



gis
ma
gruppoitalianoscreening
mammografico

CORSO PER
RADIOLOGI
Radiologi
e TSRM.

Compagni di strada: dai traguardi
del presente alle sfide del futuro

Lo screening: il primo ed il secondo livello

D. Bernardi

U.O. Senologia clinica e Screening Mammografico
APSS, Trento, Italia

MEDICO RADIOLOGO e SCREENING

- Lettura mammografie I° livello (doppia lettura, in cieco o seconda lettura informata)
- Arbitrato
- Gestione approfondimenti di II° livello

È preferibile che sia la prima che la seconda lettura del test siano centralizzate. Se non è possibile per la prima lettura, è necessario che almeno la seconda sia centralizzata così come dovrebbero esserlo gli approfondimenti ai test dubbi/positivi.

È inoltre auspicabile l'intervento di un terzo lettore nei casi discordanti.

Si devono inoltre effettuare controlli periodici inter/intra radiologi.

LETTURA I° LIVELLO Doppia lettura

doppia lettura indipendente
veri positivi

| | 1° lettore | solo 2° lettore |
|-----------------|---------------|--------------------|
| Anderson 1994 | 170 | 21 (+12%) |
| Thurfjiell 1994 | 66 | 10 (+15%) |
| Warren 1995 | 236 | 33 (+14%) |
| Leivo 1999 | 261 | 29 (+11%) |
| Harvey 2003 | 134 | 9 (+7%) |
| Kwek 2003 | 128 | 7 (+5%) |
| Ciatto 2005 | 670 | 43 (+6%) |
| Totale | 1665 | 152 (+9%) |

doppia lettura indipendente
falsi positivi

| | 1° lettore | solo 2° Lettore |
|---------------|---------------|--------------------|
| Anderson 1994 | 1086 | 569 (+52%) |
| Warren 1995 | 2328 | 1026 (+44%) |
| Harvey 2003 | 3220 | 371 (+11%) |
| Kwek 2003 | 1560 | 625 (+40%) |
| Ciatto 2005 | 5138 | 1250 (+24%) |
| Totale | 13332 | 3841 (+28%) |

la doppia lettura consente un modesto ma comprovato miglioramento della sensibilità (5-15%)

la doppia lettura comporta una riduzione in specificità (aumento dei FP compreso tra 11-52%)

Doppia lettura

La doppia lettura viene comunemente raccomandata (Linee Guida UE 2006 e Raccomandazioni del CCM del Ministero Salute 2006) come **procedura necessaria** nella conduzione di un programma di screening.

La doppia lettura è garanzia di qualità dello screening, costituisce una protezione maggiore per i possibili errori diagnostici e, di conseguenza, verso un eventuale contenzioso medico-legale.

La mancata adozione della doppia lettura, pur con le difficoltà derivanti dalla nota carenza di radiologi senologi dedicati e debitamente formati, è in contrasto con le raccomandazioni ufficiali italiane ed europee.

LETTURA I° LIVELLO

L'interpretazione si sviluppa attraverso alcune fasi fondamentali:

- controllo della qualità del radiogramma
- percezione
- analisi
- sintesi

CONTROLLO DELLA QUALITÀ DEL RADIOGRAMMA

- corretto posizionamento della mammella
- ottimale esposizione
- trattamento/elaborazione della mammografia.

Bisogna ricercare sempre il massimo della qualità tecnica per minimizzare i possibili errori interpretativi legati ad un non corretto posizionamento o a errori di esposizione/trattamento/elaborazione del radiogramma.

Una buona mammografia deve consentire la massima visualizzazione di dettagli in ogni sua parte

PERCEZIONE

Deve essere fatta una attenta osservazione sistematica comparativa delle due mammelle secondo un proprio schema di lettura dei mammogrammi che preveda l'osservazione in sequenza invariabile dell'intero mammogramma (ad esempio, maschere orizzontali ed oblique che scorrono gradualmente dall'alto in basso e dalla parete costale ai piani cutanei).

ANALISI

Le lesioni riscontrabili sono:

- opacità nodulari,
- addensamenti asimmetrici,
- distorsioni parenchimali ,
- microcalcificazioni.

SINTESI

distinzione tra esami ritenuti

- negativi
- dubbi che richiedono ulteriori approfondimenti e quindi il richiamo della donna.

ARBITRATO

quando la doppia lettura comporta un eccessivo tasso di richiami, l'arbitrato da parte di un terzo lettore esperto può essere una soluzione!

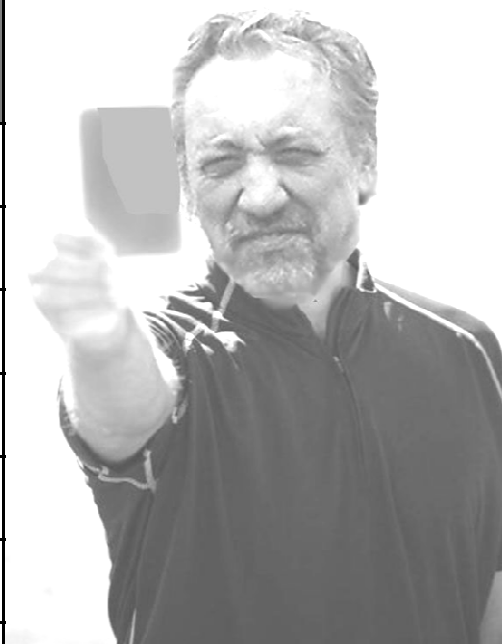
Intervento di un terzo lettore nei casi discordanti:

- aumento della specificità
- rischio di perdere qualche cancro



ARBITRATO

| Impatto dell'arbitrato (simulazione) | VR-PD <i>Caumo et al. Radiol Med, 2011</i> | FI <i>Ciatto et al. J Med Screen, 2005</i> |
|--------------------------------------|---|---|
| Soggetti esaminati | 7.660 | 96.872 |
| RR | 6,8 % | 7,7 % |
| RR concordanti | 3.0 % | 3.6 % |
| RR discordanti | 3.8 % | 3.1 % |
| Arbitrati negativi | 72,5 % | 60,9% |
| DR totale | 49 (6,3‰) | 903 (9,3‰) |
| DR in RR concordanti | 43 (5,6‰) | 789 (8,1‰) |
| DR in RR discordanti | 6 (0,7‰) | 114 (1,2‰) |
| DR in arbitrati positivi | 5 (6,0%) | 98 (6,3%) |
| DR in arbitrati negativi | 1 (4,6‰) | 16 (6,6‰) |
| RR risparmiati/ CM persi | 216/1 | 151/1 |
| Riduzione relativa RR | - 40,9% | - 32,1% |
| Riduzione relativa DR | - 2,0% | - 1,7% |



