



III Sessione

Questioni di età?

I dati italiani e spunti/novità
dalla letteratura scientifica

Il percorso diagnostico

Daniela Bernardi
Trento

Salerno
26-27 giugno 2014

QUESTIONI DI ETA'?

45-49 anni

50-69 anni

70-74 anni



In seguito all'introduzione dello screening mammografico:

- aumento dell'incidenza tumore mammario nella classe età 45-49 simile a 50-54, evidente (di minore entità) anche nella classe di età 40-44;
- aumento di incidenza delle forme precoci nelle fasce 45-49 e 50-54 (valori identici);
- un aumento dell'uso della mammografia spontanea («effetto alone»);

Progetto «Impatto screening mammografico», 2011

L'età media della prima mammografia è 45 anni;

il ricorso all'esame è frequente prima dei 50 anni;

il 63% delle donne di età compresa tra 40-49 anni ha dichiarato di aver effettuato almeno una volta nella vita la mammografia a scopo preventivo.

Rapporto Passi, 2012

45-49 anni

Legge Veronesi garantisce mammografia gratuita ogni due anni in donne ≥ 45 aa

Art.85 Legge n.388/2000

Documento di
mammografico



opportunità di estendere lo screening
40-49 e 70-74 anni di età

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

ai 69 anni
dello sc
che sia
intervallo
grua inf
e si dia la priorità alla fas

In considerazione l'estensione
la fascia di età 40-49 a patto
e necessarie, si adotti un in-
si fornisca alle donne una con-
ening





Regione Piemonte: 2 agosto 2006
*Piano di riconversione delle modalità
 dei test di screening all'interno del
 programma organizzato*

45-49 aa
 prima richiesta spontanea
 in seguito invito annuale

2010-2011

ETA'	DONNE ESAMINATE (n)	TASSO DI RICHIAMO (%)	CANCRI (n)	DR (%)	DR ≤ 1 cm (‰)	IN SITU (%)	RAPPORTO B/M
PRIMI ESAMI							
45-49	18.500	7,1	90	4,9	1,0	23	0,51
50-54	14.059	6,1	75	5,3	1,5	20	0,44
ESAMI SUCCESSIVI							
45-49	9.886	4,4	21	2,1	0,5	19	0,57
50-54	18.980	4,0	68	3,6	0,9	21	0,26



RER: luglio 2009

Delibera di Giunta regionale (attivo dal 1.1.2010)

45-49 aa

invito annuale

2010-2011

ETA'	DONNE ESAMINATE (n)	TASSO DI RICHIAMO (%)	CANCRI (n)	DR (%)	DR ≤ 1 cm (‰)	IN SITU (%)	RAPPORTO B/M
PRIMI ESAMI							
45-49	102.974	8,7	471	5,3	4,6	26,5	0,33
50-54	34.191	9,0	201	6,5	5,9	25,4	0,24
ESAMI SUCCESSIVI							
45-49	37.250	4,5	70	4,2	1,9	25,7	0,27
50-54	53.195	4,5	198	8,2	3,7	21,7	0,21

DA: Naldoni C et al. XI convegno ONS, 2012

Donne 45-49 anni vs 50-54

Rapporto B/M più alto
(?)

Maggiore ricorso a procedure diagnostiche invasive
con aumento lesioni a incerto potenziale di malignità (B3)?

VPP dei richiami inferiore

Diversa performance radiologica per:

- minore prevalenza di malattia
- minore sensibilità e specificità MX

LIMITI/RISCHI (rispetto alla fascia di età 50-69 aa):

- minore specificità mammografia (aumento numero falsi positivi);
- minore sensibilità mammografia (raccomandato intervallo annuale);
- maggior rischio di sovradiagnosi (aumentato numero di test nel periodo 45-69 aa)

Paci E, Giorgirossi P. Women's Health, 2010

Come contenere questi effetti collaterali?

Donne 45-49 anni

Possibili strategie di screening *tailored*, che considerino:

- le caratteristiche individuali della donna ed il rischio associato di sviluppare un carcinoma mammario;
- la sensibilità della mammografia;

- densità mammografica;

densità mammografica

- fattore di rischio per lo sviluppo del tumore della mammella (componente ghiandolare);
- fattore che determina una minore sensibilità della mammografia (*effetto masking*)

Vachon CM et al. *Breast Cancer Res*, 2007

Come quantifichiamo la densità?

VISUALE:

scarsa riproducibilità della classificazione (scarsa abitudine da parte del radiologo);
studi su gruppi di radiologi senologi (dedicati) mostrano frequenti valutazioni discordanti.

