

CORSO PER
RADIOLOGI
Screening
mammografico:
il processo
e i problemi

Direttori: D. Bernardi, D. Morrone

Salerno

25 giugno 2014

Salone dei Marmi - Palazzo di Città

Screening mammografico: il processo epidemiologico

Lauro Bucchi

Registro tumori della Romagna, IRST, Forlì

Menu

- **L'anticipazione diagnostica**
- **I suoi effetti sulla mortalità**
- **I suoi effetti sulla progressione**
- **L'overdiagnosi**
- **La sensibilità mammografica**

Trial di screening

gruppo di controllo
non invitato
a screening



gruppo di studio
invitato
a screening



**mortalità
per cancro
mammario**

tempo 

HIP study: metodi

Disegno

trial controllato e randomizzato

Sede

New York

Anno d'inizio

1963

Pazienti

62000 donne aderenti all'Health Insurance Plan (HIP)

Età

40-64 anni

Randomizzazione per

numero di registrazione HIP

Stratificazione per

età, numero di familiari,
professione

Assunti

partecipazione = 66%

riduzione mortalità = 20%

HIP study: metodi

Protocollo

- *gruppo di studio*

mammografia in 2 proiezioni
+ esame clinico,
ogni anno per 4 anni

- *gruppo di controllo*

servizi HIP standard
data del primo esame

Data d'ingresso

1963-66

Primo round

Adesione per round

65%, 80%, 74%, 69%

HIP study: risultati

AS Morrison. Screening in chronic disease

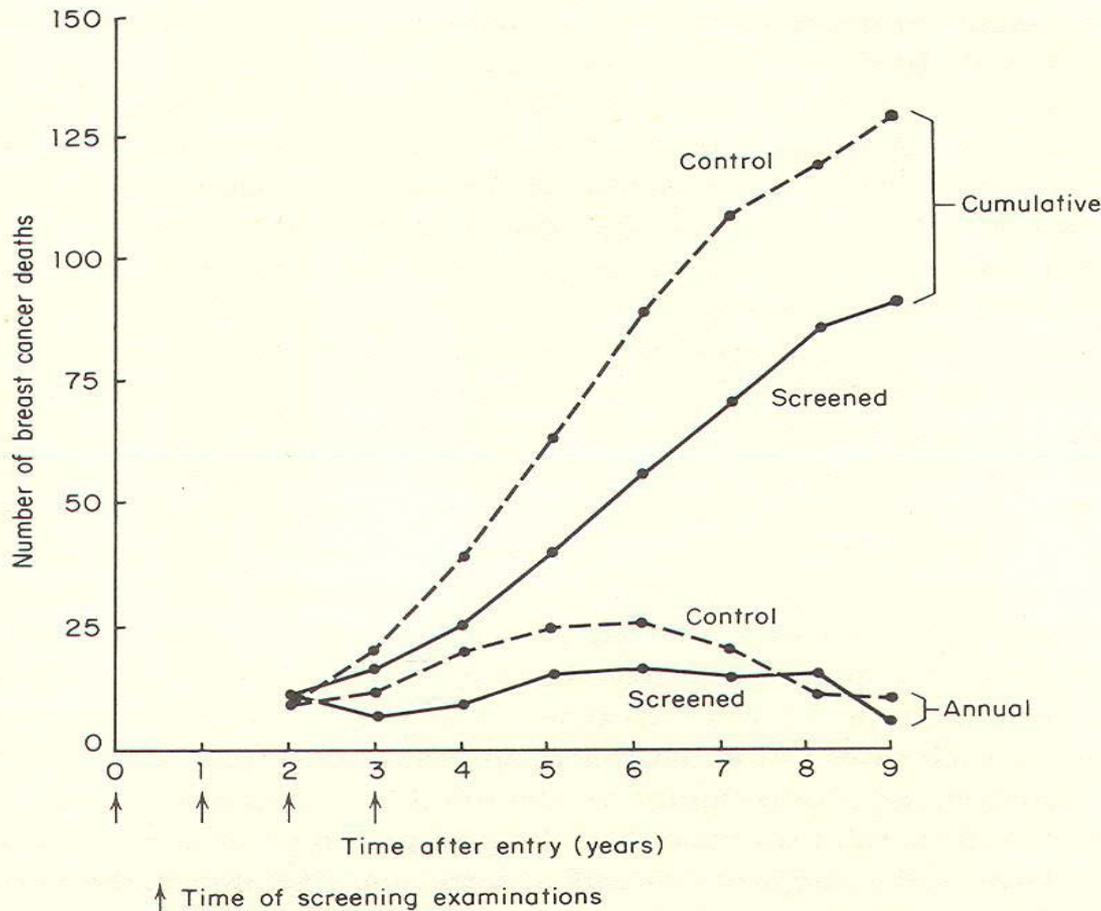
Oxford University Press, 1985

Numero annuo e numero cumulativo di decessi per cancro della mammella

Anno dall'ingresso	Numero annuo		Numero cumulativo		
	Controllo	Studio	Controllo	Studio	Differenza
1-2	8	11	8	11	3
3	12	6	20	17	-3
4	19	8	39	25	-14
5	24	15	63	40	-23
6	25	16	88	56	-32
7	20	14	108	70	-38
8	10	15	118	85	-33
9	10	6	128	91	-37

HIP study: risultati

AS Morrison. Screening in chronic disease
Oxford University Press, 1985



Numero annuo e numero
cumulativo di decessi
per cancro della
mammella

HIP study: risultati

Perché l'effetto sulla mortalità è tardivo?