TEMPI COMUNICAZIONE RISPOSTA

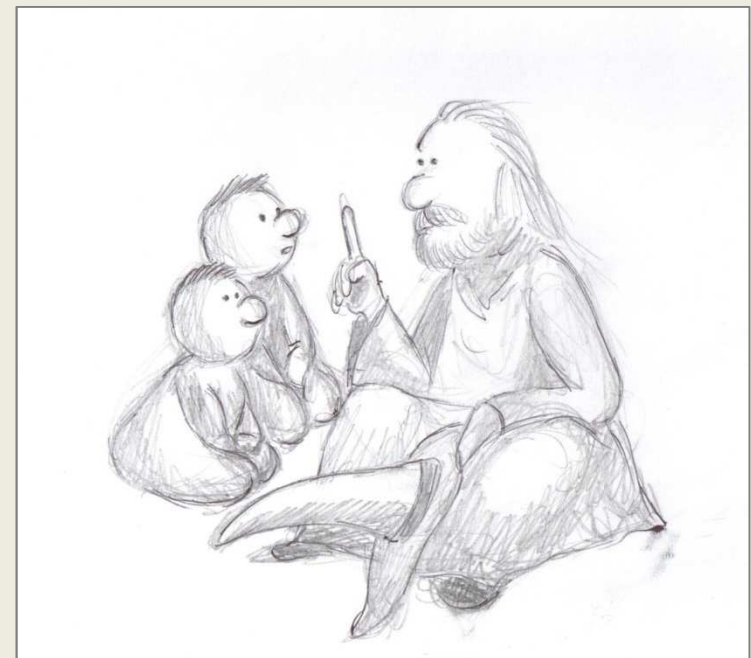
La risposta per la mammografia negativa, disponibile preferibilmente entro 21 giorni, deve essere standard e deve specificare chiaramente la negatività per lesioni neoplastiche, non segnalando alterazioni di tipo benigno.

Il controllo deve essere effettuato dopo due anni.

I cosiddetti “early rescreen”, richiami intermedi per effettuare una mammografia di 1° livello, non dovrebbero esistere (standard GISMa e *LGE-IVEd*).

«Leggendo del prossimo convegno GISMa in tema di early rescreen/recall ho avuto il solito moto di nausea a risentire questo termine che a mio parere non dovrebbe esistere. Ma esiste, e quindi è necessario che se ne parli».

Stefano Ciatto, WRS, 20 dicembre 2011



Definizione

UK National Health Service breast screening programme: Ong et al. 1998

EARLY RESCREEN (ES):

Richiamo successivo ad una mammografia di screening prima dei 3 anni di intervallo di screening – si anticipa il test mammografico

EARLY RECALL (ER):

Richiamo successivo ad un approfondimento di II° livello prima dei tre anni di intervallo di screening

| | I livello | II livello |
|------------|---------------------------------|-------------------------------|
| I livello | early rescreen ES | Richiamo ad esito negativo |
| II livello | Richiamo per approfondimento | early recall ER |

Rispetto dell'intervallo

Mammografie intermedie gestite in clinica

Early recall solo eccezionali, sinonimo di bassa qualità diagnostica

Ong et al. 1998

European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis *Fourth Edition*

| Performance indicator | Acceptable level | Desirable level |
|---|------------------|-----------------|
| 13. Proportion of screened women subjected to early recall following diagnostic assessment ^{4T2} | < 1% | 0% |

Perry et al. , 2006

| Standard di riferimento | GISMa |
|-------------------------|--|
| | accettabile: < 1% |
| | desiderabile: 0% |
| | European guidelines 2006 |
| | Nelle linee guida europee sono forniti gli standard solo per le sottocategorie: |
| | ■ Richiami intermedi per eseguire una mammografia di primo livello (<i>early rescreen</i>): 0% |
| | (non è considerata buona pratica effettuare un richiamo intermedio dopo il primo livello). |
| | ■ Richiami intermedi per eseguire una seduta di approfondimento (<i>early recall</i>): |
| | accettabile: < 1% |
| | desiderabile: 0% |

Giordano et al, 2006

Come classifico i ca diagnosticati in seguito ad una:

- MAMMOGRAFIA INTERMEDIA (dopo 6-12 mesi da una MX di screening):

SCREEN DETECTED CANCERS (no IC)

rappresentano una diagnosi ritardata e devono essere analizzati a parte
(sconsigliato l'uso di MX intermedie);

- EARLY RECALL:

SCREEN DETECTED CANCERS (no IC)

rappresentano una diagnosi ritardata e devono essere analizzati a parte

Perry et al. , 2006

Short-Interval Follow-Up Mammography: Are We Doing the Right Thing?

Karla Kerlikowske, Rebecca Smith-Bindman, Edward A. Sickles

Journal of the National Cancer Institute, Vol. 95, No. 6, March 19, 2003

5,7–9,17). These numbers suggest that periodic surveillance is reasonable if the prevalence of probably benign lesions is low (i.e., 1%–2%). However, if the prevalence of probably benign lesions recommended for short-interval follow-up is actually higher—5% (range = 1.2%–9.8%), as reported by Yasmeen et al. (14)—a large number of women may be undergoing unnecessary surveillance of benign lesions.

Utile se lesioni benigne fossero poche e invece sono....

We need to better understand how radiologists use the BI-RADS 3 category in practice to make recommendations on how best to limit unnecessary periodic surveillance. Further research is re-

E qui si introduce il capitolo BI-RADS:

Classificazione BI-RADS 3 (American College of Radiologists):

BI-RADS 3:

- categoria definita come «probabilmente benigno»;
- VPP <2% (praticamente quasi negativo);
- indicazione al controllo ravvicinato nel tempo (no diagnostica invasiva);
- **UTILE PER DIFENDERSI DA PROBLEMI MEDICO LEGALI**

Classificazione Europea (su 5 categorie diagnostiche da R1 a R5):

BI-RADS R3:

- categoria definita come «dubbio»;
- VPP dal 5 al 10%;
- indicazione all'approfondimento diagnostico anche invasivo;

In conclusione:

«Il vero problema resta l'early recall di per sé. Esso è una pratica da principianti incerti, o da chi vuol lucrare su controlli ripetuti, o da chi ha paura a prendere in mano un ago: in ogni caso è una pratica sbagliata, costosa e meno accurata della diagnostica invasiva in prima istanza....

..... E' quindi evidente che invece che parlarne sarebbe bene eliminare del tutto l'early recall.»

Stefano Ciatto, WRS, 20 dicembre 2011

LIMITARNE IL PIU' POSSIBILE L'USO tramite:

- radiologi senologi dedicati
- ricorso alla diagnostica invasiva

RICHIAMO AL II° LIVELLO

Nel richiamare la donna ad indagini di 2° livello è auspicabile l'utilizzo di una classificazione standardizzata che consenta una comunicazione più rapida con gli altri specialisti (*LGE-IVEd*)

- R1 : negativo
- R2 : lesione con caratteristiche benigne (benigno)
- R3 : presenza di anomalità di significato indeterminato (dubbio, probabilmente benigno)
- R4 : alterazioni sospette per malignità (sospetto)
- R5 : alterazioni maligne (positivo)

La classificazione ACR-BIRADS, usata da alcuni in alternativa, molto più complessa e poco riproducibile nella nostra realtà europea.

Nel caso di test dubbi/positivi, è il Centro stesso (segreteria/call center) che si mette in contatto con l'utente 1-2 giorni prima dell'appuntamento per l'approfondimento, completando, nel minor tempo possibile, tutte le procedure diagnostiche.