Ciatto S, et al. Breast, 2005

Spayne MC et al. Breast J, 2012

TBST working Group. Epidemiol Prev, 2013

AUTOMATICA: da parte di software dedicati

- Cumulus (University of Toronto): semi-automatico, planare, stima % densità
- Quantra (Hologic): automatico, volumetrico
- Volpara (Matanika): automatico, volumetrico

$$BD_{\text{area}} = \frac{\text{Area tessuto ghiandolare}}{\text{Area mammella}}$$

Immagini processate

Sistemi in via di validazione, ancora non in uso nella pratica di screening.

Per ogni pixel determinati lo spessore di tessuto ghiandolare e di grasso.

Immagini non post-processate

Ciatto S et al. Breast, 2012

Keller BM et al. Med Phys, 2012

Possibile strategia: **screening *tailored*** intervallo di screening differenziato
in funzione della densità mammografica

Valutazione della densità in maniera dicotomica

BI-RADS 1-2 —————> rischio basso

BI-RADS 3-4 —————> rischio intermedio/alto

Attribuzione diverso intervallo di screening

rischio basso —————> annuale

rischio intermedio/alto —————> biennale

Paci E et al. Womens Health, 2010

La modulazione dell'intervallo di screening funziona?

Necessaria una valutazione circa:

- efficacia
- rapporto costi/danni vs benefici
- sostenibilità economica

Ad oggi nessuna evidenza, diversi studi avviati o che stanno partendo

Tailored Breast Screening Trial (TBST):

studio traslazionale di popolazione e di non inferiorità

Obiettivo: valutare l'impatto di una diversa modalità di screening (intervallo diverso in fx della densità) nel contesto operativo di un programma organizzato di popolazione



50-69 anni

Efficacia dello screening in questa fascia di età è ampiamente dimostrata

Verbeek AL et al. Lancet 1984

Tabar L et al. J Epidemiol Community Health, 1989

Wald NJ et al. Clin Oncol (R Coll Radiol), 1994

La partecipazione allo screening organizzato, invito attivo nella fascia di età 50-69 anni e mammografia a cadenza biennale, **riduce** del **35%** la **probabilità di morire** per cancro della mammella

Vainio H et al. Breast Cancer Screening. Lione, IARC-press, 2002

BMJ

Modern mammography screening and breast cancer mortality: population study

Studio prospettico, donne norvegesi 50-79 aa, seguite nel periodo compreso tra il 1986-2009; programma di screening, con invito biennale in fascia d'età 50-69aa, progressivamente attivato (1995-2005).

Riduzione della **mortalità** per cancro della mammella del **28%**.

Risparmiata 1 morte per ca mammario **ogni 368 inviti**.

Weedon-Fekjaer H et al, BMJ 17 June 2014

Ciò nonostante lo screening mammografico è stato oggetto di grande controversia

Olsen O, Gotzsche P. Cochrane Database Syst Rev. 2001

Rapporto COSTI/BENEFICI:

- sensibilità mammografia (mammella densa)
- specificità mammografia (falsi positivi);
- rischio della sovra-diagnosi (identificazioni lesioni indolenti)

SOLUZIONE:

Adozione di uno **screening *tailored* in funzione del livello personale di rischio** che:

- integri la mammografia con altre tecniche diagnostiche (US nel senso denso);
- modifichi l'intervallo di rescreening o (familiare ca. mammario, TOS)

LIMITI TEORICI E PRATICI
NESSUNA EVIDENZA SU
PRATICABILITA' ED EFFICACIA

Vantaggi: aumento di efficacia (maggiore nelle donne ad alto rischio)

riduzione sovra-diagnosi (nelle donne a basso rischio)

riduzione falsi positivi radiologici

riduzione dei costi globali

Peres J. J Natl Cancer Inst, 2010

Schousboe JT et al. Ann Intern Med 2011

Bonelli L, Poirè I. Epidemiol Prev, 2013

Rapporto COSTI/BENEFICI:

- **sensibilità mammografia** (mammella densa)
- **specificità mammografia** (falsi positivi);
- rischio della sovra-diagnosi (identificazioni lesioni indolenti)

SOLUZIONE:

