

Raccomandazioni di una conferenza di consenso italiana sull'opportunità di estendere lo screening mammografico organizzato alle donne di 40-49 e 70-74 anni di età

Recommendations of a national Italian Consensus Conference on the opportunity of extending screening service by mammography to 40-49 and 70-74 years of age women

Vito Distante,¹ Stefano Ciatto,² Alfonso Frigerio,³ Carlo Naldoni,⁴ Eugenio Paci,² Antonio Ponti,⁵ Marco Rosselli del Turco,² Marcello Vettorazzi,⁶ Marco Zappa²

¹ SOD Chirurgia generale II, AO universitaria, Careggi, Firenze

² Centro per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze

³ UO di radiologia, 2° Centro screening, OIRM S. Anna, Torino

⁴ Centro di prevenzione oncologica, AUSL, Ravenna

⁵ CPO Piemonte, Torino

⁶ Istituto oncologico veneto, Padova

Corrispondenza: Stefano Ciatto, UO diagnostica per immagini, Centro per lo studio e la prevenzione oncologica, Viale A. Volta 171, 50131 Firenze; tel. 055 50112275, fax 055 5001623; e-mail s.ciatto@cspo.it

Riassunto

Il Gruppo italiano per lo screening mammografico (GISMa) ha organizzato una conferenza di consenso nazionale, invitando un elevato numero di esperti nei vari campi relazionati allo screening, con lo scopo finale di produrre un documento di consenso che potesse divenire lo standard di riferimento per l'Italia. Il documento di consenso conclude che la copertura completa del territorio nazionale mediante programmi di screening organizzato per il carcinoma della mammella (età 50-69), colon-rettile e cervicale resta un obiettivo prioritario, prima che sia presa in considerazione l'estensione dello screening mammografico organizzato a

fascie di età inferiori e superiori. Ove siano disponibili le risorse necessarie, è raccomandata l'estensione dello screening mammografico fino ai 74 anni di età, almeno per coloro che hanno regolarmente partecipato allo screening fino ai 69 anni. Può essere presa in considerazione l'estensione dello screening organizzato alla fascia di età 40-49 a patto che siano disponibili le risorse necessarie, si adotti un intervallo di screening annuale, si fornisca alle donne una congrua informazione relativa ai pro e ai contro dello screening e si dia la priorità alla fascia di età 45-49.

(*Epidemiol Prev* 2007; 31(1): 15-22)

Parole chiave: carcinoma mammario, screening, mammografia.

Abstract

The Italian Mammography Screening Network (GISMa) held a national consensus conference in Bologna, May 25-26 2006. The large panel of participants included national experts in fields related to breast cancer and screening issues. The final aim was the production of a consensus statement which might become a standard reference for Italy.

The consensus document (<http://www.gisma.it>) states that full national coverage by organized screening for breast (age 50-69), cervical and colorectal cancer is a priority, before any extension of organized mammography screening to

younger or older age groups may be considered. If adequate resources are available, extension of organized screening for breast cancer until age 74 is recommended, at least for regular attenders until age 69. Extension of organized screening to women aged 40-49 may be considered at some conditions: a. that resources are available, b. that a 1-year interval is adopted, c. that proper information of the limitations of screening is given to participants and d. that priority is given to age 45-49.

(*Epidemiol Prev* 2007; 31(1): 15-22)

Key words: breast cancer, screening, mammography.

Introduzione

La questione dell'età ottimale per lo screening del carcinoma mammario è stata oggetto di dibattito negli ultimi venti anni. Quando il Ministero della salute italiano ha dato raccomandazione di organizzare lo screening mammografico su base nazionale,¹ l'opportunità di limitare l'invito alle donne di 50-69 anni è divenuta immediatamente oggetto di un fiero dibattito, tuttora in corso. Anche se era evidente che la mag-

gioranza dei promotori dell'estensione dello screening alle classi di età precedenti e successive era limitata da un punto di vista clinico e individuale e sembrava ignorare il problema del rapporto costo-beneficio, aspetto cruciale per iniziative preventive di popolazione, la questione dell'età ottimale per lo screening è divenuta popolare. Le critiche al Servizio sanitario nazionale sono in aumento, sostenute da chi afferma che le attuali linee guida escludono inopportuno, e in mo-

| |
|-------------------------------|
| 1 biologo |
| 10 epidemiologi |
| 2 funzionari governativi |
| 2 fisici medici |
| 2 oncologi medici |
| 2 rappresentanti dei pazienti |
| 4 patologi |
| 3 tecnici di radiologia |
| 10 radiologi |
| 1 radioterapista |
| 6 chirurghi |

Tabella 1. Qualifica dei 43 partecipanti alla conferenza.

Table 1. Professional category of 43 conference attendees.

| |
|-------------------|
| 14 Emilia Romagna |
| 4 Lazio |
| 6 Lombardia |
| 4 Piemonte |
| 12 Toscana |
| 1 Liguria |
| 1 Marche |
| 1 Veneto |

Tabella 2. Suddivisione dei 43 partecipanti alla conferenza per regione di provenienza.

Table 2. Distribution of 43 conference attendees by region of origin.

do non etico, dai benefici dello screening una parte sostanziale della popolazione. La necessità di un autorevole pronunciamento pubblico su questo tema, capace di porre fine a tante inutili e immotivate discussioni, è divenuta evidente nella comunità scientifica italiana.