RICHIAMO AL II° LIVELLO

il tasso di richiamo ad approfondimento deve essere contenuto (<7% al primo round, <5% ai successivi)

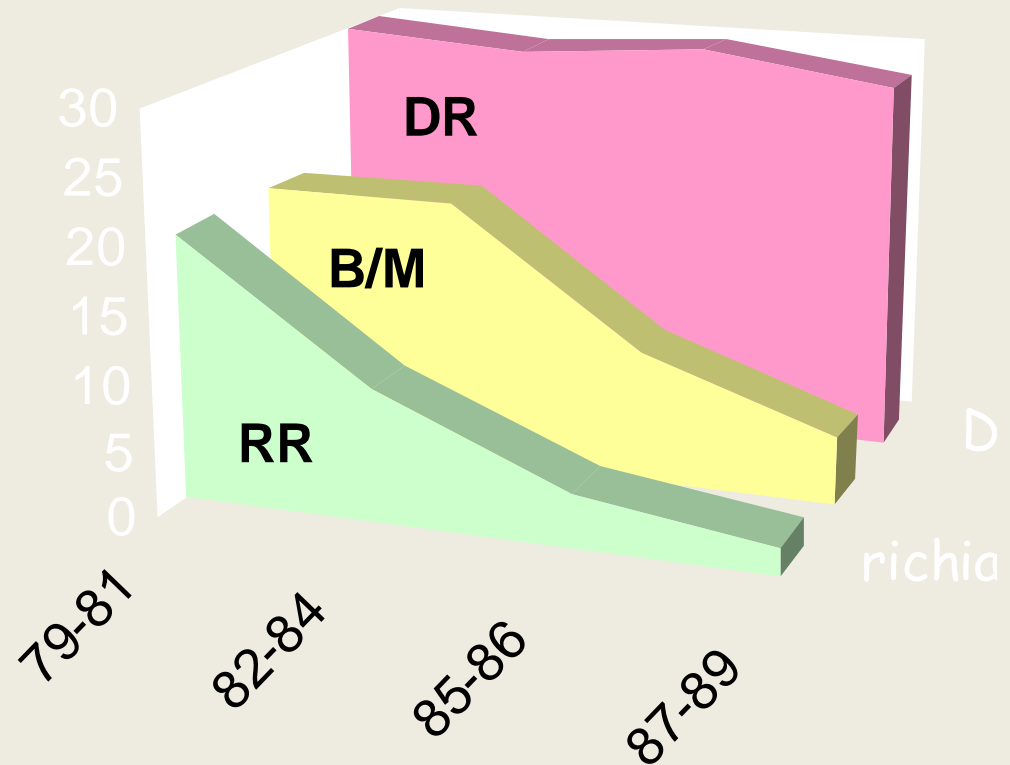
| Confronto tassi di richiamo in tre centri di riferimento | | |
|--|----------|------------|
| | 1° round | successivi |
| Firenze '87-89 | 2.3% | 1.1% |
| Nijmegen '75-86 | 1.5% | 0.9% |
| Utrecht '74-80 | 3.3% | 1.6% |

il tasso di richiamo ai successivi round è più che dimezzato rispetto al primo round per la disponibilità di un precedente esame mammografico che consente di risolvere molti quesiti diagnostici: questo anche in centri di eccellenza che hanno comunque tassi di richiamo bassi

RICHIAMO AL II° LIVELLO

in mancanza di addestramento è quasi inevitabile che si verifichi un eccesso di richiami che si normalizza in seguito con una curva di apprendimento relativamente lunga

è evidente, nel primo decennio dell'esperienza fiorentina, un forte calo del tasso di richiami (RR) e del rapporto tra biopsie benigne e maligne (B/M) con sostanziale stabilità del tasso diagnostico di carcinomi (DR)

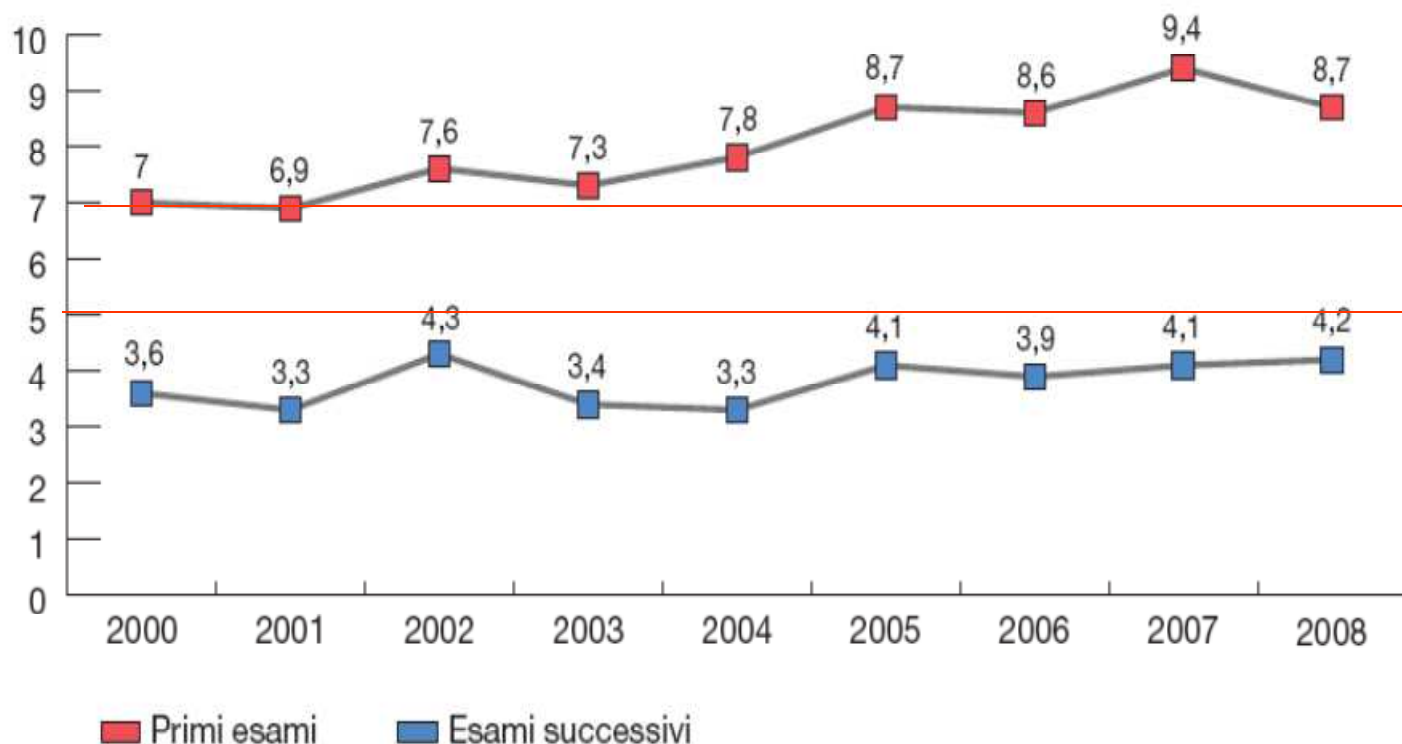


Ciatto et al

RICHIAMO AL II° LIVELLO

Il tasso di richiamo in Italia è lievemente sopra allo standard accettabile per i richiami al primo round, ma rientra ampiamente nello standard per i richiami ai round successivi. Considerando che lo screening prevede un primo round e 9 round successivi dai 40 ai 70 anni, non conta quindi tanto il RR al primo round, purchè quello ai successivi sia contenuto

Figura 4. Andamento temporale dei richiami per approfondimento: attività 2000-2008.