Adozione di ***nuove tecniche diagnostiche*** che garantiscano:

 aumento di efficacia

 riduzione falsi positivi radiologici

 riduzione dei costi globali

Tomosintesi (DBT): studi prospettici sull'uso integrato della 2D+DBT vs 2D

CANCER DETECTION RATE

TRIALS/STUDIES	Target population	Age	Design	Incr. cancer detection rate
Trento/Verona (STORM) ¹	Population breast-cancer screening	49-69aa	2D vs 2D+DBT	2.7‰
Oslo OTST) ²	Population breast-cancer screening	50-69aa	2D vs 2D+DBT	2.3‰
Houston (TOPS) ³	Asymptomatic women	≥18aa	2D vs 2D+DBT	1.4‰
Yale ⁴	Asymptomatic women	>40aa	2D vs 2D+DBT	0.5‰
Malmø (MBTST) ⁵	Population breast-cancer screening	40-74aa	2D vs 2D+swDBT	~2 ‰

¹) *Ciatto S et al.: Lancet Oncol, 2013*

²) *Skaane P et al.: Eur Radiol, 2013*

³) *Rose SL et al.: Am J Roentgenol, AJR 2013*

⁴) *Haas BM et al.: Radiology, 2013*

⁵) *Interim analysis: presented at the ECR, Vienna, 2014*

**Incremento medio
DR 2‰**

FALSE POSITIVE RECALL RATE

TRIALS/STUDIES	Case read	Recalled Cases		Recall Rate (%)	Recalled: Rel. Change (%)
		2D	3D		
Trento/Verona (STORM)	7.292	180	401(93)	6.2	-17 %
Oslo (OTST)	12.631	1.382	1.175	10.3 8.5	-18 %
Houston, TOPS Compr. Breast	2D: 13.856 +3D: 9.499	1208	518	8.7 5.5	-37 %
Yale University (New Haven, CT)	2D: 7.058 +3D: 3.100	38	25	12 8.4	-30 %
Malmö (MBTST)	7.500	-	-		+40%

- 1) *Ciatto S et al.: Lancet Oncol, 2013*
- 2) *Skaane P et al.: Eur Radiol, 2013*
- 3) *Rose SL et al.: Am J Roentgenol, AJR 2013*
- 4) *Haas BM et al.: Radiology, 2013*
- 5) *Interim analysis: presented at the ECR, Vienna, 2014*

**Riduzione
FPRs 17-18%**

Studio retrospettivo sull'uso integrato della mammografia 2D+DBT vs 2D
 multicentrico (from 13 academic and nonacademic breast centers)
 mixed models adjusting for site as a random effect

Friedewald SM, et al.

JAMA. 2014;311(24):2499-2507. doi:10.1001/jama.2014.6095

454.850 esami (n=281.187 2D; n=173.663 2D-DBT)

	Cancer detection ‰	Invasive cancer detection ‰	In situ cancer detection ‰
2D	4.2	2.9	1.4
2D+DBT	5.4	4.1	1.4
Diff.	1.2	1.2	-

	Recall rate ogni 1000*	VPP for recall %
2D	107	4.3
2D+DBT	91	6.4
Diff.	16.1	2.1

*The model estimate adjusted for site as a random effect and treated time period as a fixed effect.

L'uso integrato della mammografia 2D+DB determina:

BENEFICI	COSTI
Aumento sensibilità	Tempi di esecuzione
Aumento specificità	Dose
	Tempi di lettura

TEMPI DI ESECUZIONE

Prevalentemente teorici, pochi li hanno misurati nella pratica

tempi di esecuzione medi per esame <i>7 TSRM esperti, 100 esami per tecnica</i> <i>Selenia Dimension (Hologic, Bedford, Mass) DBT system</i>	
TSRM	Tempi medi
2D	3'13"
2D+3D	4'03"
≠ 2D+3D vs 2D	+49"
≠% 2D+3D vs 2D	+26%

Impatto realistico + 10%

Bernardi D, et. al Br J Radiol, 2012

Sarebbe interessante poter valutare l'impatto di utilizzo in screening delle altre apparecchiature tomo!

DOSE

L'utilizzo integrato della DBT e della 2D determina un raddoppio della dose

	2D	2D + DBT Combo®
<i>Oslo Trial*</i> DGM per view	1.58 ± 0.61mGy	3.52 ± 1.08mGy
<i>Storm Trial**</i> DGM per view	1.22 ± 0.388 mGy	2.99 ± 0.879mGy