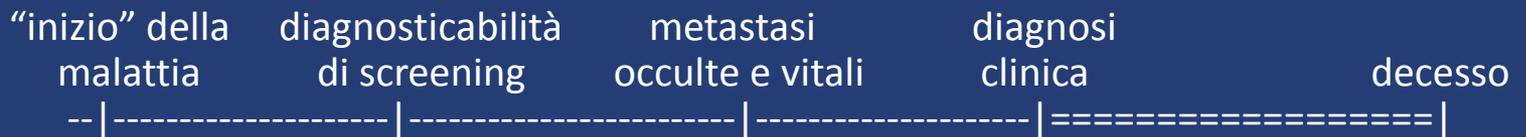
Questa latenza che cosa misura?

Immaginiamo due pazienti uguali, 0 e 1, la prima nel gruppo di controllo, la seconda nel gruppo di studio, che si ammalano di due cancri uguali

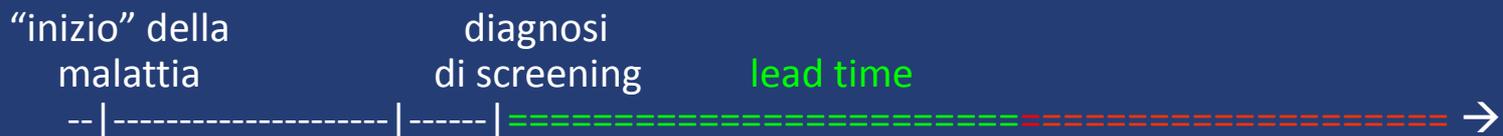
fase pre-clinica

fase clinica

0
(controllo)



1
(studio)



HIP study: risultati

Perché l'effetto sulla mortalità è tardivo?

Questa latenza che cosa misura?

Il fatto che il decesso della paziente ① sia stato prevenuto si manifesta nel momento in cui la paziente ②, che non ha beneficiato della diagnosi di screening, muore

E' lo stesso momento in cui anche la paziente ①, in assenza di screening sarebbe morta. Per lei, è il momento nel quale il lead time e la virtuale fase clinica della sua malattia terminano

La durata della latenza è funzione del grado di anticipazione diagnostica

HIP study: risultati per età

AS Morrison. Screening in chronic disease
Oxford University Press, 1985

Decessi per cancro della mammella in 9 anni di follow-up

Età (anni)		Controllo	Studio	Studio:Controllo
Età all'ingresso	40-49	48	39	0.81
	50-59	60	40	0.67
	60-64	20	12	0.60
Età al decesso	40-49	17	17	1.00
	50-59	67	40	0.60
	60+	44	34	0.77

- ➔ Si ipotizzò che il beneficio per le donne che avevano 40-49 anni all'ingresso fosse interamente dovuto ai round di screening che esse avevano ricevuto **dopo aver compiuto i 50 anni**

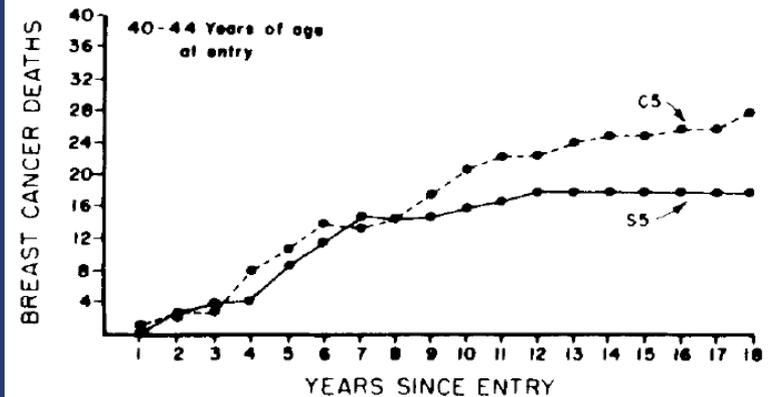
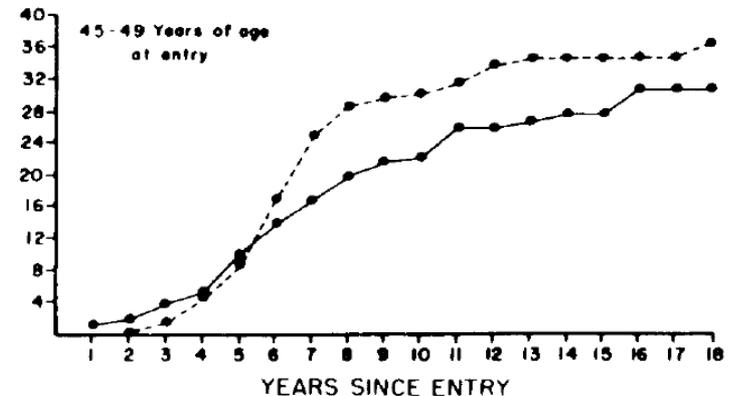
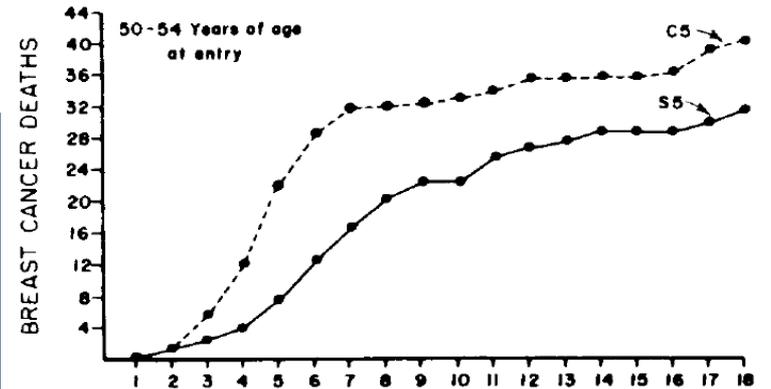
HIP study: risultati per età