RICHIAMO AL II° LIVELLO

Confronto US-UK: un esempio di come un aumento del tasso di richiamo non si traduca in un aumento del tasso diagnostico, ma solo dei costi

| Screening: confronto US (2 centri: A e B) e UK (dati nazionali) <i>Smith-Bindman JAMA, 2003;290</i> | | | |
|--|---------|---------|-----------|
| | US A | US B | UK |
| Frequenza mesi | 18 mesi | | 36 mesi |
| Mammografie | 979.000 | 613.000 | 3.900.000 |
| Cancri (detected) | 4232 | 2711 | 20669 |
| Richiami 1° round | 13.1 % | 11.2 % | 7.4 % |
| Richiami round successivo | 8.0 % | 6.8 % | 3.6 % |
| Esami non invasivi 1° round | 10.7 % | 8.1 % | 4.6 % |
| Esami invasivi 1° round | 2.4 % | 3.1 % | 2.5 % |
| DR 1° round | 8.6 ‰ | 8.3 ‰ | 10.1 ‰ |
| DR round successivi | 3.6 ‰ | 3.4 ‰ | 5.4 ‰ |

II° LIVELLO

l'approfondimento dovrebbe essere eseguito in una unica soluzione, in una unica sede dove siano disponibili tutti i mezzi diagnostici che servono a risolvere il caso

L'approfondimento diagnostico di 2° livello si avvale di procedure non invasive e invasive.

PROCEDURE NON INVASIVE

- proiezioni mammografiche accessorie (DBT)
- ecografia
- risonanza Magnetica
- mammografia con M.d.C.

PROCEDURE INVASIVE

- esame citologico (FNAC)
- esame microistologico (Core-biopsy, VAB)

entrambe possono essere eseguite a mano libera, sotto guida ecografica o stereotassica (stx).

| | FNA | Core-biopsy | VAB |
|-------------|--------|-------------|---------|
| Inadeguati | 5-20% | 0-17% | 0% |
| Sensibilità | 83-98% | 85-94% | 90-95% |
| Specificità | 93-97% | 96-99% | 99/100% |

La scelta delle tecniche di approfondimento diagnostico va valutata attentamente e modulata volta per volta al fine di consentire di raggiungere i valori standard di diagnosi pre-operatoria di malignità ($\geq 70\%$) e di raggiungere il livello ottimale di tumori di piccole dimensioni accertati.

Tale scelta inoltre deve tener presente altri obiettivi :

- raggiungere una diagnosi il più certa possibile al minor costo
- raggiungere una diagnosi il più certa possibile nel minor tempo possibile al fine di ridurre l'ansia della paziente
- ottenere il massimo beneficio possibile con minimo danno sanitario o costo economico (DL 230/95 DL 187/00)

Come valuto la performance del radiologo nello screening?

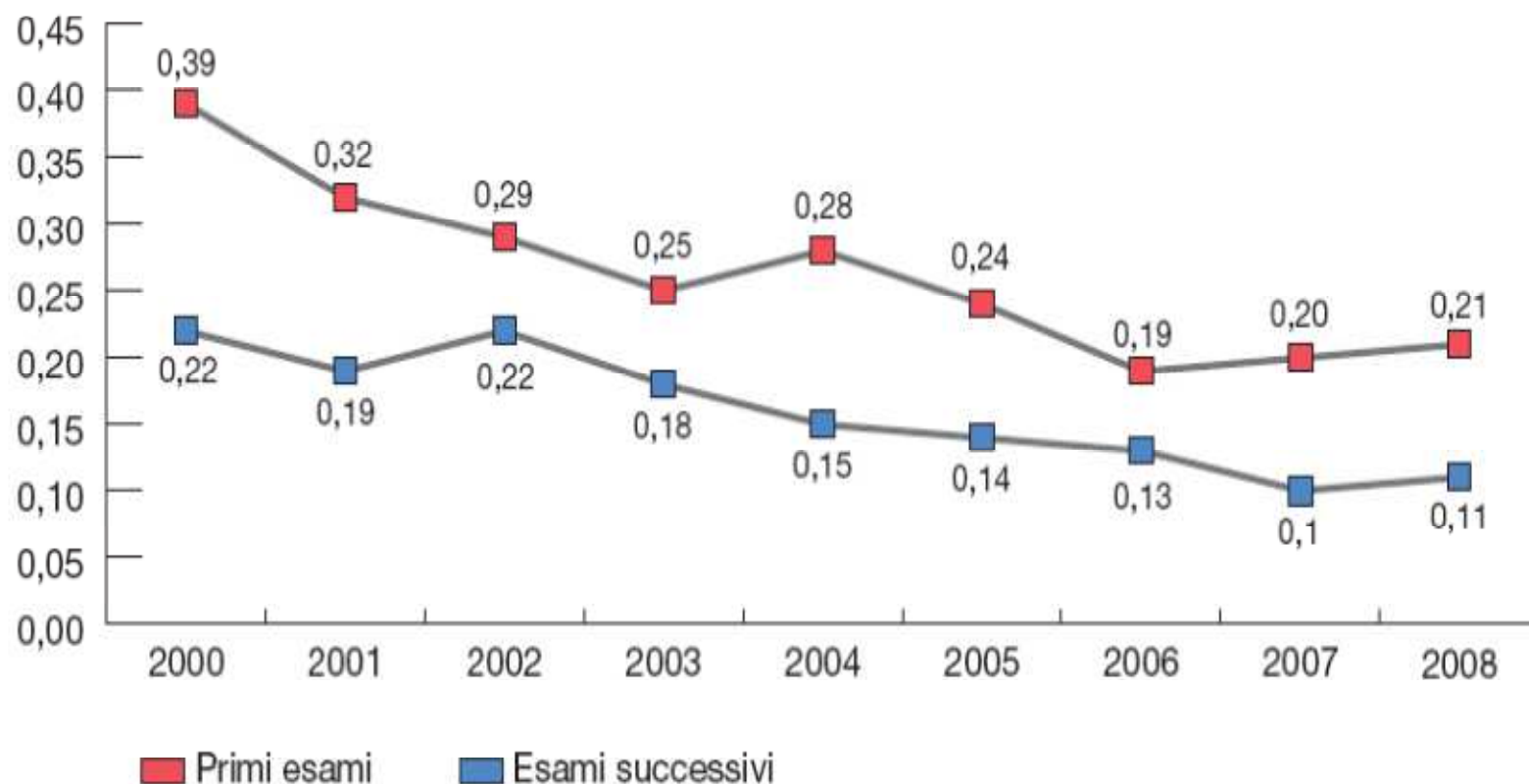
Indicatori:

- Rapporto biopsie benigne/maligne
- Tasso diagnostico di carcinomi o detection rate
- Rapporto osservati/attesi
- Tasso di tumori iniziali (Tis, T1a-b)
- Tasso di tumori avanzati (T2+)
- Tasso di carcinomi di intervallo