Con questo proposito il Gruppo italiano per lo screening mammografico (GISMA) ha organizzato una conferenza di consenso nazionale, invitando un elevato numero di esperti nei vari campi relazionati allo screening, con lo scopo finale di produrre un documento di consenso che potesse divenire lo standard di riferimento per l'Italia. Il documento si intende rivolto sia a coloro che programmano lo screening organizzato, sia a coloro che prescrivono lo screening al di fuori di un programma organizzato: 43 esperti appartenenti a 9 diverse specialità (tabella 1) e 8 regioni (tabella 2) sono stati invitati alla conferenza, essendo stati selezionati con l'intento di rappresentare i punti di vista più autorevoli sull'argomento. Sono state incluse anche rappresentative dei governi regionali e dei pazienti.

E' stato fatto circolare tra i partecipanti alla conferenza un documento preliminare che descriveva il razionale delle attuali linee guida e l'evidenza alla base delle controversie esistenti. Il documento è stato discusso, modificato e ha costituito la base di discussione per la conferenza di consenso che si è tenuta a Bologna il 25.05.2006. La conferenza ha incluso ses-

sioni su: efficacia, diagnosi e trattamento, comunicazione dei rischi e benefici, costi, con relatori che hanno riassunto l'evidenza consolidata esistente sui diversi aspetti, e con una estesa discussione. Sulla base dei risultati della conferenza, un comitato estensore ha preparato un documento finale di consenso e lo ha diffuso (<http://www.gisma.it>). Questa pubblicazione ha lo scopo di presentare sia il documento preliminare che il documento finale di consenso.

Screening mammografico in donne di 40-49 anni Documento preliminare per la discussione nella conferenza di consenso

Nessuno dei trials clinici randomizzati finalizzati alla dimostrazione dell'efficacia dello screening è stato disegnato *ab initio* con il fine di garantire una sufficiente potenza statistica per la fascia di età 40-49 anni. Lo stesso vale anche per le fasce 50-59 e 60-69 prese separatamente, ma la maggiore prevalenza di malattia e mortalità età specifica hanno consentito di dimostrare una differenza significativa di mortalità nei due gruppi più anziani.² I risultati dei singoli trial per le donne di 40-49 sono molto variabili (range di OR: 0,55-1,14) e l'evidenza di una riduzione significativa della mortalità nel braccio di screening è stata ottenuta solo da due trial (tabella 3).

Negli ultimi 10 anni diverse metanalisi del trial esistenti sono state condotte con il fine di acquisire maggiore potenza statistica nella valutazione dell'efficacia dello screening. Le metanalisi differiscono per il numero di trial considerati e per la durata del follow-up. La riduzione di mortalità risultante è dell'ordine del 10-15% (tabella 4) e raggiunge la significatività solo in due metanalisi.

Mentre la questione pratica è se la diagnosi precoce in donne di 40-49 anni consenta una riduzione significativa di mortalità, il trial originale e le successive metanalisi forniscono prove solo relativamente alle donne di 40-49 anni all'«arruolamento», non necessariamente al momento della diagnosi. Di fatto il 60-70% dei carcinomi identificati dallo screening viene diagnosticato in donne dopo il compimento dei 50 anni. De Koning e colleghi¹³ hanno stimato che fino al 70% della riduzione di mortalità osservata è attribuibile alla dia-

Tabella 3. Mortalità da carcinoma mammario nel braccio di screening rispetto a quello di controllo (odds ratio = OR; intervallo di confidenza al 95% = IC) in trial clinici randomizzati che includevano donne di 40-49 anni all'arruolamento.

Table 3. Breast cancer mortality in screening as compared to control arm (odds ratio = OR; 95% confidence interval = IC) in randomized clinical trials including women aged 40-49 years at entry.

| Studio | Screening | Control | OR | IC | |
|--------------------|-----------|---------|------|------|-----------|
| HIP, 63-66 | 12 | 40-59 | 18 | 0,77 | 0,53-1,11 |
| Ostergotland 78-81 | 24 | 38-49 | 17 | 1,05 | 0,64-1,71 |
| Kopparberg, 76-78 | 24 | 40-49 | 17 | 0,76 | 0,42-1,40 |
| Malmö I 76-78 | 18-24 | 45-49 | 19 | 0,74 | 0,44-1,25 |
| Malmö II, 78-90 | 18-24 | 43-49 | 12,7 | 0,64 | 0,45-0,89 |
| Gothenburg, 82-84 | 18 | 39-49 | 18 | 0,58 | 0,35-0,96 |
| Stockholm, 81-83 | 28 | 39-49 | 15 | 1,52 | 0,80-2,88 |
| Edinburgh, 78-81 | 24 | 45-49 | 14 | 0,83 | 0,54-1,27 |
| NBSS I, 80-85 | 12 | 40-49 | 12 | 0,97 | 0,74-1,27 |

Modificato da Moss, 2004⁹

gnosi precoce di carcinoma diagnosticati in donne di 40-49 anni all'arruolamento ma di 50 e più anni alla diagnosi. E' evidente che i dati dei trial clinici e delle metanalisi non sono molto affidabili nel predire la reale efficacia dello screening somministrato a 40-49 anni di età.

Un'analisi dei dati basata sull'età alla diagnosi piuttosto che all'età all'arruolamento sarebbe esposta a *lead time bias*. Censurare i carcinomi diagnosticati dopo il compimento del cinquantesimo anno censurerebbe di fatto più decessi nel braccio di controllo, rispetto al braccio di screening, perché in quest'ultimo l'anticipazione diagnostica dello screening anticipa anche l'età alla diagnosi. L'aggiustamento in base al *lead time* (che in questa fascia di età è stato stimato attorno ai 18 mesi, in base al rapporto tra tasso diagnostico di carcinomi allo screening prevalente e incidenza attesa) potrebbe essere adottato per la valutazione, ma una simile analisi non è stata adottata comunemente negli studi pubblicati.