S Shapiro.

Cancer 1989; 63: 1873-1880

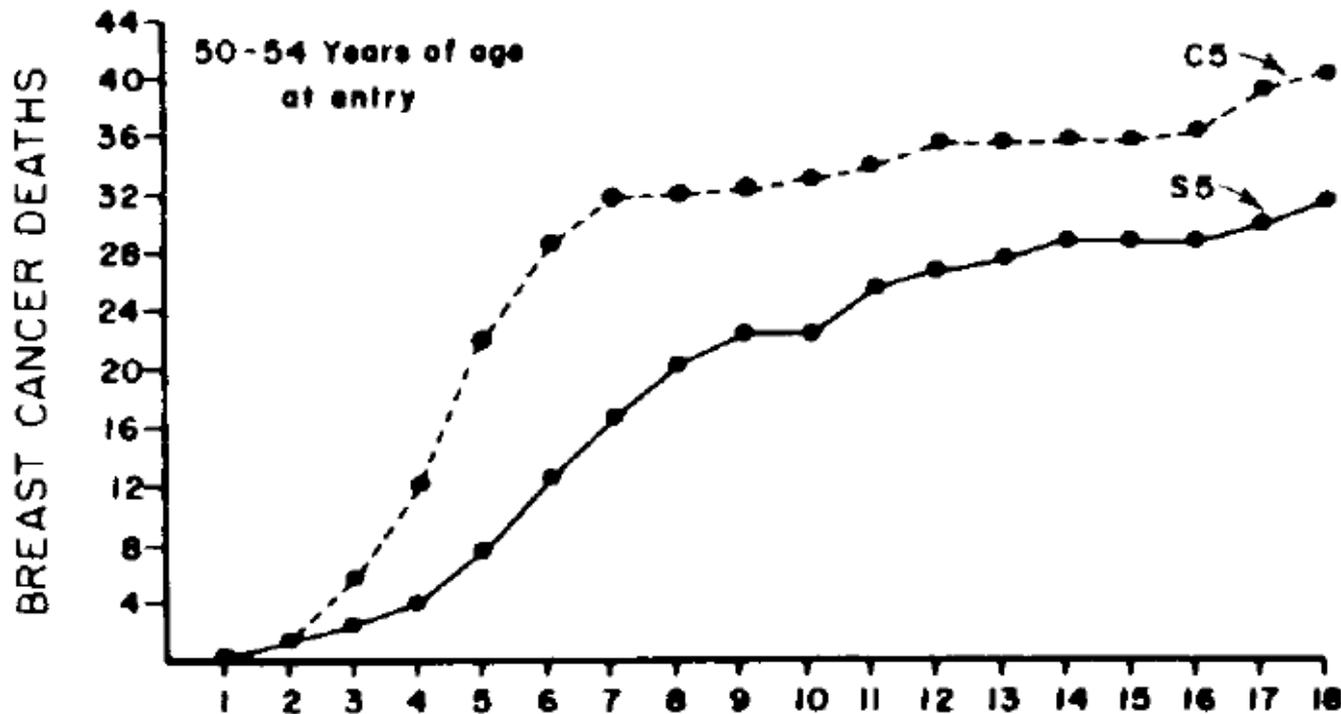
Numero cumulativo
di decessi per età
all'ingresso