RAPPORTO BIOPSIE BENIGNE/MALIGNE

Il rapporto tra biopsie chirurgiche benigne e maligne è in **progressiva riduzione** per l'uso sempre più estensivo della biopsia percutanea che limita l'indicazione chirurgica potenzialmente per lesioni benigne ai soli casi di core biopsy con esito B3 (l'incremento di uso delle core biopsy può giustificare il lieve rialzo recente)

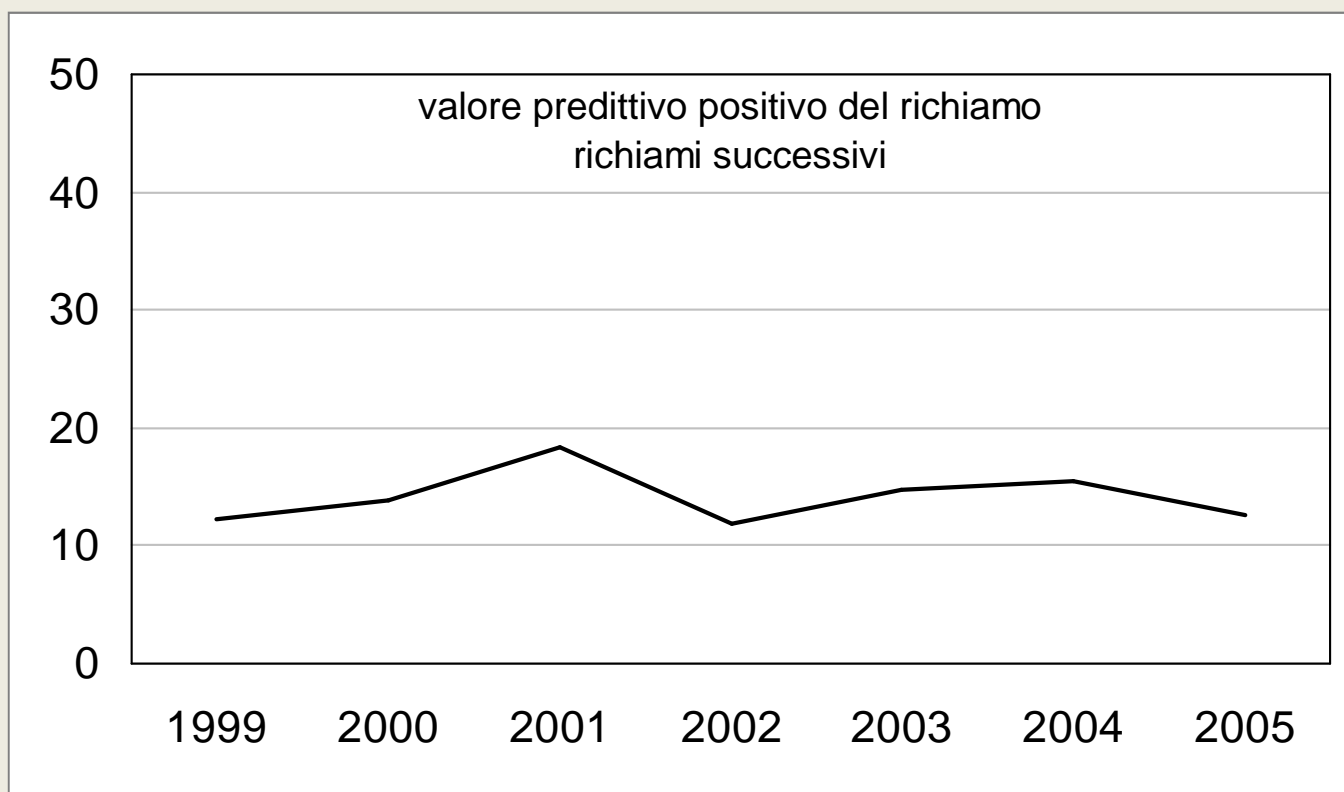
Figura 5. Andamento temporale del rapporto B/M: attività 2000-2008.



Valore Predittivo Positivo (VPP)

un aspetto importante è il valore predittivo positivo (VPP) del richiamo, che consente una valutazione combinata dell'adeguatezza del tasso di richiamo e dell'approfondimento diagnostico.

*Valore predittivo positivo (VPP) =
veri positivi / veri positivi + falsi positivi (positivi)*

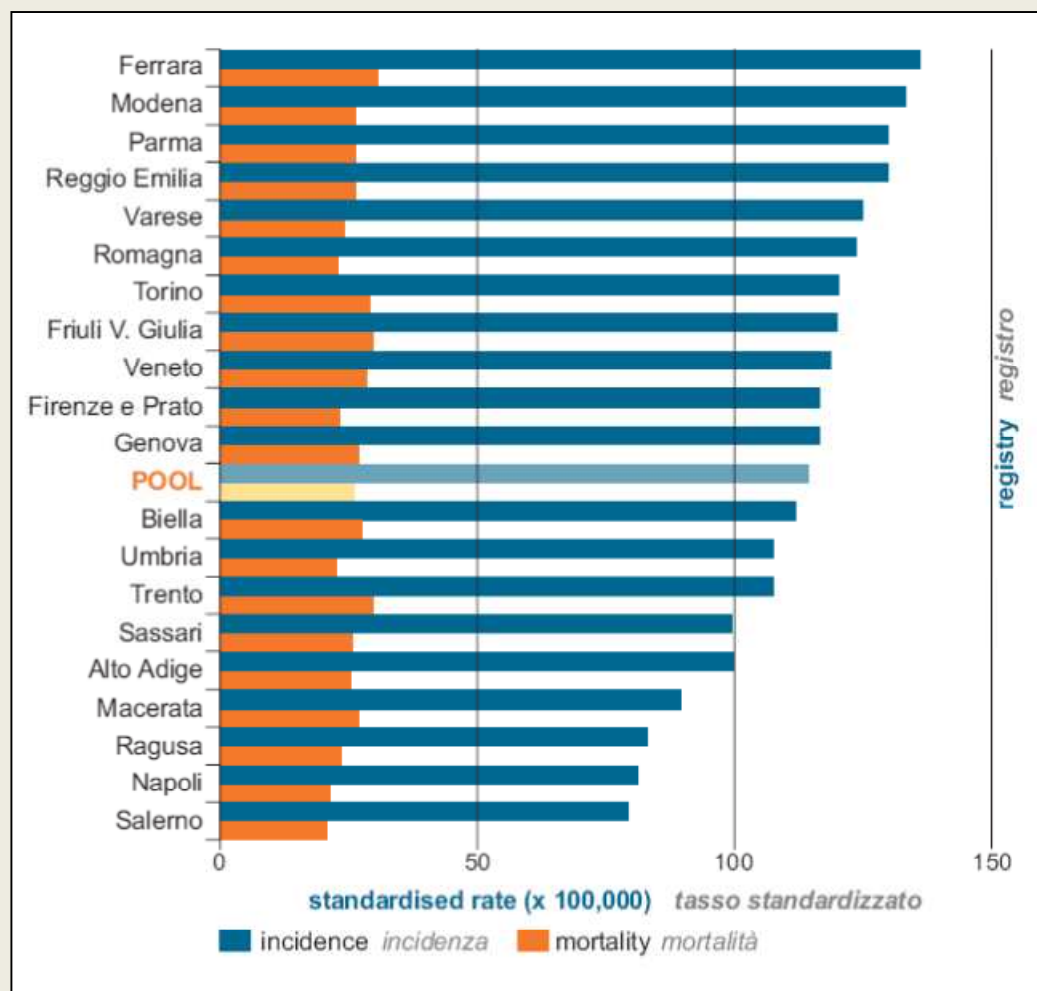


Il valore è stabile, poco al di sopra del 10% (1 cancro diagnosticato ogni 6-7 richiami) e clinicamente accettabile

TASSO DIAGNOSTICO DI CARCINOMI o DETECTION RATE

un altro indicatore della performance (sensibilità) dell'approfondimento (e dello screening) è il tasso diagnostico di carcinomi (DR) dato dal rapporto tra i tumori osservati e la popolazione sottoposta a screening.