Complessivamente, al momento non è disponibile un'evidenza diretta della riduzione di mortalità a seguito di screening che ottenga anticipazione diagnostica in donne di età inferiore ai 50 anni. I benefici dello screening possono solo essere derivati dall'evidenza riguardo alle donne di 40-49 anni all'arruolamento, l'affidabilità di tale assunzione è stata oggetto di forti critiche e suscita notevoli perplessità.

Anche assumendo una riduzione di mortalità del 10-15% come reale, l'opportunità dello screening dipende anche da un'analisi del rapporto costo-efficacia. In effetti i costi economici e individuali risultano molto più elevati, rispetto alle donne di 50-69 anni di età, in quanto:

- la bassa prevalenza età specifica di malattia implica costi superiori per carcinoma diagnosticato;
- il tasso di richiamo ad approfondimento più elevato implica costi superiori per soggetto esaminato. Il maggior tasso di richiamo in donne più giovani è prevalentemente motivato dalla maggiore densità radiologica del seno: essendo noto che una maggiore densità si associa a una minore sensibilità della mammografia, i radiologi tendono a essere meno sicuri, e quindi meno specifici, in questi casi. Inoltre, la densità del parenchima può effettivamente mascherare i contorni di masse benigne e generare un genuino sospetto;¹⁴

■ è verosimile che l'approfondimento diagnostico sia più aggressivo, in quanto le limitazioni conseguenti alla densità radiologica del seno si estendono anche alla mammografia clinica, e questo può generare un maggior ricorso a procedure diagnostiche invasive, compresa la biopsia chirurgica, con un ulteriore aumento dei costi.

I benefici dello screening dipendono strettamente dalla sua sensibilità, e una minore sensibilità della mammografia nelle quarantenni rispetto alle classi di età superiori è ben nota. Una sensibilità minore non è tanto evidente per i tassi diagnostici inferiori, che in buona parte dipendono dalla diversa prevalenza età specifica di malattia, quanto dal rapporto tra tassi diagnostici e l'incidenza attesa in assenza di screening (la sti-

ma dell'incidenza attesa nei trial classici è particolarmente affidabile perché poco influenzata dallo screening opportunistico). Un ultimo argomento in favore di una minore sensibilità della mammografia nelle donne di 40-49 anni deriva dall'analisi del tasso proporzionale di carcinomi d'intervallo (il metodo più affidabile per la valutazione della sensibilità) che mostra un tasso di carcinomi d'intervallo decisamente maggiore rispetto alle donne di 50 anni e oltre (vedi tabella 5).¹⁵

I promotori dell'estensione dello screening organizzato alle donne di 40-49 anni spesso sostengono che i trial classici impiegavano una mammografia di bassa qualità, decisamente meno sensibile rispetto agli standard attuali, e un intervallo di screening inadeguato (per la minore anticipazione diagnostica attesa, lo screening dovrebbe essere annuale). Entrambe le considerazioni sono giuste, almeno in teoria, anche se non è vero che una maggiore sensibilità o la modifica della condizione di

| Autore | Età (anni) | OR | IC 95% |
|--|------------|------|-----------|
| Smart, 1995 ⁴ | 10,4 | 0,84 | 0,69-1,02 |
| Kerlikowske, 1995 ⁵ | 7-9 | 0,92 | 0,75-1,13 |
| Glasziou, 1995 ⁶ | 7-9 | 0,95 | 0,77-1,18 |
| Tabar, 1996 ⁷ | | 0,85 | 0,71-1,01 |
| Kerlikowske, 1997 ⁸ | 10-12 | 0,84 | 0,71-0,99 |
| Glasziou, 1997 ⁹ | 10-12 | 0,85 | 0,71-1,01 |
| Hendrick, 1997 ¹⁰ | 12,7 | 0,82 | 0,71-0,95 |
| Olsen & Gotzsche, 2001 ¹¹ (2 trial) | 13 | 1,03 | 0,77-1,38 |
| Nystrom, 2002 ² (5 trial svedesi) | 15,8 | 0,80 | 0,63-1,01 |
| Humphrey, 2002 ¹² | 14 | 0,85 | 0,73-0,99 |

Tabella 4. Mortalità da carcinoma mammario nel braccio di screening rispetto a quello di controllo (odds ratio = OR; intervallo di confidenza al 95% = IC) in metanalisi dei trial clinici randomizzati che includevano donne di 40-49 anni all'arruolamento.

Table 4. Breast cancer mortality in screening as compared to control arm (odds ratio = OR; 95% confidence interval = IC) in meta-analyses of randomized clinical trials including women aged 40-49 years at entry.

| Località | Età (anni) | OR | IC 95% |
|---------------|------------|------|--------|
| Firenze | 40-49 | 0,24 | 0,41 |
| | 50-59 | 0,17 | 0,45 |
| | 60-69 | 0,09 | 0,17 |
| Trial svedesi | 40-49 | 0,37 | 0,67 |
| | 50-59 | 0,11 | 0,29 |
| | 60-69 | 0,14 | 0,28 |

Modificato da Paci et al.¹⁵

Tabella 5. Rapporto tra tasso osservato di carcinoma d'intervallo rispetto a tasso di incidenza atteso in assenza di screening: evidenze dal programma di screening di Firenze e dai trial svedesi, per classi di età e anno di intervallo.

Table 5. Ratio of observed interval cancer rate as compared to expected incidence rate in absence of screening: evidence from the Florence programme and from Swedish trials, by age and year of interval.

un cancro da «di intervallo» a «diagnostico dallo screening», si traduca necessariamente in una maggiore efficacia.