●-----● controllo
●———● studio



HIP study: risultati per età

AS Morrison. Screening in chronic disease
Oxford University Press, 1985



Numero
cumulativo
di decessi
tra le donne
di 50-54 anni
all'ingresso

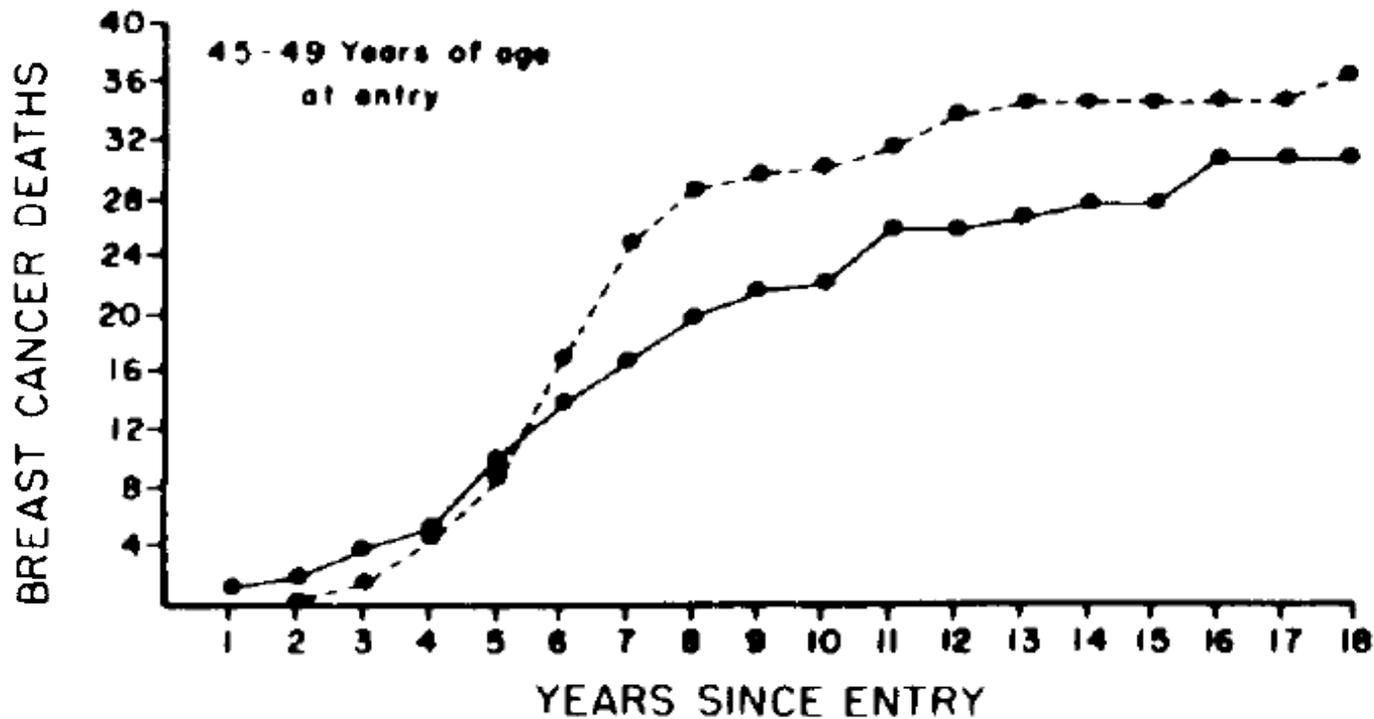
●-----●
controllo

●———●
studio

HIP study: risultati per età

S Shapiro.