Il tasso diagnostico, peraltro, è un indicatore molto discutibile, in quanto dovrebbe essere aggiustato in base alla diversa incidenza, che in Italia varia notevolmente da Regione a Regione.

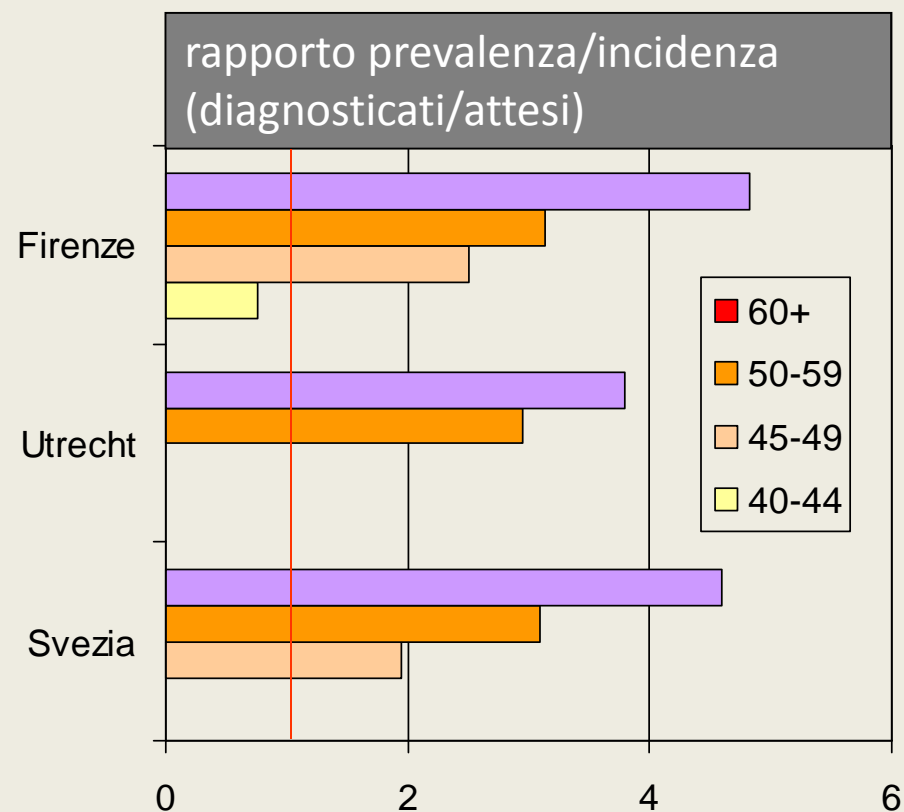


RAPPORTO OSSERVATI/ATTESI

Il rapporto tra tumori osservati e tumori attesi è un indicatore più affidabile (se è nota incidenza di base)

Considerando che lo screening anticipa la diagnosi di alcuni anni e quindi identifica cancri che sarebbero comparsi in seguito, ci si aspetta che il tasso diagnostico sia almeno 3 volte più alto dell'incidenza attesa

i dati confermano la limitata sensibilità (scarso anticipo diagnostico) in donne <50 anni



TASSO TUMORI INIZIALI (CDIS e T1a-b)

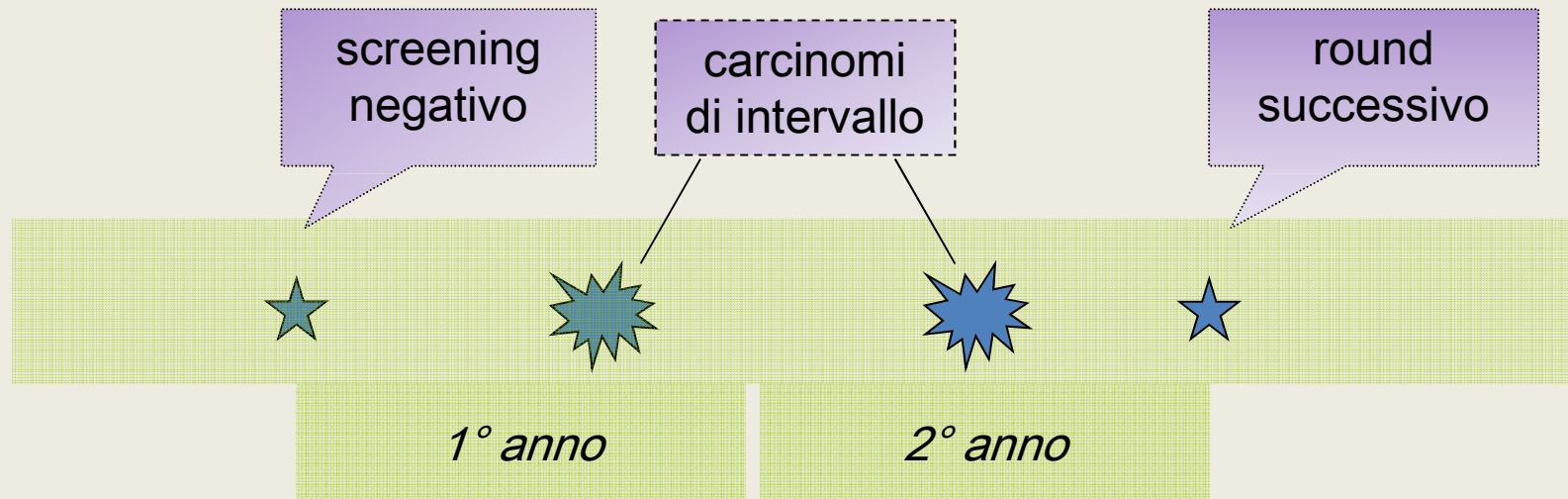
Il rapporto tra tumori in fase iniziale (CDIS e piccole dimensioni <10mm) è un indicatore infido in quanto, oltre al fatto che dovrebbe essere aggiustato per l'incidenza locale, non è molto importante, in quanto considera la quota di tumori imputabili di sovra-diagnosi

TASSO TUMORI AVANZATI (T2+)