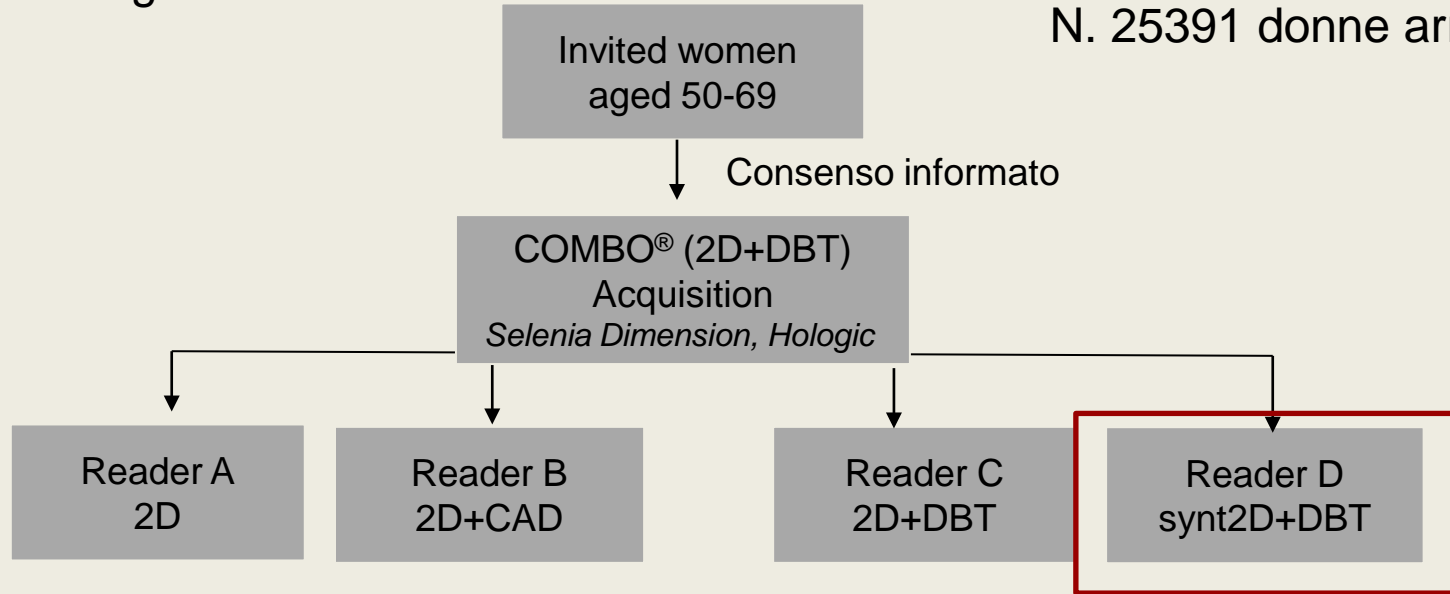
Skaane P et al. Eur Radiol, 2013
Bernardi D et al. EJC, 2014

Possibili soluzioni:

- riduzione della dose in fase di acquisizione;
- utilizzo software per ricostruzione di una **2D sintetica** dai dati acquisiti durante DBT

L'utilizzo di una 2D sintetica
riduce la dose ghiandola
 media?

Oslo trial
 N. 25391 donne arruolate

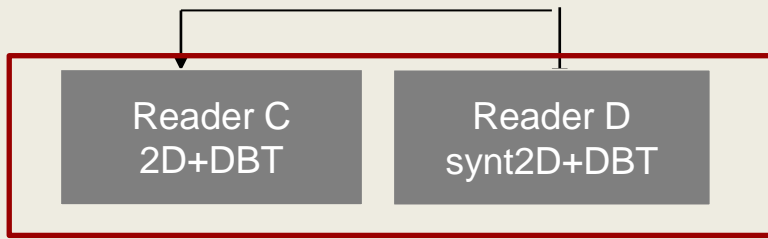


	2D	2D + DBT Combo®	synt2D + DBT C-view®
<i>Oslo Trial</i> DGM per view	1.58 ± 0.61mGy	3.52 ± 1.08mGy	1.95 ± 0.58mGy

- 45%

Skaane P et al. Radiology, 2014

Uso integrato di synt2D+3D:
stessi risultati di 2D+3D?



	PERIODO 1 (n=12621)			PERIODO 2 (n=12270)		
	FFDM+DBT	synt2D*+DBT	Diff %	FFDM+DBT	synt2D**+DBT	Diff %
FP rate	5.3%	4.6%	-0.8% (ns)	4.6%	4.5%	-0.1% (ns)
N. Cancers	101/121	94/121	-7% (ns)	96/110	94/110	-2% (ns)
Cancers detection	8‰	7.4‰	-0.6% (ns)	7.8‰	7.7‰	-0.1% (ns)
VPP	28.5%	30.3%	+1,8% (ns)	32.1%	34.9%	+2.8% (ns)

Non inferiorità della **lettura integrata synt2D+3D** rispetto alla integrata 2D+3D

«Globalmente i livelli di performance sono paragonabili in termini di DR e FPR....