Cancer 1989; 63: 1873-1880



Numero
cumulativo
di decessi
tra le donne
di 45-49 anni
all'ingresso

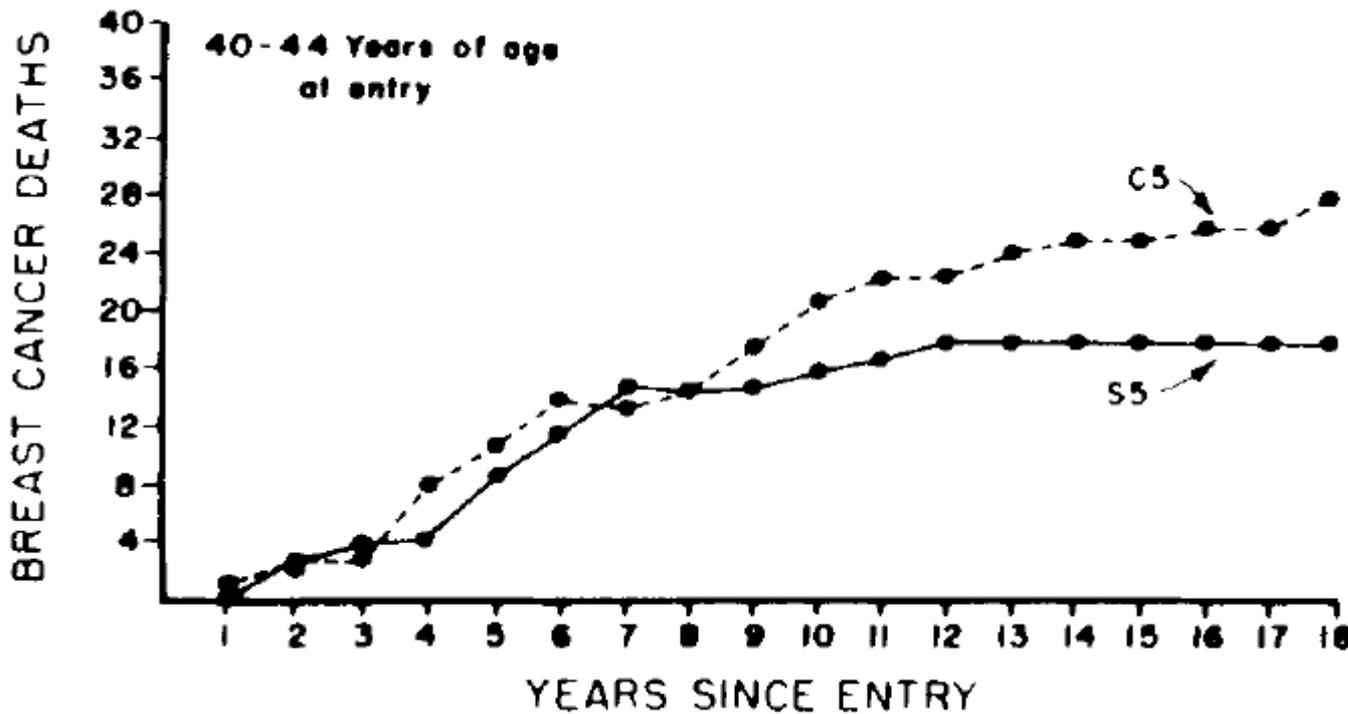
●-----●
controllo

●-----●
studio

HIP study: risultati per età

S Shapiro.

Cancer 1989; 63: 1873-1880



Numero
cumulativo
di decessi
tra le donne
di 40-44 anni
all'ingresso

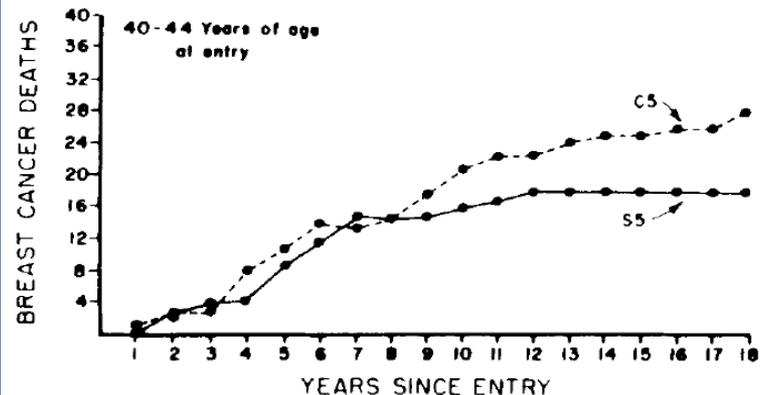
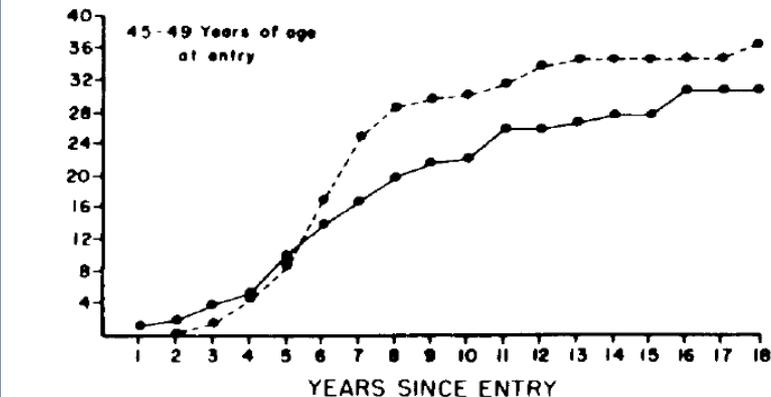
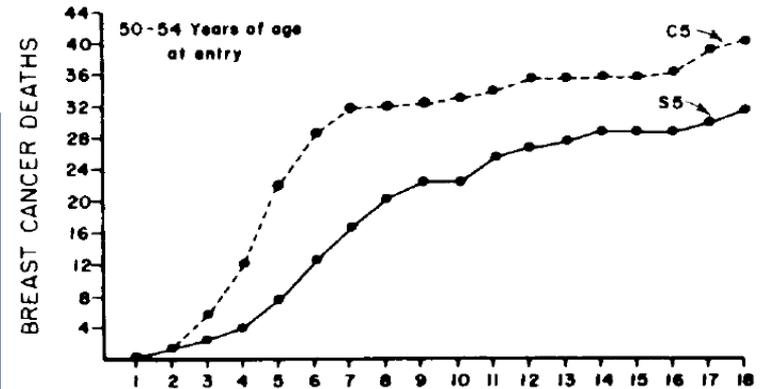
●-----●
controllo

●-----●
studio

HIP study: risultati per età

Che cosa succede al diminuire dell'età?