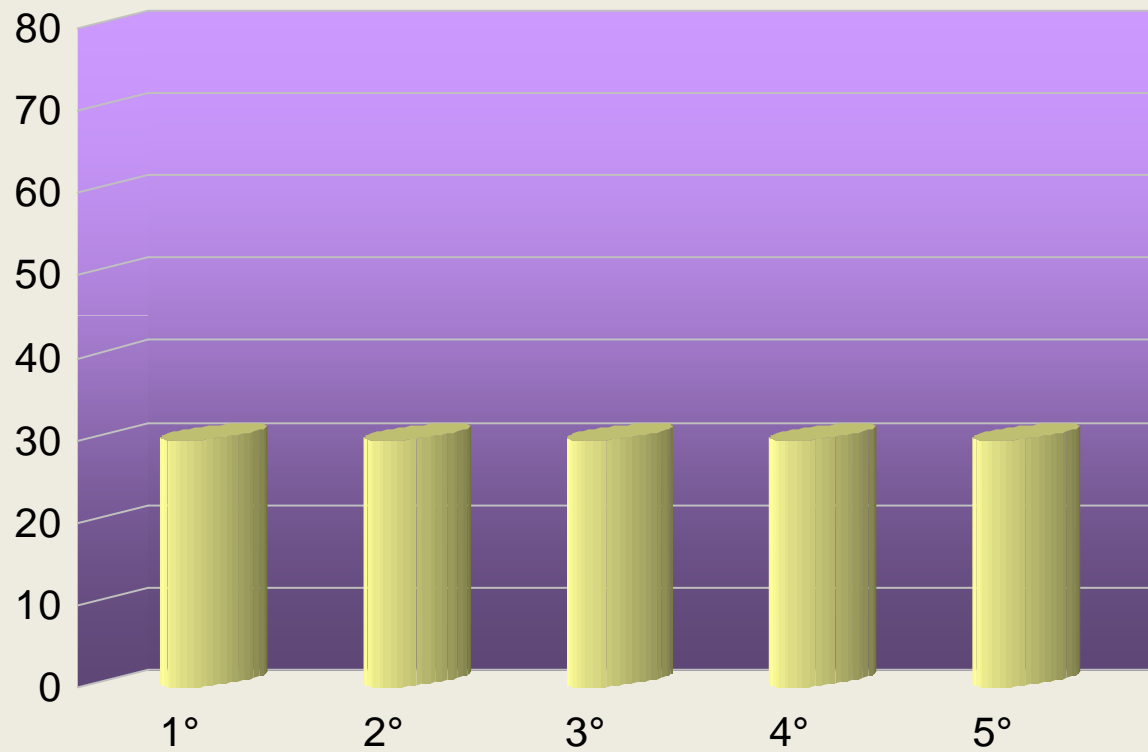
Più interessante sarebbe conoscere se lo screening ha modificato il tasso assoluto (numero/popolazione) di carcinomi avanzati (ad es. T2+ o II stadio, potenzialmente letali, misurati nelle invitate, non solo nelle rispondenti) rispetto alla fase pre-screening.

CARCINOMI DI INTERVALLO

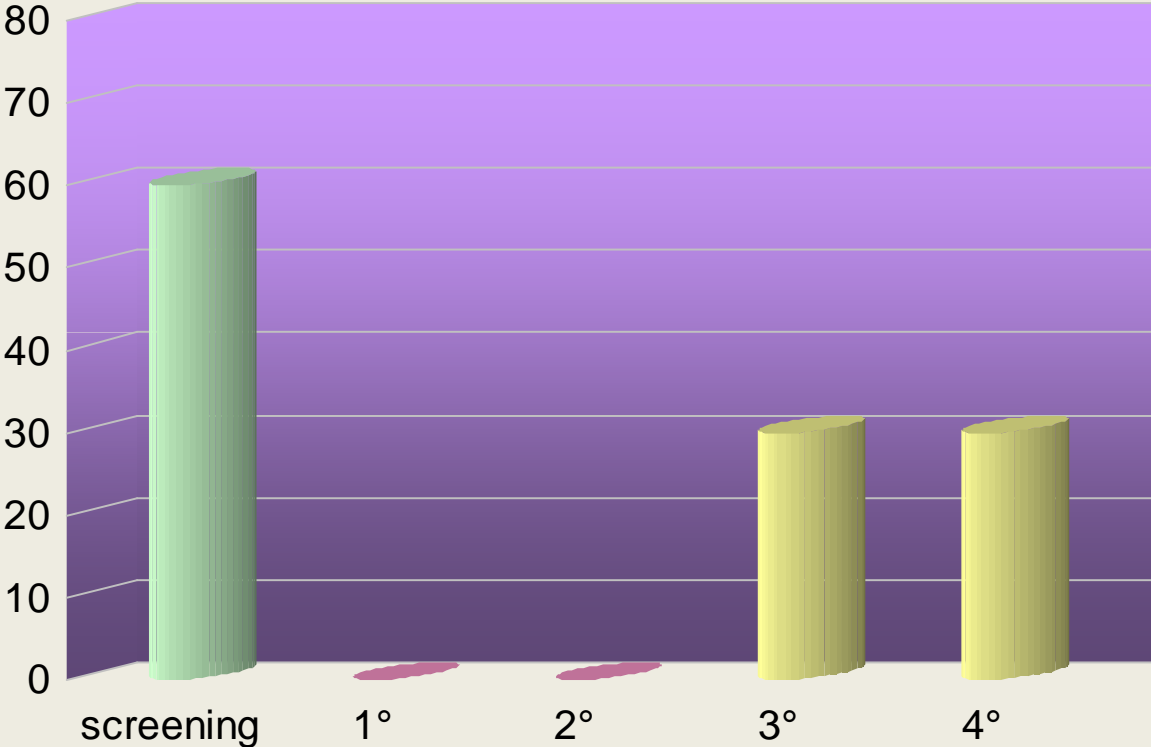
carcinomi comparsi dopo un test di screening negativo e prima del passaggio di screening successivo