L'assunzione che lo screening mammografico moderno sia più efficace non sembra confermata dai risultati preliminari di un trial randomizzato inglese¹⁶ che impiega una mammografia moderna annuale in quarantenni (questa volta sia all'arruolamento che alla diagnosi). La riduzione di mortalità ascrivibile allo screening, stimata in base alla proiezione di sopravvivenza basata sullo stadio (indice di Nottingham, o dei trial svedesi), è del 10-15% (al limite della significatività statistica, IC 95% = -22 +1%), cioè sostanzialmente la stessa osservata nei trial classici e stimata nelle metanalisi.

Una minore sensibilità della mammografia nelle donne di 40-49 anni dipende verosimilmente più dall'effetto mascherante della densità radiologica del seno¹⁷ che da una maggiore aggressività e velocità di crescita del carcinoma mammario in questa età. È vero che il tempo di soggiorno del carcinoma mammario nelle quarantenni è più breve, ma esso dipende non solo dalla velocità di crescita ma anche dalla sensibilità del test di screening. Inoltre, con l'eccezione delle donne di età inferiore a 30 anni, dalle varie serie cliniche che analizzano la sopravvivenza non risulta che l'aggressività del carcinoma mammario sia maggiore, a parità di stadio, nelle donne giovani.

Niente si può dire al momento su possibili futuri benefici dell'associazione dell'ecografia alla mammografia come test di screening nei seni densi (questo approccio è attualmente in corso di studio dai trial controllati RIBES, I, e ACRIN, US) che viene da molti proposta come una possibile opzione per le donne di 40-49 anni, che certamente presentano una elevata frequenza di seni densi.

Basandosi sulla evidenza disponibile, possiamo riassumere:

- l'efficacia dello screening nel ridurre la mortalità attraverso la diagnosi precoce del carcinoma mammario in donne di 40-49 anni «alla diagnosi» non può essere desunta direttamente dai trial esistenti;

- l'efficacia dello screening può essere desunta indirettamente da quella osservata in donne di 40-49 anni «all'arruolamento», con il notevole limite (e quindi incertezza) derivante dal fatto che la maggioranza dei carcinoma mammari nei trial in oggetto è di fatto diagnosticata oltre i 50 anni di età;

- anche assumendo che l'efficacia dello screening nelle donne di 40-49 alla diagnosi sia la stessa che nelle donne di 40-49 anni all'arruolamento, essa è dell'ordine del 10-15%;

- non c'è prova che confermi l'opinione che la mammografia moderna, sia pure con prestazioni migliori che nei trial classici, consenta una maggiore efficacia dello screening.

La scelta di estendere lo screening organizzato alle donne di 40-49 anni è anche strettamente legata a considerazioni di rapporto costo-beneficio. Sono state fatte molte di queste stime, spesso divergenti per la metodologia impiegata, o per gli scenari considerati. Indubbiamente la maggiore aspettativa di vita delle 40-49enni rispetto alle 50-69enni implica un mag-

gior numero di anni di vita salvati. Ciononostante le stime del costo per anno di vita salvato nelle donne di 40-49 anni (sempre all'arruolamento, non alla diagnosi) risultano sostanzialmente più elevate (da 4 a 10 volte) rispetto alle donne di 50-69 anni (vedi tabella 6).

I costi sostanzialmente più elevati rendono problematica l'estensione dello screening alle donne di 40-49 anni, particolarmente in quei paesi, come l'Italia, che non sono ancora riusciti a garantire una completa copertura del territorio nazionale da parte dello screening organizzato biennale delle donne di 50-69 anni, e questo soprattutto per la mancanza di risorse. L'estensione dello screening alle donne di 40-49 anni dovrebbe per lo meno essere rimandata fino a quando non sia realizzata la completa copertura di screening per le donne di età superiore.

Il carico di lavoro (test di screening e approfondimenti diagnostici) cui il Servizio sanitario nazionale dovrebbe far fronte nell'ipotesi di estendere lo screening alle 40-49enni è un altro problema determinante. La tabella 7 mostra una stima del carico di lavoro addizionale conseguente all'estensione dello screening alle 40-49enni o alle 70-74enni. I dati sono relativi alla Regione Emilia-Romagna e possono essere grossolanamente rappresentativi dello scenario nazionale. È evidente che l'estensione alle 40-49enni (con intervallo annuale) implica un maggiore aumento del carico di lavoro (+133% per i test di screening, +214% per gli approfondimenti diagnostici) rispetto all'attuale programma di screening (50-69enni). I corrispondenti valori di carico di lavoro nell'ipotesi di estensione alle 70-74enni (con intervallo biennale) sono +19% quanto a screening e +16% quanto a approfondimenti diagnostici.

Tuttavia non possiamo ignorare che esiste una qualche evidenza che lo screening può ottenere una limitata riduzione della mortalità nelle donne di 40-49 anni. Pertanto, offrire la mammografia periodica su base individuale a una donna in questa fascia di età, dopo averla informata accuratamente dei pro e contro della metodologia, può essere una scelta accettabile nella corrente pratica clinica. Fornire una completa informazione per aiutare la decisione individuale è l'opzione ottimale, quale viene raccomandata dal National Institute of Health e dalla Canadian Task Force on Preventive

| fascia di età (all'arruolamento) | 50-69 | 40-49 |
|----------------------------------|--------|---------|
| Salzmann, 1997 ¹⁸ | 21.400 | 105.000 |
| De Koning, 1991 ¹⁸ | 3.825 | 35.000 |

Tabella 6. Stime costo-efficacia dello screening in due diversi scenari (US e Europa) per classe di età.