....l'uso integrato della 2D sintetica/DBT dovrebbe essere **accettato nell'uso routinario nella pratica di screening.**»

TEMPI DI LETTURA

Trial/studio	2D (media)	2D+DBT (media)	Diff. 2D+DBT vs 2D	Diff. % 2D+DBT vs 2D
Trento study*	33''	77''	44''	+135%
Oslo trial**	48''	89''	41''	+85%
Dang et al***	114''	168''	54''	+47%

*Bernardi D, Ciatto S et al.: BJR, 2012

**Skaane P et al.: Eur Radiol, 2013

***Dang PA et al: Radiology, 2014

In Europa valori simili con **raddoppio tempo** per lettura integrata 2D/3D

tempi di lettura per singolo esame (esclusa refertazione e revisione precedenti)

DIG: Workstation GE; ANA: visore rotante da 150 casi
2 radiologi esperti (500-100 casi per tecnica)

radiologo	ANA	DIG	Diff %
media	14.5''	25.5''	+75%

Ciatto S, et al Eur J Radiol, 2006

TEMPI DI LETTURA: nuove strategie?

Effetto lettura integrata 2D+3D rispetto alla 2D				
	N.cancers	CDR‰	↑CDR‰	p
2D, sr	35	4.8	-	
2D+3D sr	55	7.5	2.7	<0.001
2D, dr	39	5.3	-	-
2D+3D dr	59	8.1	2.7	<0.001

sr: lettura singola
dr: doppia lettura

Houssami N, et al. Eur J Cancer 2014

**la singola lettura integrata 2D+3D
meglio della doppia lettura 2D**

La doppia lettura è associata ad un ulteriore aumento della detection rate (0.55‰) sia rispetto alla mammografia 2D che all'integrata 2D/3D

Confronto lettura integrata 2D+3Dsr con doppia lettura 2D				
	N.cancers	CDR‰	↑CDR‰	p
2D, dr	39	5.3	-	-
2D+3D sr	55	7.5	2.2	<0.001

Houssami N, et al. Eur J Cancer 2014

in termini di tasso di richiami per tasso di FPR, la **singola lettura integrata 2D+3D** performa meglio della doppia lettura integrata 2D/3D

Screening strategy	Single reading		Double-reading	
	N. FPR	FPR%	N. FPR	FPR%
Richiami totali, o 2D o 2D/3D	328	4.5%	394	5.5%
Richiami della 2D + 2D/3D	148	2.0%	180	2.5%
Richiami sola 2D	124	1.7%	141	2.0%
Richiami sola 2D/3D	56	0.8%	73	1.0%
Conditional FPR* (richiami positivi alla 2D/3D)	204	2.8%		

Houssami N, et al. Eur J Cancer 2014

* Utilizzando la positività alla integrata 2D/3D come condizione



70-74 anni

Arruolamento o naturale prosecuzione di un percorso di screening già intrapreso
Invito biennale (?) fino a 74aa

Proseguire lo screening nelle donne 70-80 aa evita 2 decessi per ca. mammario
ogni 1000 donne invitate/aderenti;
mammografia di screening raccomandata alle donne che abbiano una aspettativa
di vita di almeno 10 aa (?)

Walter LC, Schonberg MA. Jama 2014

Rapporto COSTI/BENEFICI:

- sensibilità mammografia (seno meno denso)
- specificità mammografia (bassa prevalenza lesioni benigne; minore effetto *masking*);
- maggior VPP dello screening;
- minor costo per cancro diagnosticato;
- **rischio di sovra-diagnosi/sovra-trattamento** (identificazioni lesioni indolenti);
- **ridotto beneficio screening** (mortalità competitiva).

Aspettativa di vita si è allungata

Documento di consenso GISMa

Distante V et al. Epidemiol Prev 2007

Prioritaria l'**estensione** ed il **consolidamento** sul piano organizzativo, quantitativo e qualitativo del programma di screening **nelle donne oltre i 50 anni**;

iniziative per **governare la domanda spontanea** nella fascia di età considerata; **i programmi di screening**, in quanto posseggono già le competenze e le strutture necessarie, siano messi in condizione di farsi carico della richiesta spontanea;

L'**estensione** del programma di screening organizzato **sotto i 50 anni** 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.



Vi ringrazio!