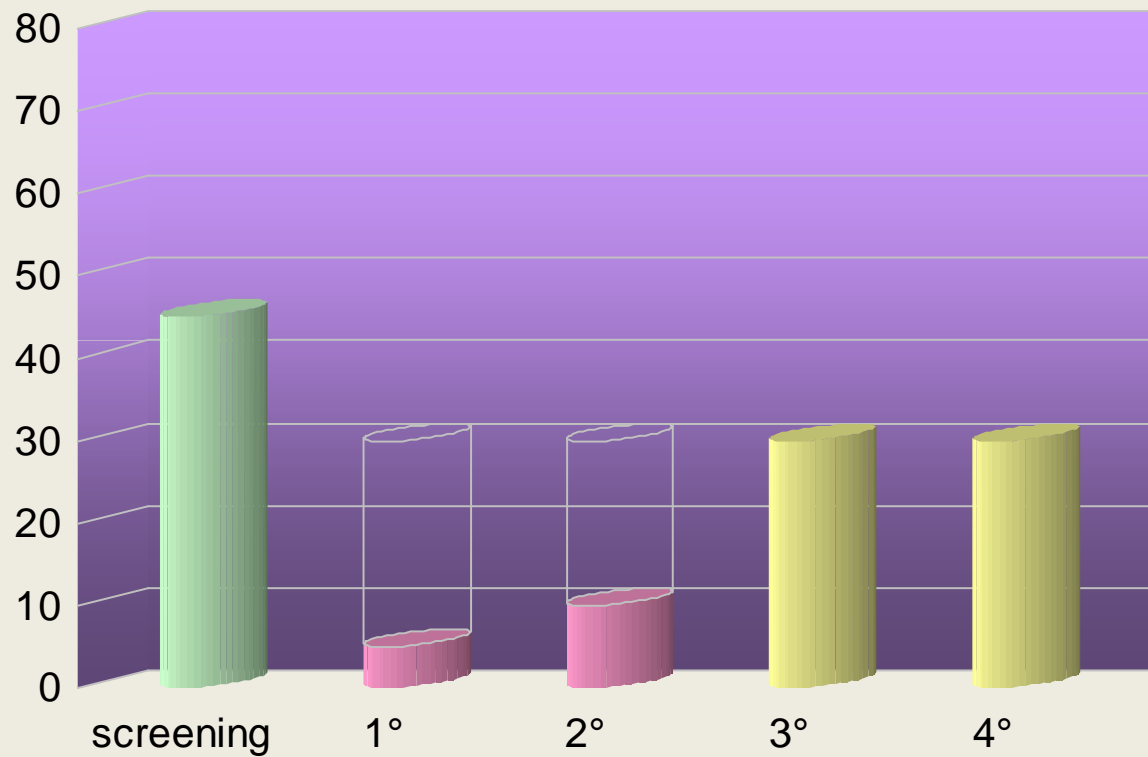
in assenza di screening, o in presenza di uno screening assolutamente inefficace, i carcinomi di intervallo sono gli stessi che ci si aspetterebbe in base all'incidenza attesa (underlying), costante



in uno screening perfetto tutti i carcinomi che sarebbero comparsi nei due anni successivi (dimentichiamo per ora gli anni a venire) sono diagnosticati dallo screening e non ci sono cancri di intervallo



purtroppo la realtà sta nel mezzo: un certo numero di carcinomi che sarebbero comparsi nei due anni successivi (1° e 2° anno, in verde) viene diagnosticato allo screening, ma un certo numero no, e compare nei due anni successivi (in rosa)

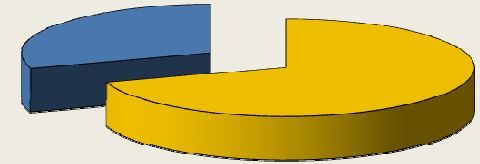


CARCINOMI DI INTERVALLO

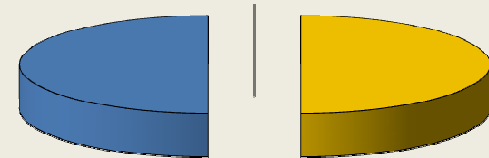
STANDARD DI RIFERIMENTO CE

Incidenza proporzionale di CI
(osservati/attesi)

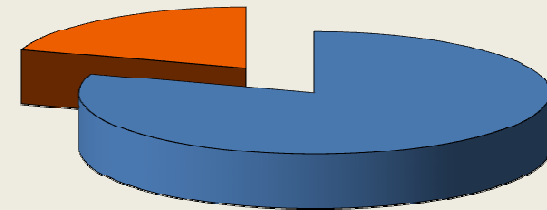
1 anno <30%



2 anno <50%



Non più del 20% dei casi di CI revisionati
devono essere classificati come errori
(falsi negativi)

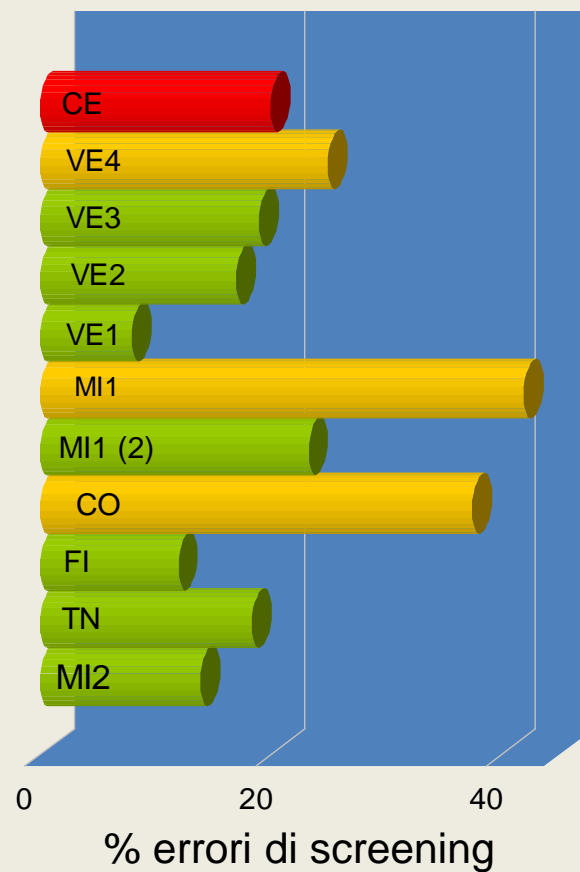
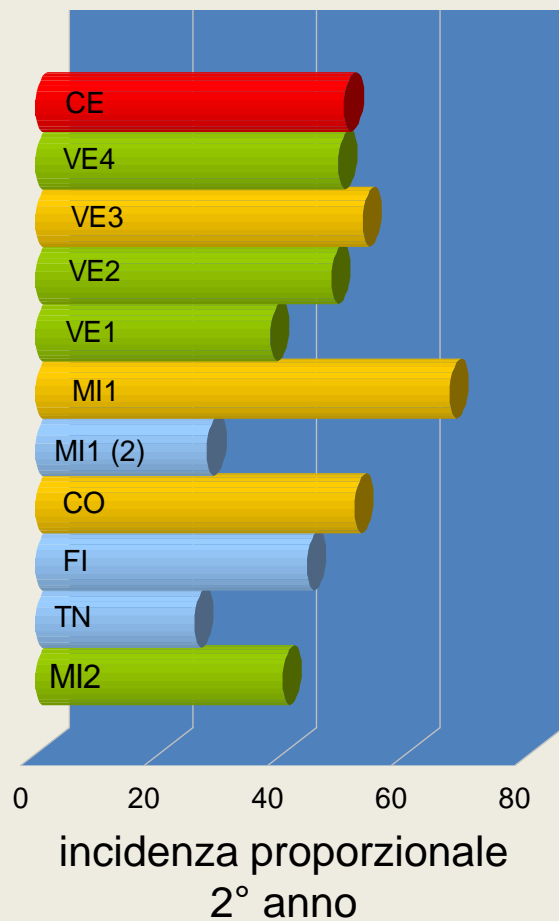


Esiste correlazione tra

Tasso di carcinomi di
intervallo (2° anno)



Tasso di casi classificati come
errore alla revisione



in standard

fuori standard

standard CE

STIMA INCIDENZA PROPORZIONALE

REVISIONE RADIOLOGICA

Carcinomi di intervallo

T2+ screen detected



Grazie per l'attenzione !



GRAZIE!

Daniela Bernardi

Trento, ITALY

dnlbernardi@gmail.com