- Il *lead time* necessario per prevenire un decesso diventa più lungo
- Ovvero: il diametro al quale è necessario diagnosticare il cancro per prevenire il decesso diventa più piccolo
- La ragione è che, a parità di diametro, il cancro diventa più aggressivo
- Quindi, la soglia di diametro sotto la quale il cancro non è ancora entrato in progressione diventa più bassa



Anticipazione diagnostica e progressione

- I tumori screen-detectati sono piccoli e indolenti
- Se fossero lasciati alla loro storia naturale, diventerebbero biologicamente più aggressivi o solo più grandi?
- Se i tumori screen-detectati non progredissero ...



lo screening sarebbe inutile e privo di
razionale

Anticipazione diagnostica e progressione

- **Se, in generale, il cancro della mammella non progredisce durante la fase preclinica**
 - ↳ i cancri potenzialmente letali lo sarebbero fin dall'inizio della loro storia naturale
 - ↳ se identificati, essi sarebbero suscettibili di terapia sistemica indipendentemente dal loro diametro
 - ↳ un ritardo nella diagnosi clinica avrebbe scarso effetto sullo sviluppo di metastasi e sulla sopravvivenza

Anticipazione diagnostica e progressione

- Sono stati proprio i tumori screen-detectati a smentire questa visione della storia naturale del cancro della mammella
- Esistono sottogruppi di tumori screen-detectati che hanno una probabilità bassa o nulla di progredire, per esempio:
 - ✓ i tumori tubulari
 - ✓ i tumori mucinosi
- In generale, tuttavia, i tumori screen-detectati progrediscono
- Ovvero: molti tumori mammari diventano letali dopo essere diventati mammograficamente diagnosticabili

Tabar L et al.

Lancet 1992; 330: 412-414

Anticipazione diagnostica e progressione

SW Duffy et al.

Br J Cancer 1991; 64: 1133-1138

Table V Results of logistic regression of probability of grade 3 by age, county, tumour size and detection mode, with the effect of each factor adjusted for all others

<i>(a) Main effects</i>			
<i>Factor/category</i>	<i>Odds ratio</i>	<i>(95% CI)</i>	<i>Significance</i>
Size			$P < 0.0001$
1–9 mm	1.00	–	
10–14 mm	1.83	(1.13, 2.95)	
15–19 mm	3.76	(2.35, 5.99)	
20–29 mm	5.83	(3.67, 9.26)	
30–49 mm	9.56	(5.64, 16.20)	
50 + mm	9.33	(4.82, 18.05)	

- ➔ Il diametro è un proxy del **tempo** (della durata della fase preclinica)
- ➔ il grado peggiora con il tempo

Anticipazione diagnostica e progressione

L Bucci et al.

Br J Cancer 2005; 92: 156-161

Table 4 Risk of axillary lymph node metastases for SD cases vs clinical cases: estimate of the main effect of detection by screening according to tumour size category as obtained from model #3

Tumour size (mm)	Adjusted OR ^a	95% CI
2–7	0.05	0.01–0.39
8–12	0.36	0.23–0.56
13–17	0.40	0.28–0.58
18–22	0.95	0.64–1.40
23–27	0.59	0.33–1.04
≥28	0.61	0.35–1.07

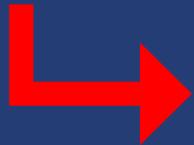
SD = screen detected; CI = confidence interval. ^aOR = odds ratio; based on model #3, OR was computed as $\exp(\beta_1)$ for the 2–7 mm size category, and $\exp(\beta_1 + \beta_j)$ (where $j = 2, \dots, 5$) for the subsequent categories.

- ➔ Il diametro è un proxy del **tempo** (della durata della fase preclinica)
- ➔ il rischio relativo di metastasi linfonodali cresce con il tempo

Anticipazione diagnostica e progressione

**Gli effetti dello screening sulla storia naturale
del cancro della mammella,
in particolare sulla progressione,
indicano che**

**la diagnosi precoce,
per essere efficace,
deve essere ... molto precoce**



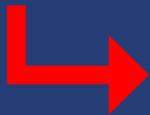
Anticipazione diagnostica e overdiagnosi

Teoricamente,
quanti tipi di tumori over-diagnosticati ci sono?

- 1) cancro *in situ* che non sarebbe mai diventato invasivo
- 2) cancro invasivo che non sarebbe mai uscito dalla fase preclinica
- 3) cancro *in situ* che non sarebbe diventato invasivo prima del decesso per
altra causa
- 4) cancro invasivo che non sarebbe uscito dalla fase preclinica prima del
decesso per altra causa
- 5) pseudo-cancro: falso cancro invasivo (falso-positivo istologico)

Anticipazione diagnostica e overdiagnosi

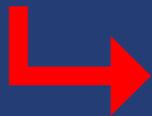
- 3) cancro *in situ* che non sarebbe diventato invasivo prima del decesso per altra causa
- 4) cancro invasivo che non sarebbe uscito dalla fase preclinica prima del decesso per altra causa
- 5) pseudo-cancro: falso cancro invasivo (falso-positivo istologico)



le valutazioni epidemiologiche ignorano il tipo 3,
e non fanno distinzioni tra i tipi 4 e 5