Table 6. Cost-efficacy estimates of screening in two different scenarios (US and Europe), by age.

| Indicatore | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 | Totale |
|---|---------|---------|---------|--------|---------|
| soggetti da invitare | 161.947 | 143.585 | 267.853 | 61.457 | 634.842 |
| partecipazione su 100 invitati (stima) | 70% | 70% | 60% | 50% | - |
| soggetti esaminati | 113.363 | 100.509 | 160.712 | 30.728 | 405.312 |
| aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni | + 70% | + 62% | - | + 19% | - |
| 50-59enni | | | | | |
| approfondimenti su 100 esaminati (stima) | 12% | 10% | 7% | 6% | - |
| soggetti approfonditi | 13.603 | 10.051 | 11.250 | 1.844 | 36.748 |
| aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni | + 121% | + 89% | - | + 16% | - |
| 60-69enni | | | | | |
| approfondimenti su 100 esaminati (stima) | 9% | 7% | 5% | 4% | - |
| soggetti approfonditi | 10.203 | 7.035 | 8.036 | 1.289 | 26.503 |
| aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni | + 127% | + 87% | - | + 15% | - |

Tabella 7. Carico di lavoro annuale nell'ipotesi di estensione a fasce di età diverse da quelle a cui viene attualmente offerto lo screening (50-69enni). Basato sui dati di popolazione della regione Emilia Romagna, Gennaio 2005.

Table 7. Yearly workload expected by extending screening to different age groups as compared to current practice (age 50-69). Data are based on January 2005 data on the resident population in Emilia Romagna region.

Health Care.²⁰ Un'attenta informazione è un dovere, considerando che le donne tendono a sovrastimare di gran lunga sia il loro rischio di morire per carcinoma mammario entro 10 anni (sovrastima di circa 20 volte), sia i benefici dello screening (circa 6 volte).²¹ Il rischio di carcinoma mammario radioindotto da ripetute esposizione mammografiche resta irrilevante rispetto al beneficio atteso.²²

Documento di consenso

L'analisi degli studi disponibili orienta per una riduzione di mortalità causa specifica consentita dallo screening mammografico offerto alle donne di 40-49 anni dell'ordine del 10-15%. Ciò si traduce in un impatto in termini di vite salvate dell'ordine di 1-2 ogni 10.000 donne esaminate rispetto a 4-5 nelle donne oltre i 50 anni. Le stime di costo per anno di vita salvata indicano anch'esse valori di 2-3 volte superiori.

La documentata minore efficacia (e conseguentemente del rapporto costo/efficacia) della mammografia in questa fascia di età è da attribuirsi alla minore incidenza della malattia e ai limiti intrinseci del test, determinati dalla maggiore densità radiologica del seno. Ciò è documentato da un più elevato tasso di carcinomi di intervallo.

Va però notato che la limitatezza dei risultati fin qui documentata potrebbe essere in parte attribuibile al disegno di alcuni studi impostati su intervalli eccessivi rispetto alla stima della durata della fase preclinica diagnosticabile come, d'altra parte, l'analisi basata sull'età «all'entrata» nello studio e non «alla diagnosi» potrebbe determinare una sovrastima dell'effetto attribuito in alcuni studi allo screening delle donne 40-49.

La possibilità di utilizzare modelli per l'identificazione di sottogruppi a maggior rischio per ottimizzare il rapporto costo/efficacia dello screening mammografico in questa fascia di età, rappresenta un importante campo di studio. I modelli attualmente disponibili però (per esempio il modello di Gail)²³ risultano difficilmente applicabili e comunque sele-

zionerebbero una proporzione piuttosto piccola dei canceri incidenti in questa fascia di età.

I dati disponibili al riguardo della performance diagnostica, da una parte evidenziano un tasso di richiamo e un rapporto benigni/maligni del test di screening che appare sostanzialmente comparabile con quella ottenibile nelle fasce di età superiori, dall'altra evidenziano un valore predittivo positivo inferiore a causa della minore incidenza e minore anticipazione diagnostica documentata da un più basso rapporto tra i casi identificati allo screening e i casi attesi in assenza di screening. La possibilità di migliorare la sensibilità del test con nuove tecnologie (per esempio, la mammografia digitale e la diagnosi assistita da computer - CAD), o test aggiuntivi (ecografia, risonanza magnetica, eccetera) necessita di ulteriori conferme, in termini di efficacia e fattibilità, tramite adeguati studi controllati.

Il rischio radiologico, seppure stimato mediante modelli cautelativi, resta uno dei fattori da tenere in considerazione, in particolare nelle fasce di età più giovanili, anche se non sembra determinare una controindicazione all'esecuzione di controlli mammografici in questa fascia di età, se le apparecchiature mammografiche e le attrezzature collegate sono adeguatamente controllate e rispondono agli standard tecnici e di controllo di qualità previsti a livello internazionale.

Per quanto riguarda il trattamento delle lesioni tumorali riscontrate, anche in questa età emerge la necessità di meglio studiare quale sia il trattamento più adeguato in particolare nelle lesioni iniziali (per esempio, ADH, LCIS, DCIS e T1a e b) ai fini di evitare gli effetti negativi di una possibile sovra-diagnosi e di un sovratrattamento.

Raccomandazioni

Resta prioritaria l'estensione e il consolidamento sul piano organizzativo, quantitativo e qualitativo del programma di screening nelle donne oltre i 50 anni e l'adempimento delle

| | | | | | |
|----|------|------|------|------|------|
| 50 | 20,5 | 21,5 | 36,5 | 41,5 | 45,5 |
| 60 | 16,5 | 17,5 | 26,5 | 31,5 | 35,5 |
| 65 | 12,5 | 12,5 | 21,5 | 26,5 | 30,5 |
| 70 | 8,5 | 11,5 | 17,5 | 22,5 | 26,5 |
| 75 | 3,5 | 8,5 | 12,5 | 17,5 | 21,5 |

Tabella 8. Aspettativa di vita per età (distribuzione percentile). Dati ISTAT, 2004.

