cancri di intervallo i casi di screening con dimensione del tumore uguale o superiore a pT3; in questo modo abbiamo osservato una riduzione del 2,4% della sensibilità a 0,67 dopo 8 anni di screening.

Va detto che può accadere anche il contrario, cioè che vengano diagnosticati tumori asintomatici in donne che durante l'intervallo si sottopongono spontaneamente ad una mammografia. Nel calcolo della sensibilità, questi tumori vengono considerati fallimenti anziché successi. La dimensione di questo effetto è direttamente correlata con la diffusione del ricorso spontaneo ad esami durante l'intervallo, che può variare molto tra un'area e l'altra. Nella casistica dello studio IMPATTO abbiamo ricodificato i cancri di intervallo di dimensione pT1b o inferiore come diagnosticati all'episodio di screening successivo, ottenendo un aumento dell'8,6% della sensibilità a 0,76. Chiaramente questo è un fenomeno che interessa qualsiasi metodo di stima della sensibilità.

Secondo le nostre stime, i programmi di screening dello studio IMPATTO hanno riportato una sensibilità di 0,70 dopo 8 anni di attività. Questo risultato è in linea con gli standard delle Linee Guida Europee sui valori di incidenza proporzionale dei cancri di intervallo (30% al primo anno e 50% nel secondo; in media, 40%)¹³ e trova conferma in diverse stime prodotte su programmi

italiani con il metodo dell'incidenza proporzionale¹⁴⁻¹⁸, anche se non con tutte¹⁹.

Sono stati pubblicati diversi lavori sulla sensibilità dei programmi di screening in altri Paesi, basati sia sul metodo dell'incidenza proporzionale²⁰⁻³¹ che su altri metodi³²⁻³⁴. Come mostrato da Tornberg in una revisione dei risultati dei programmi di sei Paesi europei, il confronto è molto difficile perché i programmi hanno caratteristiche diverse (età bersaglio, numero di proiezioni, tassi di partecipazione, ecc.) che possono influenzare profondamente la sensibilità³⁵.

Abbiamo osservato una riduzione della sensibilità nelle fasce d'età più giovani, come riportato in vari studi^{17,36-42}. Questo trend è stato attribuito essenzialmente all'elevata proporzione di seni densi nelle donne più giovani^{43,44}.

In conclusione, il metodo offre stime affidabili della sensibilità di programma e di episodio in popolazioni dove sono presenti programmi di screening 'maturi', che cioè hanno già esaurito il round di screening di prevalenza. Per la stima sono necessari i dati dei Registri Tumori e l'informazione sulla modalità diagnostica in relazione allo screening dei casi di tumore. Analogamente, la classificazione per modalità diagnostica di tutti i tumori insorti in una popolazione rende possibile chiarire il reale ruolo dei cancri di intervallo veri falsi-negativi nelle stime di sensibilità dei programmi di screening.

Bibliografia

- Hakama M, Auvinen A, Day NE, et al. *Sensitivity in cancer screening*. J Med Screen 2007;14:174-7.
- Day NE, Williams DR, Khaw KT. *Breast cancer screening programmes: the development of a monitoring and evaluation system*. Br J Cancer 1989;59:954-8.
- Cuzick J, Edwards R, Segnan N. *Adjusting for non-compliance and contamination in randomized clinical trials*. Stat Med 1997;16:1017-29.
- Ciatto S, Naldoni C, Ponti A, et al. *Interval cancers as indicators of performance in screening programmes*. Epidemiol Prev 2008;32:93-8.
- Eddy DM. *Screening for cancer. Theory, Analysis and Design*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall 1980.
- Baker SG, Kramer BS, Prorok PC. *Comparing breast cancer mortality rates before-and-after a change in availability of screening in different regions: extension of the paired availability design*. BMC Med Res Methodol 2004;18:4:12.
- Giordano L, Giorgi D, Fasolo G, et al. *Breast cancer screening: characteristics and results of the Italian programmes in the Italian group for planning and evaluating breast cancer screening programmes (GISMa)*. Tumori 1996;82:31-7.
- AIRTUM working group. *I tumori in Italia - Rapporto 2006. Incidenza, mortalità e stime*. Epidemiol Prev 2006;30(Suppl 2):36-41.
- Paci E, Miccinesi G, Puliti D, et al. *Estimate of overdiagnosis of breast cancer due to mammography after adjustment for lead time. A service screening study in Italy*. Breast Cancer Res 2006;8:R68.
- Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research. Vol. 2. The design and analysis of cohort studies*. New York: Oxford University Press, International Agency for Research on Cancer 1989.
- Shapiro S. *Evidence on screening for breast cancer from a randomized trial*. In: Strax P, editor. *Control of breast cancer through mass screening*. Littleton, MA: PSG Publishing 1979, pp. 19-36.
- Moss S. *Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: overdiagnosis in randomised controlled trials of breast cancer screening*. Breast Cancer Res 2005;7:230-4.
- Perry NM, Broeders M, de Wolf C, et al. *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. 4th edition. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities 2006.
- Burani R, Caimi F, Maggioni C, et al. *Quality assessment of the mammographic screening programme in the Azienda Sanitaria locale Provincia Milano 1 - Analysis of interval cancers and discussion of possible causes of diagnostic error*. Radiol Med 2005;109:260-7.
- Giorgi Rossi P, Federici A, Farchi S, et al. *The effect of screening programmes on the treatment of benign breast neoplasms: observations from current practice in Italy*. J Med Screen 2006;13:123-8.
- Vettorazzi M, Stocco C, Chirico A, et al. *Quality control of mammography screening in the Veneto Region. Evaluation of four programmes at a Local Health Unit level - Analysis of the frequency and diagnostic pattern of interval cancers*. Tumori 2006;92:1-5.
- Paci E, Ciatto S, Buiatti E, et al. *Early indicators of efficacy of breast screening programmes. Results of the Florence District Programme*. Int J Cancer 1990;46:198-202.
- Törnberg S, Codd M, Rodrigues V, et al. *Ascertainment and evaluation of interval cancers in population-based mammography screening programmes: a collaborative study in four European centres*. J Med Screen 2005;12:43-9.
- Zappa M, Falini P, Bonardi R, et al. *Monitoring interval cancers in mammographic screening: the Florence District programme experience*. Breast 2002;11:301-5.
- Asbury D, Boggis CR, Sheals D, et al. *NHS breast screening programme: is the high incidence of interval cancers inevitable?* BMJ 1996;313:1369-70.
- Blanks RG, Moss SM. *Monitoring the performance of breast screening programmes: allowing for geographical variation in breast cancer incidence*. J Med Screen 1996;3:82-4.
- Faux AM, Richardson DC, Lawrence GM, Wheaton ME, Wallis MG. *Interval breast cancers in the NHS breast screening programme: does the current definition exclude too many?* J Med Screen 1997;4:169-73.
- Fracheboud J, de Koning HJ, Beemsterboer PM, et al. *Interval cancers in the Dutch breast cancer screening programme*. Br J Cancer 1999;81:912-7.
- Everington D, Gilbert FJ, Tyack C, et al. *The Scottish breast screening programme's experience of monitoring interval cancers*. J Med Screen 1999;6:21-7.
- Exbrayat C, Garnier A, Colonna M, et al. *Analysis and classification of interval cancers in a French breast cancer screening programme (department of Isere)*. Eur J Cancer Prev 1999;8:255-60.
- Kavanagh AM, Mitchell H, Farrugia H, et al. *Monitoring interval cancers in an Australian mammographic screening programme*. J Med Screen 1999;6:139-43.
- Hofvind S, Bjurstam N, Sorum R, et al. *Number and characteristics of breast cancer cases diagnosed in four periods in the screening interval of a biennial population-based screening programme*. J Med Screen 2006;13:192-6.
- Lynge E. *Mammography screening for breast cancer in Copenhagen April 1991-March 1997*. Mammography Screening Evaluation Group. APMIS 1998;(Suppl 83):1-44.
- Johnson AE, Shekhdar J. *Interval cancers in the National Health Service Breast Screening Programme*. Br J Radiol 1995;68:862-9.
- Day N, McCann J, Camilleri-Ferrante C, Britton P, et al. *Monitoring interval cancers in breast screening programmes: the East Anglian experience. Quality Assurance Management Group of the East Anglian Breast Screening Programme*. J Med Screen 1995;2:180-5.
- Sylvester PA, Vipond MN, Kutt E, et al. *A comparative audit of prevalent, incident and interval cancers in the Avon breast screening programme*. Ann R Coll Surg Engl 1997;79:272-5.

32. Shen Y, Zelen M. *Parametric estimation procedures for screening programmes: stable and nonstable disease models for multimodality case finding*. *Biometrika* 1999;86:503-15.
33. Shen Y, Zelen M. *Screening Sensitivity and Sojourn Time From Breast Cancer Early Detection Clinical Trials: Mammograms and Physical Examinations*. *J Clin Oncol* 2001;19:3490-9.
34. Straatman H, Peer PG, Verbeek AL. *Estimating lead time and sensitivity in a screening program without estimating the incidence in the screened group*. *Biometrics* 1997;53:217-29.
35. Törnberg S, Kemetli L, Ascunce N, et al. *A pooled analysis of interval cancer rates in six European countries*. *Eur J Cancer Prev* 2010;19:87-93.
36. Sarkeala T, Hakama M, Saarenmaa I, et al. *Episode sensitivity in association with process indicators in the Finnish breast cancer screening program*. *Int J Cancer* 2006;118:174-9.
37. Tabar L, Faberberg G, Day NE, et al. *What is the optimum interval between mammographic screening examinations? An analysis based on the latest results of the Swedish two-county breast cancer screening trial*. *Br J Cancer* 1987;55:547-51.
38. Taylor R, Supramaniam R, Rickard M, et al. *Interval breast cancers in New South Wales, Australia, and comparisons with trials and other mammographic screening programmes*. *J Med Screen* 2002;9:20-5.
39. Ciatto S, Visioli C, Paci E, et al. *Breast density as a determinant of interval cancer at mammographic screening*. *Br J Cancer* 2004;90:393-6.
40. Hofvind S, Wang H, Thoresen S. *Do the results of the process indicators in the Norwegian breast cancer screening program predict future mortality reduction from breast cancer?* *Acta Oncol* 2004;5:467-73.
41. Kavanagh AM, Mitchell H, Farrugia H, et al. *Monitoring interval cancers in an Australian mammographic screening programme*. *J Med Screen* 1999;6:139-43.
42. Rickard MT, Taylor RJ, Fazli MA, et al. *Interval breast cancers in an Australian mammographic screening program*. *Med J Aust* 1998;169:184-7.
43. Buist DS, Porter PL, Lehman C, et al. *Factors contributing to mammography failure in women aged 40-49 years*. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1432-40.
44. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, et al. *Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography*. *Ann Intern Med* 2003;138:168-75.

Appendice

Dimostrazione grafica del principio dello stato stazionario di un programma di screening

Consideriamo una popolazione di N donne in un determinato momento nel tempo. In quella popolazione sarà presente una certa quota di tumori in fase preclinica, in quanto tali non noti (area grigia in [figura A1](#)). Questi tumori si trovano in diversi stadi di sviluppo: alcuni in fase iniziale, altri più avanzati e prossimi a superare la soglia clinica. Immaginiamo di distribuire i tumori nella [figura A1](#) in funzione del loro stadio. Se il sottogruppo di donne affette da un tumore si sottoponesse simultaneamente ad un esame diagnostico (nel nostro caso una mammografia), la probabilità che l'esame risulti positivo dipenderebbe dallo stadio di sviluppo del tumore. È ragionevole assumere che quanto più maturo è il tumore, maggiore è tale probabilità. In altre parole, la probabilità è una funzione dello stadio di sviluppo del tumore e nella [figura A1](#) è rappresentata dalla curva nera ("curva della probabilità di diagnosi").

Poniamo ora lo stadio di sviluppo su una scala temporale e definiamo arbitrariamente un punto di riferimento ($t = 0$) corrispondente al momento di incidenza del tumore, cioè al momento in cui la paziente si sottoporrebbe spontaneamente ad un esame diagnostico, e tracciamo la scala temporale precedente a quel punto ([figura A2](#)).

Posta l'incidenza annuale di tumori uguale a R per il numero di anni persona N , nella nostra popolazione ci saranno R persone il cui tumore è nello stadio di sviluppo tra -1 e 0 , e altre R con un tumore in stadio tra -2 e -1 , e così via. In assenza di screening, i tumori che saranno diagnosticati nei due anni successivi sono quelli il cui stadio è tra -2 e 0 (area azzurra in [figura A2](#)).

Immaginiamo ora di sottoporre regolarmente a screening queste donne con un intervallo di due anni. L'area celeste sotto la curva della probabilità di diagnosi nella [figura A3](#) rappresenta il numero di casi che vengono diagnosticati. Lo screening non è perfetto, per cui un certo numero di casi non sarà identificato dalla mammografia ma verrà diagnosticato clinicamente nei due anni successivi (area blu in [figura A3](#)). Si tratta dei cancri di intervallo del primo round di screening.