Anticipazione diagnostica e overdiagnosi

- 3) cancro *in situ* che non sarebbe diventato invasivo prima del decesso per altra causa
- 4) cancro invasivo che non sarebbe uscito dalla fase preclinica prima del decesso per altra causa
- 5) pseudo-cancro: falso cancro invasivo (falso-positivo istologico)

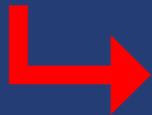


i tipi 3 e 4 sono il risultato di un “eccesso” di anticipazione diagnostica



Anticipazione diagnostica e overdiagnosi

- 3) cancro *in situ* che non sarebbe diventato invasivo prima del decesso per altra causa
- 4) cancro invasivo che non sarebbe uscito dalla fase preclinica prima del decesso per altra causa
- 5) pseudo-cancro: falso cancro invasivo (falso-positivo istologico)

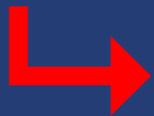


tipi 3 e 4: fattori

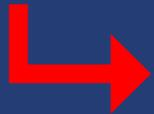
- attività proliferativa del tumore
- sensibilità mammografica
- aspettativa di vita
- età alla mammografia

Anticipazione diagnostica e overdiagnosi

- 3) cancro *in situ* che non sarebbe diventato invasivo prima del decesso per altra causa
- 4) cancro invasivo che non sarebbe uscito dalla fase preclinica prima del decesso per altra causa
- 5) pseudo-cancro: falso cancro invasivo (falso-positivo istologico)



tipo 5: è uno degli errori di screening meno indagati



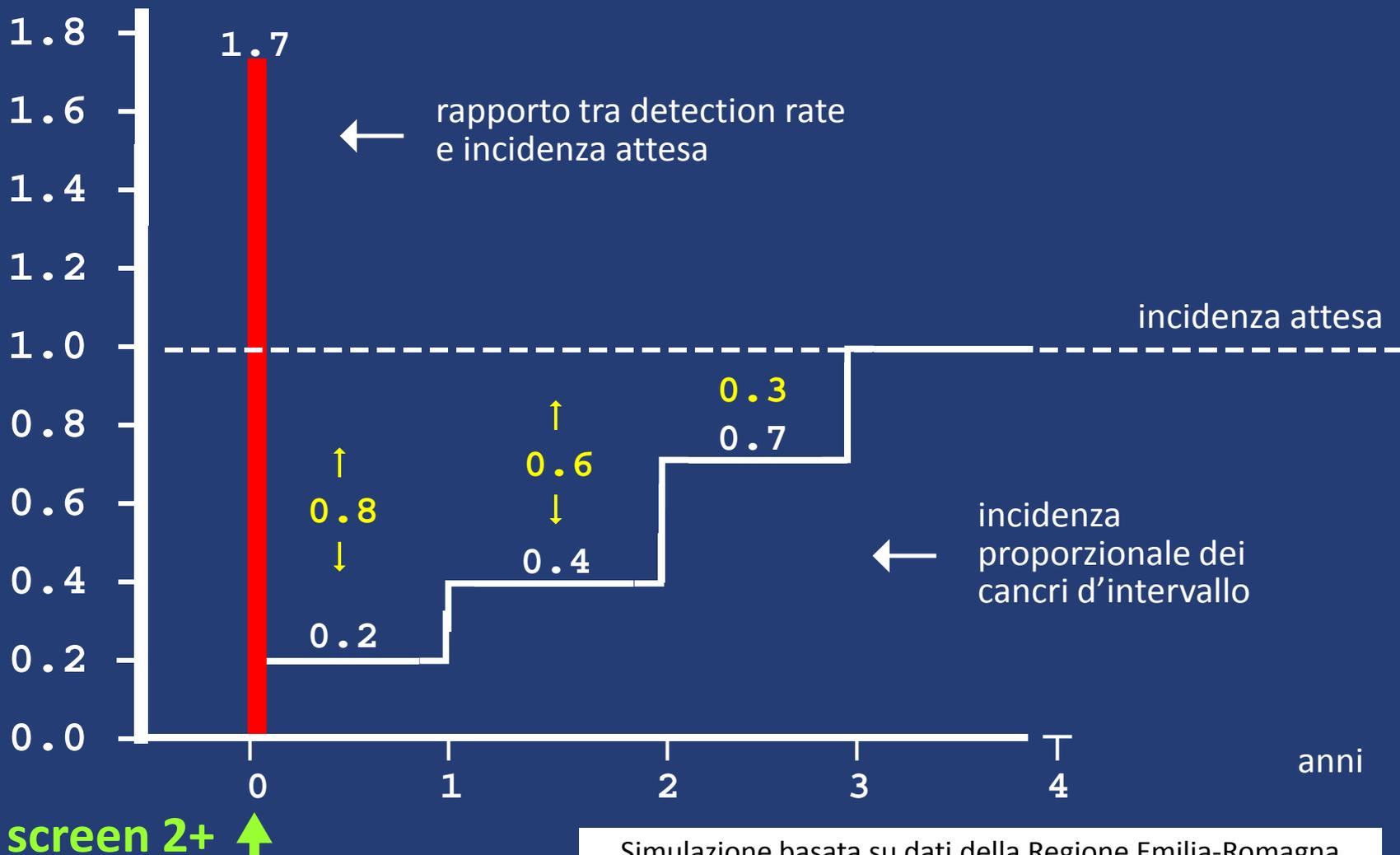
le lesioni mammografiche sono più suscettibili d'errore istologico delle lesioni palpabili?