Table 8. Life expectancy by age (percentile distribution). Italian Institute of Statistics (ISTAT), 2004.

| | | | |
|----|---------|----------|----------------|
| 75 | 463-450 | 468-560 | +9.406-14.633 |
| 79 | 480-475 | 517-703 | +12.205-25.142 |
| 85 | 494-492 | 570-909 | +17.165-49.273 |
| 89 | 494-496 | 586-1024 | +18.656-69.392 |

Tabella 9. Anni di vita guadagnati, anni di vita passati durante il lead time, e eccesso di incidenza (sovradignosi) attesi per l'estensione dello screening biennale fino a 90 anni, rispetto a un limite di età superiore di 69 anni.²⁶ Simulazione sulla base del programma di screening olandese.

Table 9. Years of life gained, years of life spent during lead time, and excess incidence (overdiagnosis) expected with extending biennial screening to age 90, with respect to an upper age limit of 69 years.²⁶ Simulation on the basis of the Dutch screening programme.

raccomandazioni previste dalla L 138/04 e dal Piano nazionale sulla prevenzione 2005/07 relativa alla implementazione anche dei programmi di screening per il tumore della cervice e del colon-retto, su tutto il territorio nazionale.

Devono essere adottate iniziative per governare la domanda spontanea nella fascia di età considerata, che diano garanzie sulle modalità di accesso, l'integrazione e l'ottimizzazione dei percorsi e sul costante monitoraggio degli esiti e sul controllo di qualità degli interventi diagnostico-terapeutici. Il pieno coinvolgimento e utilizzo delle unità operative di screening o di senologia specialistica è indispensabile in quanto incoraggia l'utilizzo degli stessi percorsi, consente di lavorare sull'appropriatezza dei criteri e delle modalità di accesso, in un ambito di collaborazione con i medici di medicina generale. Devono essere predisposti protocolli diagnostico-terapeutici condivisi e identificati indicatori e standard di riferimento atti a verificare la valutazione di questa attività, secondo metodologie già sperimentate per i programmi di screening nelle donne di 50-69 anni.

Si ribadisce l'importanza che i programmi di screening, in quanto posseggono già le competenze e le strutture necessarie, siano messi in condizione di farsi carico della richiesta spontanea al fine di ottimizzare e qualificare i percorsi diagnostici e l'indirizzo terapeutico conseguente.

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

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

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

Screening mammografico in donne di 70-74 anni

Documento preliminare per la discussione nella conferenza di consenso

Le considerazioni sull'evidenza esistente nei trial randomizzati sono simili a quelle fatte per le 40-49enni. Nessuno dei trial era specificamente disegnato per accertare l'efficacia dello screening dai 70 anni in poi. Solo i trial svedesi includono donne oltre i 70 anni,² ma il limitato campione di popolazione non consente di evidenziare differenze significative (OR=1,12; IC 95% 0,73-1,72). Uno studio caso-controllo²⁴ suggerisce una importante riduzione di mortalità nelle 70-74enni (OR=0,45; IC 95% 0,20-10,2) ma non nelle 75-79enni (OR=1,05; IC 95% 0,27-4,14).

L'estensione dello screening alle 70-74enni può essere consigliata in quanto:

- la sensibilità attesa è la stessa, se non superiore, a quella ottenuta nelle 50-69enni (seno meno denso);
- la specificità attesa è la stessa, se non superiore, per la bassa prevalenza di lesioni benigne che possono creare problemi di diagnosi differenziale con il cancro, e per il minore effetto mascherante da seno denso;
- le condizioni precedenti implicano un maggior valore predittivo positivo dello screening, e un minor costo per cancro diagnosticato.

Ma devono essere tenuti presenti anche aspetti negativi, quali:

- la partecipazione allo screening tende a diminuire con l'aumentare dell'età,
- l'aspettativa di vita (vedi tabella 8) è minore che nelle donne più giovani,²⁵ e le cause competitive di mortalità possono interferire con il beneficio dello screening, in quanto la riduzione

| Scenario | Costo (€) | Beneficio (QALY) | Beneficio (US\$) |
|--|----------------|------------------|-----------------------|
| A: screening fino al 69 anni | - | - | - |
| B: screening fino a 79 anni se nel 2°-4° quartile di densità ossea | (B vs A) + 9,4 | (B vs A) + 2,1 | (B vs A) US\$ 66.773 |
| C: screening fino a 79 anni (tutti i soggetti) | (C vs B) + 1,4 | (C vs B) + 0,3 | (C vs B) US\$ 117.689 |

Tabella 10. Impatto della densitometria ossea nella selezione dei soggetti allo screening oltre i 70 anni di età.²⁷ Simulazione in una coorte di 10.000 soggetti.

Table 10. Impact of bone densitometry in selecting subject to screening beyond age 70.²⁷ Simulation on a 10,000 subjects cohort.

ne della mortalità per carcinoma mammario, nelle 50-69enni, tende a manifestarsi 6-7 anni dopo l'inizio dello screening.