Il secondo esame di screening avviene due anni dopo, quando tutte le donne della [figura A3](#) si saranno spostate a destra lungo l'asse orizzontale di due unità ([figura A4](#)). I risultati del secondo esame di screening saranno diversi dal primo, perché una quota dei tumori di questa popolazione è già stato diagnosticato col precedente episodio di screening (casi "rubati" in celeste in [figura A5](#)). L'area verde chiaro in [figura A5](#) rappresenta i casi diagnosticati dal secondo esame di screening. L'area verde scuro rappresenta i cancri di intervallo del secondo esame di screening.

Il nostro obiettivo è dimostrare che, dopo il primo esame di screening, il carico periodico di tumori diagnosticati con qualsiasi metodo è equivalente al tasso di incidenza biennale. Ossia che la somma delle aree verde chiaro e verde scuro della [figura A6](#) (rispettivamente i tumori diagnosticati al secondo esame di screening e i cancri di intervallo) sono equivalenti all'area circoscritta dal rettangolo rosso con base uguale al periodo da -2 a 0 , cioè il tasso di incidenza nel biennio. Poiché le due aree X e Y sono comuni ([figura A7](#)), resta da dimostrare l'equivalenza delle aree Z e W , che appare chiaramente dalla [figura A8](#) in cui risultano identiche le due aree gialle e le due blu, per cui la dimostrazione è completa.

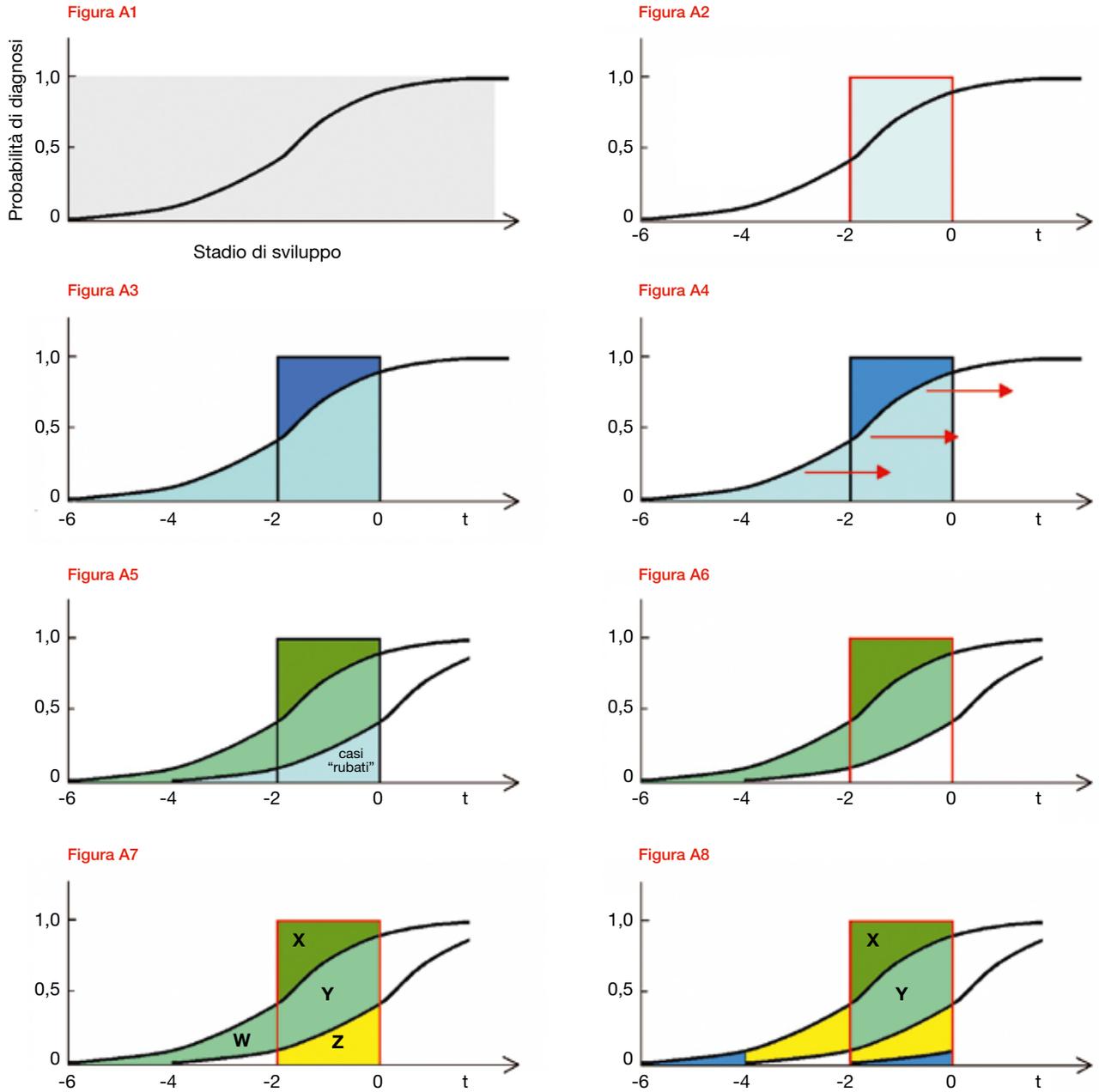


Figure A1-8. Dimostrazione grafica del principio dello stato stazionario di un programma di screening

Morfologia e screening: i risultati dello studio IMPATTO sullo screening dei tumori della mammella in Italia

Rosario Tumino, Aurora Sigona

Riassunto

Introduzione. La letteratura sulla valutazione dei programmi di screening mammografici ha tenuto in considerazione anche i pattern istologici dei cancri della mammella. Questa analisi ha lo scopo di valutare eventuali associazioni tra tipo istologico e status rispetto allo screening (casi diagnosticati allo screening o diagnosticati indipendentemente dallo screening).

Metodi. I codici morfologici ICD-O dei 38.275 cancri invasivi occorsi dal 1996 al 2001 nelle regioni italiane dove era attivo un programma di screening mammografico sono stati aggregati in cinque categorie maggiori (duttali NOS e varianti, lobulari, misto duttali-lobulari, altri istotipi, non definiti). È stata effettuata una regressione logistica al fine di valutare l'esistenza di un'associazione tra sottotipi istologici, stadio del tumore e status di screening. Il rischio di morire per tumore della mammella per ciascuna categoria istologica è stato modellato mediante un modello di regressione di Cox.

Risultati. Complessivamente, il 77,4% dei casi sono carcinomi duttali, il 13,8% sono di tipo lobulare, il 2,5% sono misto lobulare-duttale, lo 0,5% sono altri istotipi e il 5,8% sono istotipi non definiti. Il rischio di avere un tumore in stadio avanzato (stadio II+) è risultato statisticamente più alto per i lobulari rispetto ai duttali (1,28; IC 95%: 1,20-1,37). Si è osservato un rischio aumentato anche per i misti lobulari-duttali, gli altri istotipi e gli istotipi non definiti. Il rischio di essere affette da un carcinoma lobulare, rispetto ad un duttale, è risultato maggiore per le donne non screen-detected con un episodio di screening negativo nell'anno precedente rispetto alle donne screen-detected (1,57; IC 95%: 1,16-2,13). Il rischio di morire per tumore della mammella differisce lievemente tra carcinoma di tipo duttale e lobulare dopo aver aggiustato per le principali covariate (HR = 1,09; 1,01-1,18).

Conclusioni. Le donne con un episodio di screening negativo nell'anno precedente la diagnosi, hanno una maggiore probabilità di avere una diagnosi di carcinoma lobulare, entità istologica probabilmente meno diagnosticabile al test di screening.

Summary

Background. Mammographic screenings programs have been evaluated in the literature even in the histology patterns of cancers: this study aims to assess any association between histology and screening status (screen-detected or clinical breast cancers).

Methods. The ICD-O morphology codes of 38,275 invasive breast cancers occurred in 1996 to 2001 in the Italian regions with a mammographic screening program were aggregated in five major categories (ductal NOS and variants, lobular, mixed lobular and ductal, other histological categories and undefined). The association between histological types, stage at diagnosis and screening status was assessed by means of multivariate logistic regression. A Cox regression model was used to assess the risk of breast cancer death by histological categories.

Results. Overall, 77.4% of cases were ductal carcinomas, 13.8% lobular, 2.5% mixed lobular-ductal, 0.5% other categories and 5.8% undefined. The risk to be at an advanced stage was statistically significant higher in lobular than in ductal carcinomas (1.28; 95% CI: 1.20-1.37). An higher risk was observed also for mixed lobular-ductal, other and undefined histological categories. The risk to suffer from a lobular – instead of a ductal carcinoma – was higher among not screen-detected women with a negative screening episode in the previous year compared to screen-detected women (1.57; 95% CI: 1.16-2.13). The risk of breast cancer death slightly differ between ductal and lobular carcinoma after adjustment per the principles covariates (HR = 1.09; 1.01-1.18).

Conclusions. Women with a negative screening episode in the year before diagnosis are more likely to be diagnosed with lobular carcinoma, an histological type less likely detectable by screening.

Introduzione

L'istologia tradizionale dei tumori della mammella conserva il proprio ruolo anche nel contesto della valutazione dei programmi di screening mammografici¹ e indagare la morfologia del tumore in relazione allo status di screening delle pazienti è stato oggetto di numerosi studi. Anche Autori italiani hanno riportato che il carcinoma lobulare invasivo è spesso molto difficile da diagnosticare alla mammografia², in accordo ad altri Autori americani³; questi risultati appaiono in contrasto con quelli di altri ricercatori che non hanno trovato differenze mammografiche di utilità pratica tra i lobulari e duttali⁴. In una valutazione retrospettiva di quarantadue casi, i carcinomi lobu-

lari sono risultati essere mammograficamente sottostadiati⁵ e, al contrario, c'è qualche evidenza che i carcinomi tubulari potrebbero essere sopra-diagnosticati e sopra-trattati negli screening del tumore della mammella¹. I Registri Tumori italiani partecipanti al progetto "IMPATTO" hanno fornito informazioni sulla morfologia delle neoplasie della mammella per mezzo dei codici ICD-O (*International Classification of Diseases for Oncology*): questa disponibilità è sembrata una buona occasione per esplorare l'importanza dell'istologia tumorale nell'era degli screening mammografici. I dati di morfologia sono registrati in ottemperanza alle regole della classificazione ICD-O con condivisione di raccomandazioni e linee guida di codifica^{6,7} tra

i vari registri. È inoltre stata riportata una buona performance e consistenza dell'uso dei codici morfologici ICD-O in un discreto numero di studi⁸⁻¹⁰. Lo scopo di questo lavoro è quello di contribuire alla conoscenza sulla distribuzione degli istotipi di cancro della mammella tra le donne "screenate" e le donne "non screenate" in aree geografiche dove i programmi di screening sono stati implementati.

Materiali e metodi

Caratteristiche della popolazione in studio e codici ICD-O morfologici

Le caratteristiche della popolazione in studio del progetto IMPATTO sono ampiamente descritte in questa monografia (vedi capitolo "Il progetto IMPATTO: materiale e metodi"). Nel presente lavoro sono stati inclusi i tumori invasivi della mammella incidenti nel periodo 1996-2001 in donne di età compresa tra 40 e 79 anni residenti nelle aree geografiche partecipanti al progetto IMPATTO. Il follow-up di queste pazienti è stato effettuato fino al dicembre 2005. Tutti i casi sono stati classificati secondo lo status di screening nelle seguenti categorie: 1) casi screen-detected (SD), cioè casi diagnosticati alla mammografia da screening (sia al primo test, sia a test successivi); 2) casi non screen-detected con un precedente test di screening negativo (NSDS); e 3) casi non screen-detected in donne mai screenate, cioè i casi insorti tra le non invitate e le non rispondenti all'invito (NSDNS). In accordo a criteri basati sia su aspetti istogenetici, sia su dati prognostici riportati nella letteratura¹¹⁻¹⁴, gli oltre 100 codici morfologici ICD-O usati per classificare i 38.275 casi di tumori invasivi della mammella sono stati aggregati in cinque categorie: A) carcinoma duttale e sue varianti, B) carcinoma lobulare, C) misto duttale-lobulare, D) altri istotipi ed E) istotipi non definiti.

Analisi statistica

Tavole descrittive di contingenza sono state elaborate per indagare l'associazione tra categorie di codici morfologici, status di screening (SD, NSDS e NSDNS), stadio (TNM, UICC classificazione) ed età (classi di età decennali).

È stata effettuata una regressione logistica multivariata al fine di valutare l'esistenza di un'associazione tra: a) il rischio di avere una diagnosi di tumore in stadio avanzato e gruppo istologico, aggiustando per età (classi di età decennali), area geografica, anno di diagnosi, grading e status di screening; b) il rischio di avere una diagnosi di carcinoma lobulare rispetto a un duttale e lo status di screening nelle sole donne rispondenti (6.078 donne di età tra 50-69 anni). Lo status di screening è stato distinto nelle seguenti categorie: 1) screen-detected (SD); 2) non screen-detected screenate (NSDS) con l'ultimo test di screening nell'anno precedente la diagnosi; 3) NSDS con test di screening tra 1 e 2 anni prima della diagnosi; 4) NSDS con test di screening tra 2 e 3 anni prima della diagnosi; 5) NSDS con un test di screening più di tre anni prima della diagnosi. Tutte le analisi sono aggiustate per classe di età, area geografica, anno di diagnosi, stadio e grading.