La sensibilità mammografica

Una prospettiva temporale è necessaria per valutare

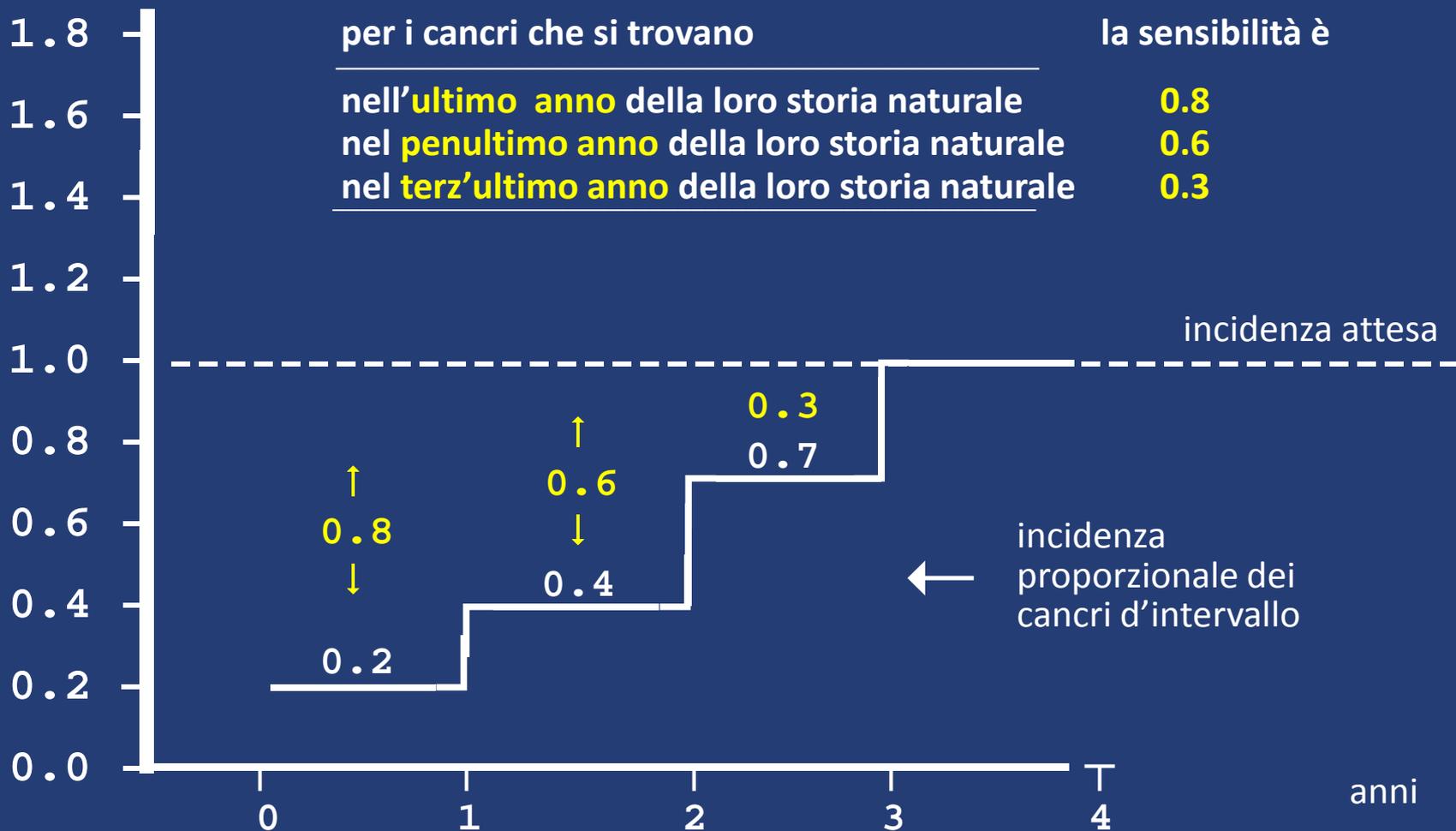
- i successi dello screening: la riduzione della mortalità
- gli effetti collaterali indesiderati: l'overdiagnosi
- gli insuccessi: i **cancri d'intervallo**

La sensibilità mammografica



Simulazione basata su dati della Regione Emilia-Romagna

La sensibilità mammografica



screen 2+ ↑

Simulazione basata su dati della Regione Emilia-Romagna

La sensibilità mammografica

- La sensibilità mammografica è un concetto “prospettico”
- La mammografia cerca il cancro ... nel futuro
- La sua sensibilità è specifica della distanza temporale che separa il giorno della mammografia dal giorno in cui si concluderebbe la storia naturale del cancro
- Questa distanza è **il lead time potenziale**
- La sensibilità mammografica è inversamente correlata con questa distanza