■ per la limitata aspettativa di vita e per le cause competitive di mortalità, il rischio di sovradiagnosi e di sovratrattamento è sostanzialmente più elevato che nelle donne più giovani (vedi tabella 9).²⁶

La decisione di estendere lo screening organizzato oltre i 70 anni dipende essenzialmente dalla disponibilità locale di risorse e dall'aspettativa di vita. L'aspettativa di vita individuale potrebbe essere meglio prevista dal medico di famiglia, che conosce bene lo stato generale di salute del soggetto, e che potrebbe così regolare l'accesso allo screening opportunistico. La densitometria ossea, che può predire il rischio di frattura ossea su base osteoporotica, frequente causa di morte in donne anziane, potrebbe altrettanto essere usata come indicatore di aspettativa di vita (vedi tabella 10).²⁷

L'analisi costo-efficacia può suggerire priorità di scelta rispetto a quale estensione dello screening privilegiare: il costo (per QALY) dell'estensione dello screening fino a 79 anni è stato stimato tra 8.000 e 27.000\$, rispetto a 24.000-65.000\$ per l'estensione alle 40-49enni.²⁸

Possiamo così riassumere:

- non esiste evidenza da studi controllati dell'efficacia dello screening oltre i 70 anni;
- è ragionevole aspettarsi che lo screening delle ultra 70enni abbia la stessa (o migliore) accuratezza diagnostica rispetto alle 50-69enni. Non c'è motivo per non ritenere che questo si traduca nella stessa efficacia dello screening, se non per la possibile interferenza della minore aspettativa di vita dovuta a cause di mortalità competitive;
- l'analisi costo-efficacia suggerisce che estendere lo screening alle 70-74enni possa essere conveniente, assai più che l'estensione alle 75-79enni, e più che l'estensione alle 40-49enni;
- la scelta di estendere lo screening alle 70-74enni dipende dalle risorse locali e dalle stime locali di aspettativa di vita, su base di popolazione e individuale. Una stima di quest'ultima compete al medico di famiglia, al corrente dello stato complessivo di salute della donna.

Documento di consenso

I pochi dati presenti in letteratura non consentono di avere sufficienti prove scientifiche in merito, ma le caratteristiche delle donne nella fascia di età, del test mammografico, i dati epidemiologici e i modelli di simulazione, seppure indirettamente, indirizzano le indicazioni nel modo seguente:

- in caso di sufficiente disponibilità di risorse va raccomandata l'estensione del programma di screening mammografico fino a 74 anni;
- come obiettivo minimo va raccomandata l'estensione dello stesso fino a 74 anni almeno per le rispondenti ai precedenti passaggi di screening.

In caso l'estensione del programma non sia possibile, vanno comunque valutate soluzioni alternative per consentire di non abbandonare a se stesse le donne della fascia di età considerata, precedentemente coinvolte nel programma di screening, qualora desiderino essere ancora seguite dallo stesso (programmazione dell'ultima chiamata da screening oltre i 70 anni, facilitazione dell'accesso spontaneo e inserimento nei percorsi diagnostico-terapeutici del programma di screening eccetera).

Particolare attenzione andrà rivolta al problema del sottotrattamento del tumore della mammella nelle donne anziane oggi particolarmente evidente sia per quanto riguarda l'aspetto chirurgico sia quelli oncologico medico e radioterapico, attivando interventi di monitoraggio e di valutazione d'impatto che includano anche la fascia di età 70-74 anni.

Note. Il documento di consenso riassume le conclusioni del seminario organizzato dal GISMa, tenutosi a Bologna presso l'Assessorato alle politiche per la salute della Regione Emilia-Romagna nei giorni 25 e 26 Maggio 2006, a cui hanno partecipato:

- comitato organizzatore: Vito Distante (chirurgo, Firenze), Alfonso Frigerio (radiologo, Torino), Carlo Naldoni (oncologo, Ravenna), Eugenio Paci (epidemiologo, Firenze);
- comitato di coordinamento GISMa: Stefano Ciatto (radiologo, Firenze), Flaviano Corrado (fisico medico, Brescia), Alfonso Frigerio (radiologo, Torino), Elisabetta Gentile (tecnico di radiologia, Firenze), Livia Giordano (epidemiologo, Torino), Daniela Giorgi (epidemiologo, Lucca), Maria Pira Mano (chirurgo, Torino), Antonio Ponti (epidemiologo, Torino), Gianni Saguatti (radiologo, Bologna);
- relatori e moderatori: Luigi Cataliotti (chirurgo, Firenze), Stefano Ciatto (radiologo, Firenze), Flaviano Corrado (fisico medico, Brescia), Vito Distante (chirurgo, Firenze), Piero Ferodi (fisico medico, Brescia), Stefano Ferretti (patologo, Ferrara), Alfonso Frigerio (radiologo, Torino), Livia Giordano (epidemiologo, Torino), Daniela Giorgi (epidemiologo, Lucca), Paolo Giorgi Rossi (epidemiologo, Roma), Paola Mantellini (epidemiologo, Firenze), Carlo Naldoni (oncologo, Ravenna), Eugenio Paci (epidemiologo, Firenze), Antonio Ponti (epidemiologo, Torino), Paolo Pronzato (oncologo, La Spezia), Marco Rosselli Del Turco (radiologo, Firenze), Antonio Russo (epidemiologo, Milano), Marcello Vettorazzi (epidemiologo, Padova), Marco Zappa (epidemiologo, Firenze);
- partecipanti: Filippo Bertoni (radioterapista, Modena), Luigi Bisanti (epidemiologo, Milano), Alba Carola Finarelli (funzionario della Regione

Emilia Romagna, Bologna), Ennio Gallo (radiologo, Modena), Elisabetta Gentile (tecnico di radiologia, Firenze), Teresa Maglione (funzionario del coordinamento inter-regionale, Roma), Maura Malpigli (rappresentante delle pazienti, associazione Europa Donna, Milano), Maria Piana Mano (chirurgo, Torino), Marco Petrella (epidemiologo, Perugia), Gianni Saguati (radiologo, Bologna), Priscilla Sassoli de' Bianchi (epidemiologo, Bologna), Ersilia Scianra (rappresentante delle pazienti, associazione Europa Donna, Milano), Daniela Terribile (chirurgo, Roma), Alessandro Vella (radiologo, Albano Laziale);