Il rischio di morire per tumore della mammella per ciascuna delle categorie istologiche è stato modellato mediante un modello di regressione di Cox – in cui sono state incluse tutte le principali covariate: età, area geografica, anno di diagnosi, stadio e grading e screening status. I packages statistici utilizzati sono stati SAS 9,1 e STATA 8,0

Risultati

La **tabella 1** riporta la distribuzione delle aggregazioni di codici ICD-O morfologici per classe di età, status di screening e stadio. Complessivamente il 77,4% dei tumori sono duttali NAS e varianti (29.640 casi), il 13,8% lobulari (5.281 casi), il 2,5% misti lobulari-duttali (953 casi), lo 0,5% sono altri tipi istologici (181 casi) e il 5,8% sono istotipi non definiti (2.220 casi). Il carcinoma duttale NAS rappresenta il 75% di tutti i tumori nella classe di età 70-79 anni rispetto a circa il 78% nelle altre tre classi di età ($p < 0,001$). I carcinomi lobulari sono risultati distribuiti omogeneamente tra le varie classi di età (con un range tra il 13,3 e il 14,8%). La percentuale di carcinomi lobulari e misti lobulari-duttali è particolarmente alta nelle donne NSD screenate (17,2% + 5,5% = 22,7%) rispetto a quella osservata nelle SD e nelle NSD non screenate (rispettivamente pari a 18,7 e 15,5%, $p < 0,001$). Tra le donne SD la percentuale di carcinoma duttale e varianti è significativamente più alta che nelle donne NSD screenate (79,8% vs. 72,6%, $p < 0,0001$). Tra le NSD non screenate si osserva la maggiore proporzione di casi ad istologia non definita (6,8%). Tra i casi diagnosticati in stadio avanzato (stadio II+) il 77,8% è rappresentato da carcinomi duttali, il 15,4% da lobulari, il 2,8% da misti lobulare-duttale e il restante 4% da altri istotipi o istotipi non definiti. Tra i casi diagnosticati in stadio precoce (stadio I) l'83,4% è rappresentato da carcinomi duttali, il 13,0% da lobulari, il 2,6% da misti lobulare-duttale e il restante 1% da altri istotipi o istotipi non definiti.

La **tabella 2** mostra il rischio relativo di avere un tumore in stadio avanzato per categoria istologica tra i 33.931 casi invasivi con informazione sullo stadio nota. La stima è aggiustata per classe di età, anno di diagnosi, area geografica, grading e status di screening.

Prendendo come categoria di riferimento i carcinomi duttali, si evidenzia un aumento del rischio di avere una diagnosi in stadio avanzato per i carcinomi di tipo lobulare (1,28; 95% IC: 1,20-1,37), per i misti lobulari-duttali (1,40; 95% IC: 1,21-1,61), per gli altri istotipi (4,67; 95% IC: 2,89-7,54) e per gli istotipi non noti (3,20; 95% IC: 2,65-3,85).

La **tabella 3** riporta il rischio relativo di avere una diagnosi di carcinoma lobulare anziché duttale per status di screening stratificato per tempo dall'ultimo test nelle sole donne rispondenti (6.816 donne di 50-69enni). La probabilità di avere un carcinoma lobulare, anziché duttale, per una donna con una diagnosi clinica nell'anno successivo ad un episodio di screening negativo, è di circa il 60% maggiore che per una donna screen-detected (1,57; 95% IC: 1,16-2,13). Negli altri strati, cioè nell'intervallo 1-2 anni e 2-3 anni, le stime di rischio non sono statisticamente significative, mentre oltre 3 anni da un test di screening negativo la stima del rischio risulta significativamente inferiore (0,42; 95% IC: 0,20-0,90).

La **tabella 4** mostra il rapporto tra gli hazard del rischio di morte per tumore della mammella tra le categorie istologiche aggiustato per i principali confondenti. A parità di stadio alla diagnosi e di status di screening, i carcinomi lobulari presentano un lieve aumento del rischio di morire per tumore della mammella, al limite della significatività (1,09; 1,01-1,18). Eccessi di rischio statisticamente significativi sono stati osservati per le categorie istologiche non definite (2,88; 95% IC: 2,65-3,12).

Tabella 1. Classe di età, status di screening e stadio per categoria morfologica.

	n	Categoria istologica				
		Duttale NAS e varianti	Lobulari	Misto lobulari/duttali	Altri istotipi	Istologia non definita
		n %	n %	n %	n %	n %
	38275	29640 77,4	5281 13,8	953 2,5	181 0,5	2220 5,8
Età					0,0	
40-49	6954	5471 78,7	924 13,3	190 2,7	52 0,7	317 4,6
50-59	10151	7912 77,9	1498 14,8	252 2,5	57 0,6	432 4,3
60-69	11985	9367 78,2	1638 13,7	292 2,4	42 0,4	646 5,4
70-79	9185	6890 75,0	1221 13,3	219 2,4	30 0,3	825 9,0
Status di screening					0	
Screen-detected	6065	4838 79,8	929 15,3	206 3,4	13 0,2	79 1,3
NSD screenate	1702	1235 72,6	292 17,2	94 5,5	13 0,8	68 4,0
NSD non screenate	30508	23567 77,2	4060 13,3	653 2,1	155 0,5	2073 6,8
Stadio					0	
I	14622	12189 83,4	1901 13,0	374 2,6	20 0,1	138 0,9
II+	19309	15017 77,8	2967 15,4	543 2,8	120 0,6	662 3,4
Non noto	4344	2434 56,0	413 9,5	36 0,8	41 0,9	1420 32,7

NSD: non screen-detected.

Tabella 2. Rischio di cancro in stadio avanzato (Stadio II+, aggiustato per età, area geografica, anno di diagnosi e status di screening). Solo tumori invasivi e con stadio noto (n = 33.931).

Categoria morfologica	Rischio Relativo	95% IC
Duttale	ref	-
Lobulare	1,28	1,20-1,37
Misti duttale-lobulare	1,40	1,21-1,61
Altri istotipi	4,67	2,89-7,54
Istologia non definita	3,20	2,65-3,85

Tabella 4. Rapporti tra gli hazard del rischio di morire per tumore della mammella per categoria istologica (aggiustato per stadio, grading, età, area geografica, anno di diagnosi e screening status).

Categoria morfologica	Hazard Ratio	95% IC
Duttale	ref	-
Lobulare	1,09	1,01-1,18
Misto duttale/lobulare	0,91	0,74-1,11
Altri istotipi	1,08	0,78-1,49
Istologia non definita	2,88	2,65-3,12

Tabella 3. Rischio di avere una diagnosi di cancro invasivo lobulare, invece che duttale, per status di screening (aggiustato per stadio, grading, età, area geografica e anno di diagnosi). Sono donne screenate 50-69enni (n = 6.816).

Effetto	N. casi	Rischio Relativo	95% IC
Screen-detected	5558	ref	-
NSD screened (< 1 anno)	344	1,57	1,16-2,13
NSD screened (1-2 anni)	614	1,14	0,89-1,47
NSD screened (2-3 anni)	208	0,95	0,62-1,45
NSD screened (> 3 anni)	92	0,42	0,20-0,90

Discussione

Il principale risultato di questo studio è che, tra le rispondenti allo screening, le donne che nell'anno precedente alla diagnosi hanno avuto un test mammografico negativo hanno il 57% di probabilità in più di avere un carcinoma lobulare piuttosto che un carcinoma duttale rispetto alle pazienti positive ad una mammografia da screening (cioè screen-detected). A nostro parere questi casi in donne con una precedente mammografia negativa includono tutti i tipi di cancro di intervallo classificati da altri Autori^{15,16}: cancri di intervallo veri, cancri radiologica-

mente occulti, falsi negativi e inclassificabili. Sfortunatamente non sappiamo quanti di questi casi NSDS appartengono a una o ad altre di queste categorie; è necessario condurre valutazioni più approfondite per meglio dettagliare queste pazienti in relazione al tipo di mammografia negativa, così come proporre revisioni delle precedenti mammografie o citologie-istologie negative. In breve, risulta confermata la maggiore probabilità di identificare un duttale piuttosto che un tumore lobulare nei casi screen-detected.

I nostri risultati sono coerenti con Autori che hanno riportato che i cancri di intervallo classificabili come radiologicamente occulti o con mammogrammi indistinguibili sono spesso di tipo lobulare^{17,18} e con altri che hanno evidenziato come i carcinomi mucinosi e lobulari hanno una maggiore probabilità di essere diagnosticati nell'intervallo tra gli screening¹².

Altri aspetti della nostra analisi sono che i carcinomi duttali hanno una maggiore probabilità di essere diagnosticati a uno stadio più precoce rispetto agli altri istotipi e che, anche se diagnosticati indipendentemente dallo screening, le pazienti con un carcinoma lobulare hanno un rischio di mortalità sovrapponibile a quello dei carcinomi duttali.

In conclusione, questo studio dà ulteriore evidenza che il carcinoma lobulare rappresenta un'entità meno facilmente diagnosticabile alla mammografia da screening e che la probabilità che esso sia diagnosticato a uno stadio precoce è minore rispetto ai carcinomi duttali. Sebbene non sia possibile stabilire quanto dei nostri risultati è da attribuire a miss-classificazioni a livello sia della diagnosi da parte dei patologi, sia delle procedure di codifica (questa problematica dovrebbe essere indagata da studi "ad hoc"), la nostra analisi può costituire un invito a tutti i patologi coinvolti in programmi di screening a effettuare diagnosi con buona riproducibilità e pianificare o migliorare protocolli, al fine di condividere criteri diagnostici e referti standardizzati.

Ringraziamenti

Associazione Iblea per la Ricerca Epidemiologica (AIRE) - ONLUS, Regione Sicilia

Bibliografia

- Vainio H, Bianchini F, editors. *Breast Cancer Screening, IARC handbooks of cancer Prevention*. Vol. 7. Lyon, France: IARC Press 2002, pp. 10-2.
- Bazzocchi M, Facecchia I, Zuiani C, et al. *Diagnostic imaging of lobular carcinoma of the breast: mammographic, ultrasonographic and MR findings*. Radiol Med 2000;100:436-43.
- Krecke KN, Gissvold JJ. *Invasive Lobular carcinoma of the breast: mammographic findings and extent of disease at diagnosis in 184 patients*. Am J Roentgenol 1993;161:957-60.
- Cornfold EJ, Wilson AR, Athanassiou E, et al. *Mammographic features of invasive lobular and invasive ductal carcinoma of the breast: a comparative analysis*. Br J Radiol 1995;68:450-3.
- Veltman J, Boetes C, van Die L, et al. *Mammographic detection and staging of invasive lobular carcinoma*. Clin Imaging 2006;30:94-8.
- Fritz A, Percy C, Jack A, et al. *International Classification of Disease for Oncology*. Third edition. Geneva: WHO 2000.
- MacLennan R. *Items of patient information which may be collected by registries*. In: Jensen OM, Parkin DM, Maclennan R, et al., editors *Cancer Registration: principles and methods*. Lyon, France: IARC Scientific Publications 1991, pp. 43-60.
- Gathani T, Bull D, Green J, et al. *Million Women Study Collaborators. Breast cancer histological classification: agreement between the Office for National Statistics and the National Health Service Breast Screening Programme*. Breast Cancer Res 2005;7: R1090-6.
- Allemani C, Sant M, Berrino F, et al. *Prognostic value of morphology and hormone receptor status in breast cancer – a population-based study*. Br J Cancer 2004;91:1263-8.
- Li CI, Anderson BO, Porter P, et al. *Changing incidence rate of invasive lobular breast carcinoma among older women*. Cancer 2000;88:2561-9.
- Azzopardi JG. *Classification of Primary Breast Carcinoma, Special problems in Breast Pathology, Tumours analogous with tumours of the salivary and sweet glands and Sarcoma of the Breast*. In: *Major Problems in Pathology*. Vol. 11. London: W.B. Saunders Company Ltd 1979, pp. 240-378.
- Ellis IO, Schnitt SJ, Sastre-Garau X, et al. *Invasive breast carcinoma*. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. *Pathology and Genetics. Tumours of the breast and female genital organs*. Lyon, France: IARC Press 2003, pp. 19-48.
- Rosen PP, Oberman HA. *Invasive Carcinoma*. In: Rosai J, Sobin LH, editors. *Tumors of the mammary gland*. 3rd Series. Fascicle 7. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology 1993, pp. 157-257.
- Bisceglia M, Magro G, Lamovec J, et al. *Gli istotipi speciali del carcinoma duttale invasivo della mammella: inquadramento clinico-patologico, microscopico e ultrastrutturale*. Pisa: Pacini Editore 2001.
- Wait SH. *Cancer registries in evaluation of breast cancer screening programmes*. In: Sankila R, Demaret E, Hakama M, editors. *Evaluation and monitoring of screening programmes*. Brussels-Luxembourg: European Commission – Europe Against Cancer Programme 2000, pp. 133-50.
- Broeders MJM, Codd MB, Ascunce N, et al. *Quality assurance in the epidemiology of breast cancer screening*. 2nd revision. Brussels-Luxembourg: European Commission – Europe Against Cancer Programme 1996.
- Peter PHM, Verbeek ALM, Hendriks JHCL, et al. *The occurrence of interval cancers in the Nijmegen screening programme*. Br J Cancer 1989;59:929-32.
- Schroen A, Wobbes T, van-der-Sluijs RF. *Infiltrating lobular carcinoma of the breast detected by screening*. Br J Surg 1998;85:390-2.

Misclassificazione della causa di morte per tumore mammario

Carlo Alberto Goldoni

Riassunto

Nel caso di morte di persone affette da tumore, vari fattori possono influenzare le patologie riportate sul certificato e quindi la causa della morte: l'età del soggetto, lo stadio del tumore, il tempo trascorso dalla diagnosi alla morte, le procedure diagnostiche-terapeutiche, le indagini post mortem, la presenza di altre patologie. Abbiamo valutato se la diagnosi di Tumore maligno della mammella (TMM) può influenzare la certificazione e la codifica della causa di morte indipendentemente dal ruolo causale del tumore stesso e, in caso affermativo, se ciò avviene in modo differenziale fra tumori screen-detected e non screen-detected.

Dal database dello studio IMPATTO (progetto IMPATTO: <http://www.registri-tumori.it/cms>), relativo a 41.796 donne cui era stato diagnosticato un TMM fra il 1988 e il 2001 sono stati individuati tutti i decessi (3.208), avvenuti tra 1999 e il 2002.

È stata valutata l'accettabilità o meno della causa di morte mediante confronto della scheda di morte, classificate in otto categorie e delle SDO, anch'esse suddivise in cinque categorie. Dall'incrocio di queste caratteristiche si sono classificati i casi in: deceduta per TMM (1.889), deceduta NON per TMM (870) e casi da sottoporre ad una revisione diagnostica più approfondita (472), effettuata da un gruppo di esperti.

Completata la fase di rivalutazione è stata condotta per tutti i casi un'analisi, stratificata per alcune variabili d'interesse, sulla concordanza fra la causa indicata nella scheda di morte e quella risultante dalla rivalutazione, in totale e separatamente per i casi sottoposti a revisione.

È possibile affermare che esiste una concordanza fra la causa di morte risultante dalla codifica e la "vera" motivazione del decesso nel 95,7% dei casi, mentre si evidenzia il 4,3% di casi misclassificati. Prima della nostra indagine risultava deceduto per tumore alla mammella il 66,9% (2.146); successivamente alla revisione il 65,7% (2.108).

La misclassificazione raggiunge l'8,3% per i soggetti con diagnosi di tumore multiplo, 5,2% per i soggetti che non hanno avuto un ricovero ospedaliero nell'anno del decesso, 6,7% per i soggetti che hanno uno stadio tumorale non definibile.

In conclusione questa modesta misclassificazione tende a produrre una lieve (66,9 vs. 65,7%) sovrastima della percentuale di decedute a causa TMM, la cui entità però non è influenzata in modo significativo da altre variabili, ad esclusione della diagnosi di altri tumori e dell'essere stata o meno ricoverata nell'ultimo anno prima del decesso. In particolare la modalità della diagnosi (screen-detected o non screen-detected) non influisce sulla misclassificazione. Il metodo utilizzato risulta essere innovativo rispetto a quanto da noi reperito in letteratura e permette, selezionando la casistica da revisionare, un notevole risparmio di risorse, per cui potrebbe essere proposto, con opportune varianti, anche in altri studi di efficacia nella pratica clinica.

Summary

The aim was to assess the misclassification of cause of death for breast cancer cases, and to evaluate the differential misclassification between cases detected in an organized screening program and cases found in current clinical practice.

All deaths occurring between 1999 and 2002 within breast cancer cases were linked to hospital discharge records. Death certificates and latest available hospital discharge notes were classified into various categories. We created a classification algorithm defining which combinations of categories (of death certificates and hospital discharge notes) suggested the probability of misclassification and the need for an in-depth diagnostic review.

Questionable cases were reviewed by a team of experts in order to reach a consensus on cause of death. Based on our algorithmic classification and diagnostic review results, the agreement between original cause of death and that resulting from the assessment process was analyzed stratifying for every variable of interest.

According to death certificates, breast cancer was the cause of death in 66.9% of subjects, and after assessment this figure changed to 65.7%. The misclassification rate was 4.3% and did not differ significantly between screen-detected (4.7%) and non-screen-detected (4.3%) cases. Higher misclassification rates in favor of false positivity (cause of death wrongly attributed to breast cancer in death certificates) was observed for subjects with multiple cancers (6.5 vs. 1.9%), with no admission in the year before death (4.6 vs. 2.4%) and with an unknown cancer stage (4.9 vs. 2.4 or 2.3%).

The cause of death misclassification rate is modest, causing a slight overestimate of deaths attributed to breast cancer, and is not affected by modality of diagnosis. The study confirmed the validity of using cause specific mortality for service screening evaluation.

Introduzione

Le statistiche correnti di mortalità sono basate sulle schede di morte compilate dai medici curanti su di un modulo prefissato, e poi codificate manualmente o con procedura automatica secondo le regole dettate dalla Classificazione Internazionale (ICD). Tale procedura richiede l'esecuzione di due fasi successive:

- la trasformazione di ciascuna patologia, riportata sulla scheda in termini letterari (es. carcinoma della mammella, infarto del miocardio, cirrosi epatica, ecc.) in sequenze numeriche e/o alfanumeriche denominate "codici nosologici" (es. 436 ovvero I64 per ictus cerebri; 250.0 ovvero E14,9 per diabete mellito, ecc.);
- l'individuazione di una unica causa di morte, denominata convenzionalmente "causa iniziale", per ogni scheda, come risultato dell'applicazione di un algoritmo decisionale governato da "regole di codificazione" standardizzate a livello internazionale.

Le cause di morte sono definite ed individuate attraverso l'utilizzo della Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD), che è stata istituita nel 1893 e poi successivamente aggiornata fino alla attuale 10^a revisione.

Bertillon classification of causes of death

1^a revisione
2^a revisione
3^a revisione
4^a revisione
5^a revisione
6^a revisione
7^a revisione
8^a revisione
9^a revisione
10^a revisione

WHO

Chicago 1893
Parigi 1900
Parigi 1910
Parigi 1920
Parigi 1929
Parigi 1938
Parigi 1948
Parigi 1955
Ginevra 1965
Ginevra 1975
Ginevra 1990

Cambiamenti nella classificazione possono comportare discontinuità nei dati di mortalità; ciò perché lo stesso certificato di morte processato secondo sistemi di classificazione differenti può dar luogo ad un risultato finale diverso.

Ogni fase del processo – che può essere schematicamente diviso in: diagnosi, certificazione, codifica – può essere affetto da errori che comportano misclassificazioni di entità non precisamente nota. Se queste statistiche possono essere considerate soddisfacenti per analisi descrittive su aree vaste e per patologie relativamente comuni, è noto da lungo tempo che la qualità dei dati di mortalità non è ottimale, ma soprattutto non è costante nel tempo e nello spazio, e che può variare a seconda della patologia, dell'età del deceduto, delle caratteristiche del medico certificatore, ecc.¹ Questo rende delicato l'uso dei dati correnti di mortalità per causa in studi etiologici o di valutazione di interventi sanitari. Anche se per la patologia tumorale la misclassificazione appare meno frequente, essa è documentata anche in questi casi^{2,3}: è stato pertanto suggerito di ricorrere all'analisi della mortalità generale e non per causa, anche se ciò può rendere necessari studi di dimensioni maggiori per poter evidenziare un effetto statisticamente significativo. Tuttavia, di solito, la misclassificazione pare essere casuale e quindi tale da non inficiare i risultati di un'indagine di sufficienti dimensioni, se non nel senso di rendere meno evidente un effetto se questo esiste.

Nel caso di malattie croniche (come i tumori), non soggette a guarigione, tutte le persone che si ammalano sono per defini-

zione affette dalla malattia fino alla morte, ma solo una proporzione di esse, variabile in ragione della letalità, muore a causa della malattia; tuttavia questa può avervi contribuito in varia maniera. La presenza della malattia può in qualche maniera influenzare comunque il certificatore, portandolo a menzionarla anche se non è causa diretta del decesso. In altri casi, viceversa, la malattia cronica è causa iniziale del concatenamento di condizioni morbose, ma non viene menzionata a favore di stati acuti più prossimi alla morte: ad esempio le complicanze di un trattamento possono essere considerate causa di morte di per sé, non menzionando la patologia che ha dato origine al trattamento stesso, vera causa iniziale.

Nel caso della causa di morte di persone affette da tumore, vari fattori possono influenzare la diagnosi riportata sul certificato quali l'età del soggetto, lo stadio del tumore, il tempo trascorso dalla diagnosi di tumore alla morte, le procedure diagnostiche-terapeutiche cui è stato sottoposto, le indagini post mortem effettuate, la presenza o l'insorgenza successiva di altre patologie letali ... Questi fattori potrebbero portare ad una differente mortalità per tumore maligno della mammella in donne in cui il tumore era stato diagnosticato in seguito ad una procedura diagnostica "normale" rispetto a quelle in cui la diagnosi era stata posta nel corso di una campagna di screening organizzato.

Lo studio si propone di valutare se la diagnosi antecedente di tumore maligno della mammella (TMM) possa influenzare la certificazione e la codifica della causa di morte indipendentemente dal ruolo causale del tumore stesso e, in caso affermativo, se ciò avviene in modo differenziale fra tumori screen-detected e non screen-detected.

Materiali e metodi

Sulla base della letteratura esistente si ritiene che solo una parte relativamente piccola delle certificazioni di causa di morte, in particolare in caso di decesso per tumore, possa essere non corretta. Tale quota può venire in molti casi identificata mediante valutazione della certificazione stessa (non corretta, lacunosa, incoerente ...) o da confronto con altra documentazione. In questi casi la documentazione che contiene la massima parte di informazioni è rappresentata dalle cartelle cliniche ospedaliere, sintetizzate nella Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO)^{4,6}. Nella casistica dello studio IMPATTO^{7a} – che riguarda tutte le 41.796 donne di età compresa tra i 40 e 79 anni a cui era stato diagnosticato, nel periodo tra il 1988 e il 2001, un TMM sia attraverso procedure di screening sia tramite diagnosi convenzionale, in aree coperte sia da attività di screening organizzato, sia da Registro Tumori –, per il nostro studio, sono stati individuati tutti i decessi avvenuti a partire dal 1999, qualsiasi sia l'anno di incidenza (pre- e post-screening) e la modalità di diagnosi (screen-detected e non screen-detected). I decessi a cui non è stato possibile associare una scheda di morte sono stati esclusi. L'end-point è stato fissato al 31 dicembre 2002.

Ogni decesso è stato linkato alle SDO riferite al soggetto fra il 1998 e il 2002.

Per ogni soggetto si è provveduto a ricodificare, in cieco rispetto alla modalità della diagnosi, la scheda di morte e l'ultimo ricovero disponibile entro l'anno del decesso, sulla base del seguente algoritmo di riclassificazione.

^a Progetto IMPATTO: <http://www.registri-tumori.it/cms>

Le schede di morte (SM):

- TMM con metastasi specificate o altra indicazione di progressione;
- TMM in causa iniziale, non altre specifiche né altre patologie;
- TMM come risultato del processo di codifica, indicazione di altre patologie potenzialmente causa di morte;
- patologia non ben specificata come risultato della codifica (es. polmonite, insufficienza cardiaca ...), indicazione di TMM;
- patologia ben specificata (esempio altro tumore, ...) come risultato della codifica, indicazione di TMM nella sezione principale della scheda (Primi 3 quesiti);
- patologia ben specificata (esempio altro tumore) come risultato della codifica, indicazione di TMM come patologia concomitante (4° quesito);
- patologia non ben specificata (es. polmonite, insufficienza cardiaca, ecc.) come risultato della codifica, senza indicazione di TMM;
- patologia ben specificata come risultato della codifica, senza indicazione di TMM.

Le SDO:

- diagnosi principale di ricovero TMM o metastasi o altre complicanze, compresi i trattamenti (es. chemioterapia), con TMM in diagnosi secondaria;
- altri casi di TMM in diagnosi secondaria;
- diagnosi principale compatibile con complicanze di TMM o sua terapia, precedenti ricoveri per TMM (utilizzare tutti i ricoveri precedenti, se necessario);
- TMM non menzionato;
- nessuno ricovero.

Abbiamo poi costruito a priori, sulla base di una discussione fra esperti clinici e nosologi, un algoritmo di riclassificazione che definisce per quali incroci SM/SDO non si accetta la causa di morte inizialmente codificata ma si evidenzia la necessità di un'analisi più approfondita tramite una verifica diagnostica (VD) (tabella 1).

Si è creato un gruppo di sei esperti per la revisione dei casi VD; esso aveva a disposizione informazioni riguardanti:

- il tumore della mammella (data incidenza, stadiazione, terapia);
- tutti i ricoveri disponibili (data di ammissione e dimissione, reparto e ospedale di ricovero, causa principale e altre cause, modalità di dimissione);
- la scheda di morte cartacea o documentazione analogica contenente tutte le patologie indicate nella scheda di morte;

- presenza di altri tumori con data incidenza, stadiazione, terapia.

Il gruppo di esperti ha condiviso il metodo di revisione dei casi dopodiché sono state formate tre coppie che hanno analizzato ognuno circa un terzo dei casi, scegliendo quelli non provenienti dal proprio centro. Per ogni coppia ciascun esperto ha rivalutato indipendentemente il caso, che è stato definito concluso quando i due esperti hanno espresso lo stesso parere. Nei casi discordanti o con documentazione insufficiente è stata eseguita una seconda revisione.