■ osservatori: Daniela Ambrogetti (radiologo, Firenze), Donatella Beccati (patologo, Ferrara), Patrizia Bravetti (radiologo, Ravenna), Maria Grazia Cattani (patologo, Bologna), Vincenzo Eusebi (patologo, Bologna), Vania Galli (tecnico di radiologia, Modena), Gian Marco Giuseppetti (radiologo, Ancona), Carlo Alberto Mori (radiologo, Reggio nell'Emilia), Doralba Morrone (radiologo, Firenze), Manuela Roncella (chirurgo, Pisa), Silvana Salimbeni (tecnico di radiologia, Bologna), Mario Taffurelli (chirurgo, Bologna).

Bibliografia

- Legge 26 Maggio 2004. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 29 Marzo 2004, n. 81, recante interventi urgenti per fronteggiare situazioni di pericolo per la salute pubblica. *Suppl. Ord. Gazzetta Ufficiale* 125, 29.5.2004.
- Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjold B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updates overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002; 359: 909-19.
- Moss S. Should women under 50 be screened for breast cancer? *Br J Cancer* 2004; 91: 413-17.
- Smart CR, Hendrick RE, Rutledge JH, Smith RA. Benefit of mammography screening in women ages 40 to 49 years. Current evidence from randomized controlled trials. *Cancer* 1995; 75: 1619-26.
- Kerlikowske KI, Grady D, Rubin SM, et al. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 149-54.
- Glazziou PP, Woodward AJ, Mahon CM et al. Mammographic screening trials for women aged under 50. A quality assessment and meta-analysis. *Med J Aust* 1995; 162: 625-29.
- Tabar L, Fagerberg J, Chen HH et al. Screening for breast cancer in women aged under 50: mode of detection, incidence, fatality, and histology. *J Med Screen* 1995; 2: 94-98.
- Kerlikowske K. Efficacy of screening mammography among women aged 40 to 49 years and 50 to 69 years: comparison of relative and absolute benefit. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; 22: 79-86.
- Glazziou P, Irvig L. The quality and interpretation of mammographic screening trials for women ages 40-49. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; 22: 73-77.
- Hendrick RE, Smith RA, Rutledge JH, Smart CR. Benefit of screening mammography in women aged 40-49: a new meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; 22: 87-92.
- Olsen O, Gotzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001; 358: 1340-42.
- Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137: 347-60.
- De Koning HJ, Boer R, Warmerdam PJ et al. Quantitative interpretation of age-specific mortality reductions from the Swedish breast cancer-screening trials. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1217-23.
- Ciatto S, Rosselli Del Turco M. Tassi di richiamo per approfondimento e per invio a biopsia chirurgica a seguito di screening mammografico. Esperienza nel programma di screening di Firenze. *Radiol Med* 1991; 82: 56-59.
- Paci E, Ciatto S, Buiatti E, Cecchini S, Palli D, Rosselli Del Turco M. Early indicators of efficacy of breast screening programmes. Results of the Florence District Programme. *Int J Cancer* 1990; 46: 198-202.
- Moss S, Waller M, Anderson TJ et al. Randomised controlled trial of mammographic screening in women from age 40: predicted mortality based on surrogate outcome measures. *Br J Cancer* 2005; 92: 955-60.
- Ciatto S, Visioli C, Paci E, Zappa M. Breast density as a determinant of interval cancer at mammographic screening. *Br J Cancer* 2004; 90: 393-96.
- Salzmann P, Kerlikowske K, Phillips K. Cost-effectiveness of extending screening mammography guidelines to include women 40 to 49 years of age. *Ann Intern Med* 1997; 127: 955-65.
- De Koning HJ, Van Ineveld BM, Van Oortmarssen GJ et al. Breast cancer screening and cost-effectiveness; policy alternatives, quality of life considerations and the possible impact of uncertain factors. *Int J Cancer* 1991; 49: 531-37.
- Ringash J. Preventive health care, 2001 update: screening mammography among women aged 40-49 years at average risk of breast cancer. *Can Med As J* 2001; 164: 469-76.
- Black WC, Nease RF, Tosteson AN. Perceptions of breast cancer risk and screening effectiveness in women younger than 50 years of age. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 720-31.
- Berrington de Gonzalez A, Reeves G. Mammographic screening before age 50 years in the UK: comparison of the radiation risks with the mortality benefits. *Br J Cancer* 2005; 93: 590-96.
- Gail MH, Brinton LA, Byar DP et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1879-86.
- Van Dijck JA, Verbeek AL, Beex LV et al. Repeated mammographic screening reduces breast cancer mortality along the continuum of age. *J Med Screen* 2002; 9: 163-67.
- Walter LC, Covinsky KE. Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making. *JAMA* 2001; 285: 2750-56.
- Boer R, De Koning HJ, van Oortmarssen GJ, van der Maas PJ. In search of the best upper age limit for breast cancer screening. *Eur J Cancer* 1995; 31: 2040-43.
- Kerlikowske K, Salzmann P, Phillips KA et al. Continuing screening mammography in women aged 70 to 79 years: impact on life expectancy and cost-effectiveness. *JAMA* 1999; 282: 2156-63.
- Barratt AL, Les Irwig M, Glazziou PP et al. Benefits, harms and costs of screening mammography in women 70 years and over: a systematic review. *Med J Aust* 2002; 176: 266-71.

e&o
2007

ABBONARSI
E' IMPORTANTE