Completata la fase di rivalutazione si è effettuata, per tutti i casi, un'analisi sulla concordanza fra la causa indicata nella scheda di morte e quella risultante dalla riclassificazione stratificata per alcune variabili, utilizzano il test per due campioni fra proporzioni. La variabile utilizzata nell'analisi, che chiameremo "concordanza", è definita dalle seguenti tre modalità:

- concordanti* (CONC) quando la causa del decesso coincide con l'esito della riclassificazione;
- falso negativo* (FN) se il decesso è stato attribuito ad altre cause ma la riclassificazione lo identifica deceduto per TMM;
- falso positivo* (FP) se il soggetto è deceduto per TMM ma la riclassificazione attribuisce il decesso ad altre cause.

Il totale dei misclassificati è dato dalla somma FN+FP.

Per concludere si è effettuata un'analisi più approfondita per i soli casi sottoposti a verifica diagnostica.

Risultati

Il campione iniziale era composto da 3.379 decedute. Dopo la procedura di linkage si sono persi 25 casi; inoltre non è stato possibile reperire la scheda di morte per 146 soggetti.

Abbiamo ottenuto così un campione di 3.208 individui provenienti da 11 differenti realtà territoriali (Ausl di Bologna, Cesena, Ferrara, Firenze, Forlì, Modena, Parma, Ragusa, Ravenna, Reggio Emilia, Torino). I ricoveri delle donne del campione sono stati 13.445 per 2.792 soggetti.

Preliminarmente è stata eseguita una ricodifica di un campione rappresentativo di 741 schede di morte presso 3 centri, per verificare la concordanza della codifica; tale indagine ha evidenziato una concordanza molto elevata (K di Cohen 0,9355), tale da escludere la possibilità di una misclassificazione dovuta alla diversa applicazione delle regole di codifica nei diversi centri.

In base all'algoritmo di riclassificazione abbiamo valutato che il 58,9% (1.889) dei soggetti sono certamente deceduti per tumore alla mammella, il 27,1% (870) per altre cause, il 14% (449) dei casi vengono considerati da revisionare (tabella 2).

Tabella 1. Algoritmo di riclassificazione. Incrocio fra scheda di morte e ricovero ospedaliero.

		Codifica SDO				
		A	B	C	D	E
Codifica schede di morte	A	TMM	TMM	TMM	Verifica diagnostica	TMM
	B	TMM	Verifica diagnostica	TMM	Verifica diagnostica	Verifica diagnostica
	C	TMM	Verifica diagnostica	Verifica diagnostica	Verifica diagnostica	Verifica diagnostica
	D	Verifica diagnostica				
	E0	Verifica diagnostica	Verifica diagnostica	Verifica diagnostica	Non TMM	Non TMM
	E1	Verifica diagnostica	Non TMM	Non TMM	Non TMM	Non TMM
	F	Verifica diagnostica				
	G	Verifica diagnostica	Non TMM	Non TMM	Non TMM	Non TMM

Tabella 2. Risultato della riclassificazione.

ICD9	No TMM	Si TMM	VD	Totale
Altre cause	862	4	196	1062
174,0 -174,9 Tumore mammella	8	1885	253	2146
Totale	870	1889	449	3208

La revisione della scheda di morte da parte di codificatori esperti ha portato alla riclassificazione di alcuni casi: 8 decessi per TMM sono stati attribuiti ad altre cause e 4 per altre patologie sono stati codificati come deceduti per TMM. Si è poi ritenuto di includere nel gruppo da revisionare alcuni casi (23) che pur essendo classificati “certi” dall’algoritmo mancavano di informazioni chiare.

Alla prima revisione sono stati sottoposti 472 casi dei quali 169 (35,8%) vengono definiti deceduti per tumore alla mammella; tra questi 33 (7%) avevano indicata, nella scheda di morte, un causa differente e 216 (45,8%) risultano deceduti per altre cause, di cui 70 (14,8) codificati precedentemente come decessi per TMM. In fine, per 87 (18,4%) casi, a causa di troppe informazioni mancanti o disaccordo fra i due esperti, non è stata attribuita la causa di morte.

Si è poi proseguito nell’analisi tramite una seconda revisione degli 87 soggetti dubbi così suddivisi:

- 40 casi per cui c’è stato bisogno di ulteriori informazioni richieste ai Registri Tumori di appartenenza;
- 47 casi per cui il team non si è trovato d’accordo nella decisione e sono stati ridistribuiti agli altri due team.

Con la seconda revisione sono stati definiti altri 50 casi, per 37 soggetti (1,1% sul totale dei casi ammessi nello studio) non è stato possibile arrivare a una decisione unanime sulla causa di morte. Per questi ultimi casi si è deciso di considerare come “attendibile con riserva” la causa principale del decesso indicata nella scheda di morte.

Nel campione, prima della nostra indagine, risultava deceduto per tumore alla mammella il 66,9% (2.146); successivamente alla revisione il 65,7% (2.108).

La **tabella 3**, che mostra in riga il risultato della riclassificazione e in colonna la causa di decesso indicata nella scheda di morte, ci permette di affermare che esiste una concordanza fra la codifica della causa di morte e la vera motivazione del decesso pari al 95,7% dei casi quindi solo il 4,3% di casi misclassificati.

Tabella 3. Esito conclusivo revisione.

Esito	IcdIX		
	Altre cause	Tumore mammella	Totale
No TMM	1.012 (31,5%)	88 (2,7%)	1.100 (34,3%)
Si TMM	50 (1,6%)	2.058 (64,2%)	2.108 (65,7%)
Totale	1.062 (33,1%)	2.146 (66,9%)	3.208 (100%)

Abbiamo analizzato se la misclassificazione possa essere influenzata da particolari caratteristiche del soggetto.

Nella **tabella 4**, che mostra la concordanza in relazione alla modalità della diagnosi, si nota una medesima percentuale – circa 95% – di casi concordanti fra screen-detected (SD) e non (NSD). Un’altra variabile che può influenzare la codifica della scheda di morte è la diagnosi di più tumori.

Tabella 4. Esito conclusivo revisione SD/NSD.

Concordanza	SD		NSD	
	n.	%	n.	%
Concordanti	222	95,3%	2.834	95,7%
EN	4	1,7%	46	1,6%
FP	7	3,0%	81	2,7%
Totale	233	100%	2.961	100%

I casi sono stati divisi, sulla base delle informazioni ricevute dei Registri Tumori, in soggetti che non avevano altri tumori oltre a quello della mammella, e soggetti ai quali erano stati diagnosticati più tumori.

In **tabella 5** la misclassificazione per i soggetti con diagnosi di tumori multipli è del 8,3% rispetto al 3,4% dei soggetti con diagnosi di solo TMM. La differenza statisticamente significativa ($p = 0,000$) è dovuta ad una predominanza dei casi classificati FP; ciò fa supporre che il TMM ha un maggior impatto sulla storia clinica rispetto alla presenza di altri tumori.

Tabella 5. Esito conclusivo revisione No/Si T. Multipli.

Concordanza	No T. Multipli		Si T. Multipli	
	n.	%	n.	%
Concordanti	2.395	96,7%	506	91,7%
FN	36	1,5%	10	1,8%
FP	47	1,9%	36	6,5%
Totale	2.478	100%	552	100%

Altro aspetto riguarda l’informazione sul ricovero (ultimo ricovero entro l’anno decesso).

La quasi totalità dei soggetti (2.706; 84%) è stato ricoverato almeno una volta nell’anno del decesso (**tabella 6**). Non essere ricoverato nell’anno del decesso aumenta la misclassificazione (5,2% contro 4,1%) a favore dei FP ($p < 0,01$).

Tabella 6. Esito conclusivo revisione No/Si Ricovero.

Concordanza	Ricovero		Non Ricovero	
	n.	%	n.	%
Concordanti	2.594	95,9%	476	94,8%
FN	47	1,7%	3	0,6%
FP	65	2,4%	23	4,6%
Totale	2.706	100%	502	100%

Per quanto riguarda lo stadio del tumore, abbiamo usato la Classificazione clinica TNM (V edizione 1997). Seguendo le indicazioni del protocollo IMPATTO la modalità “Precoce” include i tumori di stadio 0 e I, la modalità “Avanzato” include i tumori allo stadio II, III e IV, e la modalità “Non definibile” include tutti quei tumori per cui non è stato possibile definire lo stadio.

Dalla **tabella 7** risulta una minor concordanza per i soggetti di stadio “Non definibile”. La mancanza d’informazione sulle caratteristiche cliniche del tumore genera una misclassificazione del caso a favore dei FP che provoca una differenza significativa confrontando i soggetti con stadio del tumore precoce ($p < 0,05$) e avanzato ($p < 0,01$) rispetto alla categoria non definibile.

Si sono infine esaminate altre variabili come l’età, l’anno della diagnosi e della morte, l’intervallo dalla diagnosi al decesso e l’essere deceduto o meno in ospedale senza evidenziare risultati statisticamente significativi.

Tabella 7. Esito conclusivo revisione stadio tumore.

Concordanza	Precoce		Avanzato		Non definibile	
	n.	%	n.	%	n.	%
Concordanti	607	96,5%	2.001	96,0%	448	93,3%
FN	7	1,1%	35	1,7%	8	1,7%
FP	15	2,4%	49	2,4%	24	5,0%
Totale	629	100%	2085	100%	480	100%

Come accennato i casi sottoposti a Verifica Diagnostica (VD) sono 472. Nella tabella 8 viene riportata la distribuzione di frequenza percentuale di questi casi in base alla riclassificazione.

Anche per i casi sottoposti a verifica diagnostica si è analizzata la concordanza fra la causa indicata nella scheda di morte e quella risultante dalla riclassificazione. Nel complesso dei VD si ha una percentuale pari a 72,5 di casi concordanti, 9,8 di casi FN e 17,8 di casi FP.

La tabella 9 mostra i valori di concordanza risultanti dall'incrocio della codifica della scheda di morte con quella del ricovero riprendendo lo schema dell'algoritmo di riclassificazione.

Si può notare che la concordanza totale più bassa si ha per i casi con scheda di morte codificata "C" soprattutto dovuta all'incrocio "CD" (C TMM come risultato del processo di codifica, ma con altre patologie potenzialmente causa di morte - D TMM non menzionato) che presenta una percentuale di FP pari a 80,65%.

Conclusioni

Rispetto all'obiettivo dello studio, abbiamo dimostrato che esiste una modesta (4,3%) misclassificazione della causa di morte nelle donne affette da tumore della mammella reclutate nel nostro studio; tale misclassificazione tende a produrre una lieve (66,9 vs. 65,7%) sovrastima della percentuale di decedute a causa di tale tumore, la cui entità non è influenzata in modo significativo da altre variabili, ad esclusione della diagnosi di altri tumori e dell'essere stata o meno ricoverata nell'ultimo anno prima del decesso. In particolare, la modalità della diagnosi (screen-detected o non screen-detected) non influisce sulla misclassificazione.

Il metodo da noi utilizzato risulta essere innovativo rispetto a quanto reperito in letteratura e permette, selezionando la casistica da revisionare, un notevole risparmio di risorse, per cui potrebbe essere proposto, con opportune varianti, anche in altre situazioni di studi di efficacia nella pratica clinica come questo. Le coppie scheda di morte/SDO ammesse alla verifica, che hanno ottenuto le più alte concordanze, potrebbero essere escluse in una verifica che si voglia più economica; il contrario potrebbe valere per le coppie che hanno portato alla evidenziazione del maggior numero di FN e FP.

La minor concordanza è stata osservata nei casi in cui la scheda di morte era classificata "C", cioè: TMM come causa di morte iniziale, ma presenza nel certificato di altra patologia come possibile causa di morte; è questa l'unica situazione che ha fornito una percentuale di casi confermati, dopo revisione, inferiore al 50%. Da questo punto di vista sembra quindi che la maggior

Tabella 8. Distribuzione casi da sottoporre a VD.

VD	Ricovero					Totale
Scheda morte	A	B	C	D	E	Totale
A	0,85	0,42	0,21	22,88	0,64	25
B	0	0,64	0	1,91	3,18	5,72
C	0	6,36	3,81	6,57	6,14	22,88
D	1,27	0,64	0,0	2,54	1,27	5,72
E ₀	4,03	2,97	1,69	0,42	0	9,11
E ₁	3,6	0,21	0	0,21	0,21	4,24
F	1,91	1,27	1,48	8,26	4,66	17,58
G	6,99	0,85	0	1,48	0,42	9,75
Totale	18,64	13,35	7,2	44,28	16,53	100

Tabella 9. Percentuale (e numero) dei casi concordanti fra quelli considerati VD sulla base dell'algoritmo di riclassificazione.

Scheda morte	Ricovero					Totale
Scheda morte	A	B	C	D	E	Totale
A				91,7 (108)		88,1
B		66,7 (3)		66,7 (9)	80 (15)	74,1
C		53,3 (30)	61,1 (18)	19,3 (31)	41,4 (29)	41,7
D	16,67 (6)	100 (3)		100 (12)	83,3 (6)	77,8
E ₀	68,4 (19)	71,4 (14)	87,5 (8)			69,8
E ₁	82,3 (17)					75,0
F	11,1 (9)	83,3 (6)	42,9 (7)	92,3 (39)	100 (22)	80,7
G	87,9 (33)					87,0
Totale	68,2	63,5	61,8	79,4	70,5	

probabilità di misclassificazione sia da attribuirsi a un eccesso di informazioni da parte del medico che ha compilato il certificato, che può portare ad attribuire con maggior frequenza la causa della morte al Tumore della Mammella, anche quando questo era solo una concausa.

Non avendo sottoposto alla verifica degli esperti la restante casistica è difficile dire con certezza se la selezione effettuata a priori sia stata la migliore possibile, in particolare colpisce la ridotta misclassificazione dei casi "AD". Questa categoria infatti raccoglie la più assertiva forma di scheda di morte e il più cautelativo dei criteri di inclusione nella verifica, cioè un ricovero per altri motivi senza citazione del tumore della mammella. Dai dati in nostro possesso pare quindi di capire che la misclassificazione dipende più dalla scheda di morte che dalla SDO.

Le conclusioni devono tener conto anche di altri particolari aspetti limitanti lo studio che però, a nostro avviso, non ne inficiano i risultati.

Innanzitutto i casi da sottoporre a revisione possono essere di due tipi:

- quelli in cui scheda di morte e SDO sono in contrasto fra loro;
- casi in cui scheda di morte e SDO non forniscono informazioni sufficienti.

Per questi ultimi non si è cercato di approfondire la storia clinica attraverso l'analisi di altre fonti sanitarie (ad es. informazioni reperibili dai medici di medicina generale).

Un altro limite riguarda i decessi avvenuti in ospedale: è possibile che lo stesso medico abbia compilato sia la cartella clinica (fonte della SDO) che la scheda di morte, e comunque è difficile affermare che in questi casi le due fonti sono del tutto indipendenti.

Infine il nostro database è risultato dall'unione di diverse fonti (studio IMPATTO, Mortalità, SDO, Registro Tumori) effettuata tramite procedure di linkage automatico che sono gravate da errori.

Nonostante questi limiti, riteniamo di poter affermare che questo studio dimostra che, in una indagine osservazionale di attività di screening organizzato, le fonti di dati correnti, come le SDO, sono utili per valutare la qualità della causa di morte.

Nella loro revisione dei trial randomizzati sull'efficacia degli

screening, Black et al.⁸ suggeriscono la possibilità di una misclassificazione delle cause di morte. Essi descrivono lo *Sticky-diagnosis bias* per il quale le morti di incerta causa nel gruppo di screening sono erroneamente attribuite al tumore maligno e/o le morti nei controlli sono erroneamente attribuite ad altre cause. Questo bias favorisce il gruppo di controllo. Invece lo *Slippery-linkage bias* determina che le morti dovute a interventi diagnostici o terapeutici (es. la radioterapia) conseguenti allo screening non sono attribuibili ad esso. Questo *bias* tende a favorire il gruppo dello screening. Il nostro studio non evidenzia la reale presenza di tali ipotetiche misclassificazioni correlate alla modalità diagnostica e conferma la validità dell'utilizzare la mortalità causa-specifica per la valutazione dei programmi di screening, sia nell'analisi della sopravvivenza, sia negli studi caso-controllo.

Bibliografia

1. Hoel DG, Ron E, Carter R, et al. *Influence of death certificate errors on cancer mortality trends*. J Natl Cancer Inst 1993;85:1063-8.
2. Schairer C, Mink PJ, Carroll L, et al. *Probabilities of death from breast cancer and other causes among female breast cancer patients*. J Natl Cancer Inst 2004;96:1311-21.
3. Nystrom L, Larsson LG, Rutqvist LE, et al. *Determination of cause of death among breast cancer cases in the Swedish randomized mammography screening trials. A comparison between official statistics and validation by an endpoint committee* Acta Oncol 1995;34:145-52.
4. Johansson LA, Westerling R. *Comparing Swedish hospital discharge record with death certificate: implications for mortality statistics*. Int J Epidemiol 2000;29:495-502.
5. Johansson LA, Westerling R. *Comparing hospital discharge records with death certificates: can the differences be explained?* J Epidemiol Community Health 2002;56:301-8.
6. Caffaro Rovira M, Garau Llinàs I, Cabeza Irigonyen E, et al. *A Obrador Adrover. Validity of death certificates for cancer in Mallorca*. Gac Sanit 1995;9:166-73.
7. Zorzi M, Puliti D, Vettorazzi M, et al. *IMPACT Working Group. 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.
8. Black WC, Haggstrom DA, Welch HG. *All-cause mortality in randomized trials of cancer screening*. Natl Cancer Inst 2002;94:167-73.

Materiali e metodi

Schede riassuntive per ogni Centro partecipante

Per tutti i Programmi di Screening e i Registri Tumori che hanno fornito i dati per il progetto IMPATTO vengono di seguito riportati alcune informazioni di carattere generale sullo stato attuale dello sviluppo dei programmi di screening e sulle aree coperte dai Registri Tumori.

Note metodologiche

La popolazione residente nell'area coperta dal Registro Tumori è riferita all'anno 2005.

I dati sui programmi di screening sono riferiti agli anni 2008 e 2009 (fonte: survey ONS).

La *copertura* è stata definita come il numero di donne esaminate per round (anni 2008-2009) sulla popolazione bersaglio.

BOLOGNA

Registro tumori di patologia della Provincia di Bologna

Dipartimento di sanità pubblica dell'AUSL di Bologna

Non fa parte della banca dati AIRTUM

Referenti: Chiara Petrucci, Natalina Collina

Periodo di incidenza disponibile: 1997-2005

Popolazione residente (uomini e donne) anno 2005: 820.219

Programma di screening mammografico della ASL di Bologna

Referenti: Paola Baldazzi, Marilena Manfredi, Adriana Pasquini, Gianni Saguatti

Attivazione del programma di screening: 1997-1999

Popolazione bersaglio: 111.328

Copertura: 51%

CATANIA

Registro Tumori Integrato delle province di Catania-Messina-Siracusa-Enna

Dipartimento di Igiene e Sanità Pubblica dell'Università di Catania

Non fa parte della banca dati AIRTUM

Referente: Salvatore Sciacca

Periodo di incidenza disponibile: 2003-2005

Popolazione residente (uomini e donne) anno 2005: 1.071.883 (Catania)

Programma di screening mammografico della ASL di Catania

Referente: Rosalinda Musumeci

Attivazione del programma di screening: 1999 (nel solo comune di Catania)

Popolazione bersaglio: 40.549

Copertura: 9%

FERRARA

Registro Tumori della provincia di Ferrara

Dipartimento di medicina sperimentale e diagnostica dell'Università di Ferrara

Referente: Stefano Ferretti

Periodo di incidenza disponibile: 1991-2007

Popolazione residente (uomini e donne) anno 2005: 351.463

Programma di screening mammografico della ASL di Ferrara

Referenti: Orazio Buriani, Gian Piero Baraldi, Giorgio Benea

Attivazione del programma di screening: 1997-1999

Popolazione bersaglio: 51.244

Copertura: 70%

FIRENZE

Registro Tumori Toscano

Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica (ISPO), Firenze

Referente: Emanuele Crocetti

Periodo di incidenza disponibile: 1985-2005

Popolazione residente (uomini e donne) anno 2005: 1.207.069

Programma di screening mammografico della ASL di Firenze

Referente: Patrizia Falini

Attivazione del programma di screening: 1991-1998

Popolazione bersaglio: 110.187

Copertura: 59%

FRIULI VENEZIA GIULIA

Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia

Assessorato alla salute, Trieste

Referente: Diego Serraino

Periodo di incidenza disponibile: 1995-2007

Popolazione residente (uomini e donne) anno 2005: 1.210.903

Programma di screening mammografico del Friuli Venezia Giulia

Referente: Antonella Franzo

Attivazione del programma di screening: 2006

Popolazione bersaglio: 166.378

Copertura: 60%

MODENA

Registro Tumori della provincia di Modena

Centro oncologico modenese c/o Azienda ospedaliera Policlinico di Modena, Modena

Referente: Massimo Federico
 Periodo di incidenza disponibile: 1988-2008
 Popolazione residente (uomini e donne) anno 2005: 665.272

Programma di screening mammografico della ASL di Modena

Referenti: Ennio Gallo, Rossella Negri
 Attivazione del programma di screening: 1995-2001
 Popolazione bersaglio: 84.207
 Copertura: 59%

NAPOLI

Registro Tumori della Regione Campania

c/o ex ASL NA4, Napoli
 Referente: Mario Fusco
 Periodo di incidenza disponibile: 1996-2007
 Popolazione residente (uomini e donne) anno 2005: 557.447

Programma di screening mammografico della provincia di Napoli

Referenti: Rosa Papa, Maria Teresa Pini, Giuseppina Ferrante, Gaetana Marino
 Anna Esposito, Carmela Maione, Teresa Elefante
 Attivazione del programma di screening: 1998-2005
 Popolazione bersaglio: 361.932
 Copertura: 10%

PALERMO

Registro Tumori Mammella della provincia di Palermo

A.R.N.A.S Civico – Dipartimento di Oncologia, Palermo
 Referente: Adele Traina
 Periodo di incidenza disponibile: 1999-2006
 Popolazione residente (uomini e donne) anno 2005: 641.986

Programma di screening mammografico della ASL di Palermo

Referente: Rosario Lorenzo Piparo
 Attivazione del programma di screening: 2005
 Popolazione bersaglio: 156.848
 Copertura: 16%

PARMA

Registro Tumori della provincia di Parma

UO Oncologia, Dipartimento di medicina c/o Azienda ospedaliera universitaria di Parma, Parma
 Referenti: Maria Michiara, Vincenzo De Lisi
 Periodo di incidenza disponibile: 1978-2008
 Popolazione residente (uomini e donne) anno 2005: 416.832

Programma di screening mammografico della ASL di Parma

Referenti: Marella Zatelli, Giovanni Maria Conti
 Attivazione del programma di screening: 1997
 Popolazione bersaglio: 53.480
 Copertura: 52%

PERUGIA

Registro Tumori Umbro

Università degli Studi di Perugia
 Referente: Francesco La Rosa
 Periodo di incidenza disponibile: 1994-2008
 Popolazione residente (uomini e donne) anno 2005: 867.878

Programma di screening mammografico della ASL di Perugia

Referente: Marco Petrella
 Attivazione del programma di screening: 1997
 Popolazione bersaglio: 43.269
 Copertura: 67%

RAGUSA

Registro Tumori della provincia di Ragusa

Dipartimento di prevenzione Azienda sanitaria provinciale Ragusa
 Referente: Rosario Tumino
 Periodo di incidenza disponibile: 1981-2006
 Popolazione residente (uomini e donne) anno 2005: 306.741

Programma di screening mammografico della ASL di Ragusa

Referente: Natale Fisichella
 Attivazione del programma di screening: 1993-2001
 Popolazione bersaglio: 11.527
 Copertura: 8%

REGGIO EMILIA

Registro Tumori Reggiano

USL di Reggio Emilia
 Referente: Lucia Mangone
 Periodo di incidenza disponibile: 1996-2007
 Popolazione residente (uomini e donne) anno 2005: 494.310

Programma di screening mammografico della ASL di Reggio Emilia

Referenti: Carlo Alberto Mori, Luisa Paterlini, Cinzia Campari, Antonella Cattani
 Attivazione del programma di screening: 1994-2001
 Popolazione bersaglio: 60.431
 Copertura: 78%

ROMAGNA

Registro Tumori della Romagna

Istituto tumori della Romagna (IRST), Forlì
 Referente: Fabio Falcini
 Periodo di incidenza disponibile: 1986-2007
 Popolazione residente (uomini e donne) anno 2005: 1.156.814

Programma di screening mammografico delle ASL di Cesena, Forlì, Ravenna e Rimini

Referenti: Mauro Palazzi, Marina Faedi, Claudia Imolesi (Cesena), Fabio Falcini, Paola Sanna, Rosa Vattiato, Alessandra Rava-

ioli (Forlì), Sandro Quaranta, Debora Canuti (Rimini), Patrizia Bravetti, Monica Serafini, Benedetta Vitali (Ravenna)
Attivazione del programma di screening: 1996-2000
Popolazione bersaglio: 137.197
Copertura: 66%

SIRACUSA

Registro Tumori di Siracusa

Azienda Sanitaria Provinciale di Siracusa
Referenti: Maria Lia Contrino, Anselmo Madeddu, Francesco Tisano
Periodo di incidenza disponibile: 1999-2006
Popolazione residente (uomini e donne) anno 2005: 398.178

È attivo un programma di screening mammografico nella città di Siracusa (pari al 30% dell'intera popolazione target della provincia) solo dal settembre 2010

SONDRIO

Registro Tumori di Sondrio

ASL della Provincia di Sondrio
Referente: Roberto Tessandori
Periodo di incidenza disponibile: 1998-2007
Popolazione residente (uomini e donne) anno 2005: 179.089

Programma di screening mammografico della ASL di Sondrio

Referente: Lorella Ceconami
Attivazione del programma di screening: 2000-2001
Popolazione bersaglio: 22.754
Copertura: 65%

TORINO

Registro Tumori Piemonte, città di Torino

Centro di riferimento per l'epidemiologia e la prevenzione oncologica in Piemonte (CPO Piemonte), Torino
Referente: Roberto Zanetti
Periodo di incidenza disponibile: 1985-2007
Popolazione residente (uomini e donne) anno 2005: 900.748

Programma di screening mammografico 'Prevenzione Serena'

Centro di riferimento per l'epidemiologia e la prevenzione oncologica in Piemonte (CPO Piemonte), Torino
Referenti: Nereo Segnan, Alfonso Frigerio, Livia Giordano, Ettore Mancini, Antonio Ponti
Attivazione del programma di screening: 1992-1998
Popolazione bersaglio: 121.252
Copertura: 44.5%

TRAPANI

Registro Tumori della provincia di Trapani

Dipartimento di Prevenzione – Servizio Epidemiologia e Malattie Infettive ASP Trapani

Referente: Giuseppina Candela
Periodo di incidenza disponibile: 2002-2004
Popolazione residente (uomini e donne) anno 2005: 428.747

Non è attualmente attivo alcun programma di screening mammografico

TRENTO

Registro Tumori della provincia di Trento

Servizio osservatorio epidemiologico, Trento
Referente: Silvano Piffer
Periodo di incidenza disponibile: 1995-2006
Popolazione residente (uomini e donne) anno 2005: 502.478

Programma di screening mammografico della ASL di Trento

Referenti: Marco Pellegrini, Daniela Bernardi, Maria Gentilini, Maddalena Cappelletti, Silva Franchini, Silvano Piffer
Attivazione del programma di screening: 2001
Popolazione bersaglio: 62.129
Copertura: 64%

VARESE

Registro Tumori Lombardia, provincia di Varese

Istituto nazionale per lo ricerca sul cancro (INT), Milano
Referente: Paolo Crosignani
Periodo di incidenza disponibile: 1976-2004
Popolazione residente (uomini e donne) anno 2005: 829.629

Programma di screening mammografico della ASL di Varese

Referente: Franca Sambo
Valutazione Epidemiologica: Servizio Osservatorio Epidemiologico, Salvatore Pisani
Attivazione del programma di screening: 2000-2003
Popolazione bersaglio: 121.330
Copertura: 49%

VENETO: ROVIGO, TREVISO E VERONA

Registro Tumori del Veneto

Istituto Oncologico Veneto, IRCCS, Padova
Referente: Paola Zambon
Periodo di incidenza disponibile: 1987-2005
Popolazione residente (uomini e donne) anno 2005: 2.287.187

Programma di screening mammografico della ASL di Rovigo

Referenti: Lorenza Gallo, Anna Stomeo
Attivazione del programma di screening: 1998-1999
Popolazione bersaglio: 23.318
Copertura: 59%

Programma di screening mammografico della ASL di Treviso

Referenti: Mariangela Pieno, Morena Bovo
Attivazione del programma di screening: 2003-2004
Popolazione bersaglio: 49.979
Copertura: 72%

Programma di screening mammografico della ASL di Verona

Referenti: Maria Cristina Chioffi, Francesca Caumo
Attivazione del programma di screening: 1999-2001
Popolazione bersaglio: 58.040
Copertura: 46%

Il progetto IMPATTO: materiale e metodi

IMPACT Working Group

Il progetto IMPATTO per la valutazione dello screening mammografico, finanziato dalla Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori (LILT) e dal Ministero della Salute, si propone di valutare come l'introduzione dei programmi di screening mammografico in Italia ha portato dei cambiamenti in termini di stadiazione alla diagnosi, mortalità per tumore mammario e utilizzo della chirurgia conservativa.

Il progetto raccoglie i dati dei Registri Tumori o di Patologia attivi nel territorio italiano che sono in grado di fornire informazioni di popolazione sulle caratteristiche del tumore alla diagnosi e sulla modalità di identificazione, intendendo con questo termine se la diagnosi è avvenuta nell'ambito di un programma di screening organizzato.

Nell'ambito del progetto è stata costruita una Banca Dati che raccoglie complessivamente oltre 83.000 casi di tumore della mammella diagnosticati tra il 1988 ed il 2006 in donne tra i 40 e i 79 anni, residenti in dieci diverse regioni italiane (Piemonte, Veneto, Lombardia, Trentino Alto Adige, Friuli Venezia Giulia, Emilia-Romagna, Toscana, Umbria, Campania e Sicilia), come mostrato in [tabella 1](#).

Per tutti i casi è riportata la classificazione del tumore in base al sistema di stadiazione TNM e al grading. Sono state inoltre raccolte informazioni sul tipo di intervento chirurgico, sul numero dei linfonodi asportati e sul numero dei positivi e sulla effettuazione del linfonodo sentinella.

Per tutti i casi è stato effettuato il follow-up per stato in vita attraverso il linkage con le Anagrafi Comunali e con i vari Registri di Mortalità alla data più aggiornata possibile. Per i soggetti deceduti è stata recuperata l'informazione sulla causa di morte secondo il sistema di classificazione internazionale delle malattie (ICD-IX).

Attraverso l'incrocio con gli archivi della popolazione invitata allo screening, per ogni donna è stata ricostruita l'intera storia di screening precedente alla diagnosi del tumore, con la prima data di invito e tutte le date dei test di screening eseguiti. Sulla base della storia di screening, ciascun caso è stato classificato in merito alla modalità diagnostica nelle seguenti categorie:

- 1) cancro identificato al primo test di screening;
- 2) cancro identificato ad un test di screening ripetuto;
- 3) cancro diagnosticato clinicamente in donne con almeno un

Tabella 1. Periodo di studio e numerosità della casistica per centro.

Regione	Centro	Periodo in studio	Numerosità
Piemonte	Torino	1988-2003	10.349
Veneto	Verona	1997-2003	2.418
	Rovigo	1996-2003	1.063
	Treviso	1999-2003	1.098
Lombardia	Varese	1990-2002	6.781
	Sondrio	1997-2006	1.138
Friuli Venezia-Giulia		2001-2005	4.580
Trentino Alto Adige	Trento	1996-2004	2.419
Emilia Romagna	Parma	1992-2005	4.463
	Reggio Emilia	1997-2005	3.331
	Ferrara	1991-2004	4.283
	Modena	1992-2006	7.532
	Bologna*	1997-2004	5.755
	Romagna	1989-2004	9.049
Toscana	Firenze	1990-2005	7.137
Umbria	Perugia	1997-2003	1.570
Campania	Napoli	1998-2005	1.616
Sicilia	Ragusa	1990-2004	1.716
	Palermo	1999-2005	3.943
	Siracusa	1999-2005	1.271
	Trapani	2002-2005	772
	Catania*	2003-2005	1.568
Totale			83.852

* Aree che non fanno parte della Banca Dati AIRTUM.

test di screening precedente (questa categoria include i carcinomi di intervallo);

- 4) cancro in donne mai rispondenti;
- 5) cancro in donne non ancora invitate.

Il progetto IMPATTO ha un'importante lista di pubblicazioni sulla valutazione di come è cambiata l'epidemiologia del tumore della mammella in Italia a seguito dell'avvio dei programmi di screening organizzati.

Pubblicazioni Medline

Bucchi L, Puliti D, Ravaioli A, et al. *Breast screening: lymph node status of interval cancers by interval year*. *Breast* 2008;17:477-83.

Coviello E, Miccinesi G, Puliti D, et al., and IMPACT Working Group. *The hazard function*. *Epidemiol Prev* 2007;31:346-51.

Goldoni CA, Bonora K, Ciatto S, et al., and IMPACT Working Group. *Misclassification of breast cause of death in a service screening area*. *Cancer Causes & Controls* 2009;20:533-8.

Paci E, Coviello E, Miccinesi G, et al. *Evaluation of service screening impact in Italy: the contribution of hazard analysis*. *Eur J Cancer* 2008;44:858-65.

Paci E, Miccinesi G, Puliti D, et al., and IMPACT Working Group. *Estimate of overdiagnosis of breast cancer due to mammography after adjustment for lead time. A service screening study in Italy*. *Breast Cancer Res* 2006;8:R68.

Puliti D, Miccinesi G, Collina N, et al. *Effectiveness of service screening: a case-control study to assess breast cancer mortality reduction*. *Br J Cancer* 2008;99:423-7.

Zorzi M, Guzzinati S, Puliti D, et al., and IMPACT Working Group. *A simple method to estimate the episode and programme sensitivity of breast cancer screening programmes*. *J Med Screen* 2010;17:132-8.

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;95:1265-8.

Altre pubblicazioni

Bucchi L, Ferretti S, Puliti D, et al. *Valutazione delle caratteristiche dei cancro di intervallo nello screening mammografico*. In: Rosselli Del Turco M, Zappa M, editors. *Osservatorio Nazionale Screening*. Sesto Rapporto. Firenze: ONS 2007.

Gruppo IMPATTO. *La presentazione del tumore della mammella alla diagnosi e il trattamento chirurgico. Risultati preliminari del progetto IMPATTO*. In: Rosselli Del Turco M, Zappa M, editors. *Osservatorio Nazionale Screening*. Quarto Rapporto. Firenze: ONS 2005.

Naldoni C, Paci E, Puliti D, et al. *Garantire la valutazione*. In: Federici A, editor. *Screening: profilo complesso di assistenza*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 2007, pp. 183-9.

Paci E, Puliti D. *Rassegna della letteratura. Epidemiologia e prevenzione*. *Attualità in Senologia* 2008;56:42-3.

Puliti D, Paci E, Gruppo di lavoro IMPATTO. *Riduzione di mortalità nel programma di screening mammografico italiano: risultati dello studio IMPATTO*. *Attualità in Senologia* 2008; 55: 58-60.

Puliti D, Zappa M, Miccinesi G, et al. *I risultati del progetto IMPATTO*. In: Mantellini P, editor. *I programmi di screening della regione Toscana*. Decimo rapporto. Firenze: ISPO 2009.

Zorzi M, Puliti D, Paci E, per il gruppo IMPATTO. *Screening mammografico e riduzione dei tassi di mastectomie. I risultati del progetto IMPATTO*. In: Rosselli Del Turco M, Zappa M, editors. *Osservatorio Nazionale Screening*. Quinto Rapporto. Firenze: ONS 2006.

Zorzi M, Puliti D, Paci E, per il gruppo di lavoro IMPATTO. *Screening mammografico e diminuzione delle mastectomie*. *Attualità in Senologia* 2007;50:19-23.

Protocollo per la raccolta dati

Ogni centro dovrà inviare l'intero dataset comprensivo di tutto il periodo in studio e aggiornato all'anno più recente disponibile, secondo il tracciato record IMPATTO di seguito riportato. La casistica per il progetto IMPATTO deve essere estratta a partire dal dataset inviato alla Banca Dati AIRTUM utilizzando i criteri di selezione di seguito specificati. Nel file IMPATTO deve essere inserito il numero identificativo utilizzato per la Banca Dati AIRTUM.

Criteri di selezione della casistica

I soggetti che vengono inclusi nello studio IMPATTO sono le donne con diagnosi di tumore della mammella (invasivi e *in situ*) registrati con malignità e sede certa, con e senza istologia.

Fascia di età: 40-79 in anni compiuti.

Entrano nello studio tutti i casi di carcinoma mammario, *sia invasivi che in situ*.

I casi classificati al Registro Tumori come DCO sono esclusi.

Nel caso di *tumori mammari multipli sincroni* (diagnosi di tumore concomitante e comunque entro due mesi dalla diagnosi del caso indice) viene inserito solo il caso con stadio più avanzato.

Nel caso di *tumori multipli metacroni* vengono registrati in sequenza tutti i tumori mammari diagnosticati seguendo le seguenti procedure:

- il primo K (*in situ* o invasivo) è sempre incidente nel periodo di studio e nelle classi di età considerate. Per il primo K la variabile KPROG ha valore uguale a 1;
- per il secondo K si intesta un nuovo record con variabile KPROG uguale a 2;
- entrano in registrazione anche gli *in situ* precedenti un eventuale invasivo (nota: diverso dalle regole AIRTUM);
- successivamente all'incidenza di un invasivo non si registrano più multipli *in situ* (solo successivi tumori multipli invasivi).

Protocollo per la raccolta della casistica

Ogni Registro/Centro dovrà inviare quattro file così organizzati:

- 1) dataset INFORMAZIONI_BASE, che contiene le stesse variabili e le stesse informazioni presenti nella Banca Dati AIRTUM;
- 2) dataset INFORMAZIONI_TUMORE, dove sono richieste informazioni sulle caratteristiche del tumore, lo stadio e l'intervento chirurgico;
- 3) dataset CARATTERISTICHE_BIOLOGICHE: in questo dataset vengono richieste informazioni piuttosto dettagliate sulle caratteristiche biologiche del tumore. Per alcune variabili (recettori per estrogeni, recettori per progesterone e oncogeni) sono state incluse due diverse modalità di inserimento. Qualora le modalità di raccolta dati non corrispondano a quelle previste dal tracciato record, chiediamo a ciascun centro di contattarci per segnalare in quale formato vengono registrati i dati (percentuali, score semiquantitativi, ecc.).

- 4) dataset SCREENING. Nella storia di screening devono essere inseriti *soltanto* i test di screening eseguiti in soggetti appartenenti alla lista di invito del programma. La classificazione del caso in relazione allo screening deve essere effettuata secondo i criteri di seguito riportati.

Classificazione del caso in relazione allo screening:

Il caso è classificato come *screen-detected* (SD) quando la conclusione dell'episodio di screening (che include l'*early recall*) è la diagnosi di cancro. Il caso è invece classificato come *non screen-detected* (NSD) quando la diagnosi di cancro avviene attraverso modalità diagnostiche esterne ad ogni episodio di screening.

Si definiscono casi diagnosticati nell'*early recall* le donne che, dopo essere state richiamate ad approfondimento, vengono inviate a controllo anticipato rispetto al normale intervallo di screening (6 o 12 mesi). I cancri individuati nell'*assessment* seguente devono essere classificati come *screen-detected* (categoria: 1 e 2).

Nello specifico la classificazione è:

- 1) *cancri screen-detected al primo test di screening*: casi diagnosticati tra le donne al loro primo test nel programma indipendentemente dal passaggio di screening;
- 2) *cancri screen-detected ad un test di screening successivo al primo*: casi diagnosticati tra le donne a un test di screening successivo al primo, indipendentemente dal passaggio;
- 3) *cancri NSD in donne screenate*: casi diagnosticati in donne che hanno almeno un test di screening, negativo, nel periodo analizzato, qualsiasi sia il tempo dallo screening negativo e gli inviti intercorsi tra il primo test e la diagnosi di cancro;
- 4) *cancri NSD in donne mai rispondenti*: casi diagnosticati in donne invitate al primo passaggio o nuove entrate a passaggi successivi e mai rispondenti all'invito del programma nel periodo analizzato;
- 5) *cancri NSD in donne non ancora invitate*

In questa categoria sono inclusi:

- tutti i casi incidenti nel periodo pre-screening;
- tutti i casi nella fascia di età 40-49 anni;
- i casi diagnosticati in donne appartenenti alla popolazione bersaglio prima del primo invito programmato; ad esempio casi incidenti negli anni di arruolamento della popolazione bersaglio, oppure casi insorti in donne appena entrate nella fascia di età dello screening, o ancora casi insorti in donne appena immigrate nei comuni interessati dallo screening e non ancora invitate.

Ricordiamo che le *spontanee* non sintomatiche entrano a far parte del dataset solo se rispondono alla seguente definizione: donne appartenenti alla popolazione bersaglio (età, intervallo e residenza corrette) che si presentano *spontaneamente* al centro di screening prima (o dopo) invito programmato entro intervallo definito (in genere massimo 6 mesi).

Inserire tali donne compilando (*obbligatoriamente*) la variabile "spont" con codice = 1 attribuendole alla corretta modalità diagnostica (variabile caso).

Importante: le sintomatiche non fanno parte di questo gruppo.

1. Dataset INFORMAZIONI_BASE (AIRTUM)

Il dataset INFORMAZIONI BASE contiene tutte le stesse informazioni (anagrafica, incidenza e stato in vita) presenti nella Banca Dati AIRTUM.

dataset: INFORMAZIONI BASE				
Nome variabile	Descrizione variabile	Tipo	Lunghezza	Note/Codifica
Centro	Codice identificativo del registro/centro	C	2	Identifica l'area territoriale del registro/centro di cui fanno parte i dati
ID_AIRTUM	Identificativo della donna	C	10	Identifica in modo univoco la donna. <i>Deve corrispondere all'identificativo paziente della Banca Dati AIRTUM</i>
IDCASO_AIRTUM	Identificativo del caso	C	7	Identifica in modo univoco il tumore. <i>Deve corrispondere all'identificativo del caso della Banca Dati AIRTUM</i>
Datanasc	Data di nascita della donna	D (gg/mm/aaaa)	10	Data di nascita della donna
Comnasc	Comune di nascita	N	6	Codice ISTAT
Datainc	Data di incidenza	D (gg/mm/aaaa)	10	Data di incidenza
Comres	Comune di residenza della donna all'incidenza	N	6	Codice ISTAT
Topog	Topografia	C	4	Codice ICD-O3 a quattro cifre (C50x)
Morf	Morfologia e comportamento biologico	C	5	Codice ICD-O3 a cinque cifre
Stato	Stato in vita	N	1	1 = Vivo 2 = Deceduto 3 = Perso al follow-up
Datafu	Data di follow-up	D (gg/mm/aaaa)	10	Data di follow-up della donna
Causa di morte	Causa di morte	N	4	Codice ICD-9

2. Dataset INFORMAZIONI TUMORE

dataset: INFORMAZIONI TUMORE				
Nome variabile	Descrizione variabile	Tipo	Lunghezza	Note/Codifica
Centro	Codice identificativo del registro/centro	C	2	Identifica l'area territoriale del registro/centro di cui fanno parte i dati
ID_AIRTUM	Identificativo della donna	C	10	Identifica in modo univoco la donna. <i>Deve corrispondere all'identificativo paziente della Banca Dati AIRTUM</i>
IDCASO_AIRTUM	Identificativo del caso	C	7	Identifica in modo univoco il tumore. <i>Deve corrispondere all'identificativo del caso della Banca Dati AIRTUM</i>
ID_IMPATTO	Identificativo della donna	C	10	Identifica in modo univoco la donna. <i>Deve corrispondere alla variabile ID utilizzata nel vecchio Dataset IMPATTO (da inserire SOLO per i casi presenti anche nel vecchio Dataset)</i>
Kprog	Numero progressivo del tumore mammario	N	1	1 = Primo tumore mammario 2 = Secondo tumore mammario 3 = Terzo tumore mammario ...
Lat	Lateralità	C	1	D = Destra S = Sinistra
Focus	Focalità della lesione alla diagnosi	N	1	1 = Unifocale 2 = Multifocale 3 = Multicentrico 4 = Multifocale e multicentrico 9 = Ignoto

PT	Dimensioni del tumore (pT)	N	2	Classificazione pTNM – UICC (2002) 0 = pTx 1 = pTis 10 = pT1 nas 11 = pT1micr 12 = pT1a 13 = pT1b 14 = pT1c 20 = pT2 30 = pT3 40 = pT4 nas 41 = pT4a 42 = pT4b 43 = pT4c 44 = pT4d 88 = Non eseguito 99 = Ignoto
Diam	Diametro del tumore in millimetri	N	2	Identifica le dimensioni patologiche del tumore in millimetri
Linsent	Linfonodo sentinella	N	1	1 = Effettuato 2 = Non effettuato 9 = Ignoto
Dissez	Dissezione ascellare	N	1	1 = Effettuata 2 = Non effettuata 9 = Ignoto
pN97	Invasione linfonodale (pN), ediz. 1997	N	2	Classificazione pTNM – UICC (1997) 1 = pNx 2 = pN0 3 = pN1a 4 = pN1b (non specificato sottolivello) 5 = pN1bi 6 = pN1bii 7 = pN1biii 8 = pN1biv 9 = pN2 10 = pN3 11 = PN1 ns 20 = Linfonodi positivi (livello ns) 88 = Mancante perché <i>IN SITU</i> 99 = I
pN02	Invasione linfonodale (pN), ediz 2002	N	2	Classificazione pTNM – UICC (2002) 0 = pNx 1 = pN0 11 = pN0 (sn) (pN0 su LGH sentinella) 20 = pN1 nas 21 = pN1mi 22 = pN1a 23 = pN1b 24 = pN1c 30 = pN2 nas 31 = pN2a 32 = pN2b 40 = pN3 nas 41 = pN3a 42 = pN3b 43 = pN3c 50 = Linf. positivi (livello non specificato) 88 = Mancante perché <i>IN SITU</i> 99 = Ignoto
LinfTOT	Numero totale di linfonodi esaminati	N	2	Identifica il numero totale di linfonodi esaminati
LPosT	Numero totale di linfonodi POSITIVI	N	2	Identifica il numero totale di linfonodi POSITIVI esaminati (è un “di cui” di Linftot)

PM	Presenza di metastasi	N	1	Classificazione pTNM – UICC (2002) 1 = M0 2 = M1 3 = Mx
Grad	Grading	N	1	1 = Differenziato o ben differenziato 2 = Moderatamente o mediamente differenziato 3 = Scarsamente differenziato 9 = Ignoto
Gradmet	Metodo di effettuazione grading	N	1	1 = OMS 2 = Eston-Ellis 3 = Holland (<i>In situ</i>) 4 = Altro 9 = Ignoto
Interv	Tipo di intervento chirurgico	N	2	1 = Conservativo (non specificato) 11 = Tumorectomia 12 = Ampia escissione 13 = Quadrantectomia 2 = Mastectomia (qualunque tipo) 88 = Non eseguito 99 = Ignoto
Tipo_TNM	Tipo di classificazione TNM	C	1	p = Classificazione patologica post-chirurgica yp = Classificazione patologica effettuata durante o dopo un trattamento iniziale m = Presenza di tumori primitivi multipli in una sola sede r = Stadiazione su recidiva dopo intervallo libero da malattia a = Classificazione con autopsia

3. Dataset CARATTERISTICHE_BIOLOGICHE

dataset: CARATTERISTICHE_BIOLOGICHE				
Nome variabile	Descrizione variabile	Tipo	Lunghezza	Note/Codifica
ID_AIRTUM	Identificativo della donna	C	10	Identifica in modo univoco la donna. <i>Deve corrispondere all'identificativo paziente della Banca Dati AIRTUM</i>
IDCASO_AIRTUM	Identificativo del caso	C	7	Identifica in modo univoco il tumore. <i>Deve corrispondere all'identificativo del caso della Banca Dati AIRTUM</i>
N0_IHC	Specificata del pN0 mediante immunohistochimica (IHC)	C	1	1 = pN0 (i-) 2 = pN0 (i+) 3 = pN0 (i-) (sn) 4 = pN0 (i+) (sn)
N0_mol	Specificata del pN0 mediante tecniche di indagine molecolare	C	1	1 = pN0 (mol-) 2 = pN0 (mol+) 3 = pN0 (mol-) (sn) 4 = pN0 (mol+) (sn)
ER1	Recettori per estrogeni	N	4	Area nucleare positiva (formato 00,0)
ER2	Recettori per estrogeni	N	1	1 = Positivi 2 = Negativi 3 = Ignoto
Cutoff_ER	Cut-off utilizzato per definire la positività dei recettori per estrogeni	N	2	Cut-off
PR1	Recettori per progesterone	N	4	Area nucleare positiva (formato 00,0)
PR2	Recettori per progesterone	N	1	1 = Positivi 2 = Negativi 3 = Ignoto
Cutoff_PR	Cut-off utilizzato per definire la positività dei recettori per progesterone	N	2	Cut-off
PROL	Attività proliferativa	N	4	Area nucleare positiva (formato 00,0)

NEU1	Oncogene Neu	N	3	Score positività semiquantitativo 0 = 0% 1 = 10% 2 = 25% 3 = 50% 4 = 75% 5 = 100% 8 = Non noto 9 = Missing
NEU2	Oncogene Neu	N	1	Score intensità semiquantitativo (protocollo HERCEPTIN) 0 = Negativo 1 = Positività blanda, incompleta 2 = Positività blanda, completa 3 = Positività intensa, completa

4. Dataset SCREENING

dataset: STORIA DI SCREENING DEL CASO				
Nome variabile	Descrizione variabile	Tipo	Lunghezza	Note/Codifica
ID_AIRTUM	Identificativo della donna	C	10	Identifica in modo univoco la donna. <i>Deve corrispondere all'identificativo paziente della Banca Dati AIRTUM</i>
IDCASO_AIRTUM	Identificativo del caso	C	7	Identifica in modo univoco il tumore. <i>Deve corrispondere all'identificativo del caso della Banca Dati AIRTUM</i>
Datainv1	Data di PRIMO invito	D (gg/mm/aaaa)	10	Identifica la data in cui la donna è stata invitata per la PRIMA VOLTA nel programma
Dataex1	Data PRIMO test di screening	D (gg/mm/aaaa)	10	Identifica la data di esecuzione del PRIMO test di screening per la donna
Dataex2	Data SECONDO test di screening	D (gg/mm/aaaa)	10	Identifica la data di esecuzione del SECONDO test di screening per la donna
Dataex3	Data TERZO test di screening	D (gg/mm/aaaa)	10	Identifica la data di esecuzione del TERZO test di screening per la donna
....
Caso	Modalità diagnostica	N	1	1 = SD – primo test screening 2 = SD – test screening ripetuto 3 = NSD in donne che hanno effettuato almeno un test di screening prima della data di incidenza 4 = NSD in donne invitate e mai rispondenti 5 = NSD in donne non ancora invitate
Spont	Individuazione spontanee NON sintomatiche (vedi protocollo p. 4)	N	1	Individua donne non sintomatiche appartenenti alla pop. bersaglio che si presentano spontaneamente al centro di screening prima (o dopo) invito programmato entro intervallo definito 1 = spontanea

Protocollo per la raccolta dati delle popolazioni

Il dataset delle popolazioni deve contenere la numerosità della popolazione residente femminile per comune, anno di calendario e classe annuale di età.

Nome variabile	Descrizione variabile	Tipo	Note/Codifica
Centro	Codice identificativo del registro/centro	C	Identifica l'area territoriale del registro/centro di cui fanno parte i dati
Comres	Comune	N	Codice ISTAT
Anno	Anno di calendario	N	Anno di calendario
Eta	Età	N	Età annuale
Pop.	Popolazione femminile	N	Numerosità della popolazione residente femminile

È sufficiente inviare gli anni del periodo di studio per cui è stata inviata la casistica e la fascia di età considerata (40-79 anni).

Finito di stampare nel mese di Aprile 2011
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it



