

INDICATORI CLINICO-PATOLOGICI PER LA VALUTAZIONE DELLA STRATEGIA DI SCREENING MAMMOGRAFICO OPPORTUNISTICO IN CANTON TICINO

A. Bordoni, L. Mazzucchelli, A. Spitale

Introduzione

Il dibattito sui programmi di screening mammografici è ancora oggi vivace e di interesse pubblico. Nonostante i benefici di tali programmi per le donne tra 50-69 anni siano oramai noti e dimostrati da numerosi studi clinici e di popolazione, persistono ancora alcune discussioni. A seguito della pubblicazione di alcuni studi americani^{1,2} su costi e benefici dei programmi di screening dei tumori mammari, la U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) ha diffuso nel novembre 2009 nuove raccomandazioni finalizzate alla razionalizzazione della prevenzione secondaria del carcinoma del seno.³⁻⁵ In particolare, è stata proposta da un lato l'abolizione della mammografia quale esame di routine tra 40-49 anni d'età, dall'altro l'esecuzione della mammografia con cadenza biennale (e non più annuale) e l'estensione del gruppo d'età target alle donne più anziane, ovvero 50-74 anni (e non più fino a 70). Le ragioni che hanno portato a tali cambiamenti sono molteplici. Innanzitutto, la riduzione della mortalità, seppur significativa, è in termini assoluti più debole (ed ottenibile ad un costo più elevato) nelle quarantenni rispetto alle donne oltre i 50 anni, in quanto la malattia è meno frequente. Inoltre, la pro-

babilità di ottenere falsi positivi e/o sovra-diagnosi è maggiore nelle donne più giovani, causando ansietà e stress inutili. Un recente studio ha infatti stimato un 60% in più di falsi positivi e biopsie non necessarie tra le quarantenni sottoposte regolarmente a screening mammografico.¹ La seconda proposta è scaturita dall'osservazione che uno screening più frequente non è necessariamente associato a migliori outcomes. Inoltre, il tasso di falsi positivi appare essere molto più basso in un programma di screening mammografico biennale. L'intento della USPSTF non è stato certamente quello di screditare l'efficacia dello screening mammografico, che, sulla base delle attuali conoscenze scientifiche, rimane senza dubbio lo strumento migliore ed essenziale per favorire la diagnosi precoce di un tumore, individuato quindi nella sua fase iniziale, che consente un intervento terapeutico tempestivo e meno invasivo, e una riduzione del rischio di insorgenza di recidive e/o metastasi. Tuttavia, i progressi in campo genetico hanno contribuito ad identificare distinti gruppi di donne a rischio e differenti sottotipi di tumore mammario, fatto questo che col tempo potrà richiedere l'introduzione di strumenti di screening "personalizzati" a seconda del rischio che ciascuna donna presenta. In particolare, la USPSTF sostiene tale prospettiva per motivare la razionalizzazione dello screening mammografico tra i 40 e i 49. Forse interessante il fatto che la posizione americana qui descritta non è altro che un riallineamento alle direttive europee attualmente in vigore che prevedono uno screening organizzato a cadenza biennale per tutte le donne di età compresa tra 50 e 69 anni. Tali linee-guida prevedono altresì una serie di indicatori di qualità a cui un programma di screening mammografico deve attenersi al fine di garantirne il buon funzionamento dello stesso e l'accuratezza della diagnosi.

In Europa lo screening sistematico è

presente in 18 paesi, a livello nazionale, come in alcuni paesi nordici (Norvegia, Svezia, Finlandia, Olanda, Gran Bretagna), e a livello regionale nelle rimanenti nazioni, con una copertura complessiva di oltre il 75% della popolazione femminile presente nel gruppo di età target di 50-69 anni (**Figura 1**).⁶ La Svizzera è caratterizzata dalla coesistenza tra programmi di screening sistematici, attivi da anni nelle regioni francofone (cantoni Ginevra, Vaud, Vallese, Friburgo, Neuchâtel e Jura) e strategie di screening di tipo opportunistico nei cantoni germanofoni e nel sud, incluso il canton Ticino (**Figura 2**).⁷ Nel corso del 2009 è stato attivato un programma di screening mammografico anche nel canton San Gallo, mentre nel 2010 nel canton Berna. Infine, anche il Grigioni ha aderito a tale iniziativa, promuovendo ed accettando il suo avvio nel settembre 2009.

Certo è che, rispetto alle strategie di tipo opportunistico, i programmi di screening sistematico costano meno e assicurano un miglioramento della

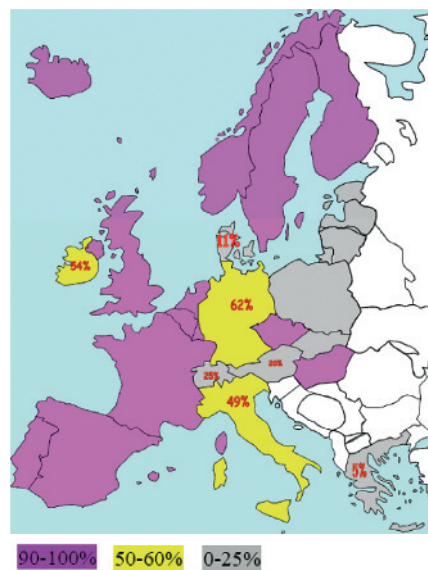


Fig. 1: Copertura della popolazione femminile tra 50 e 69 anni da parte dei programmi di screening mammografico in Europa.⁶

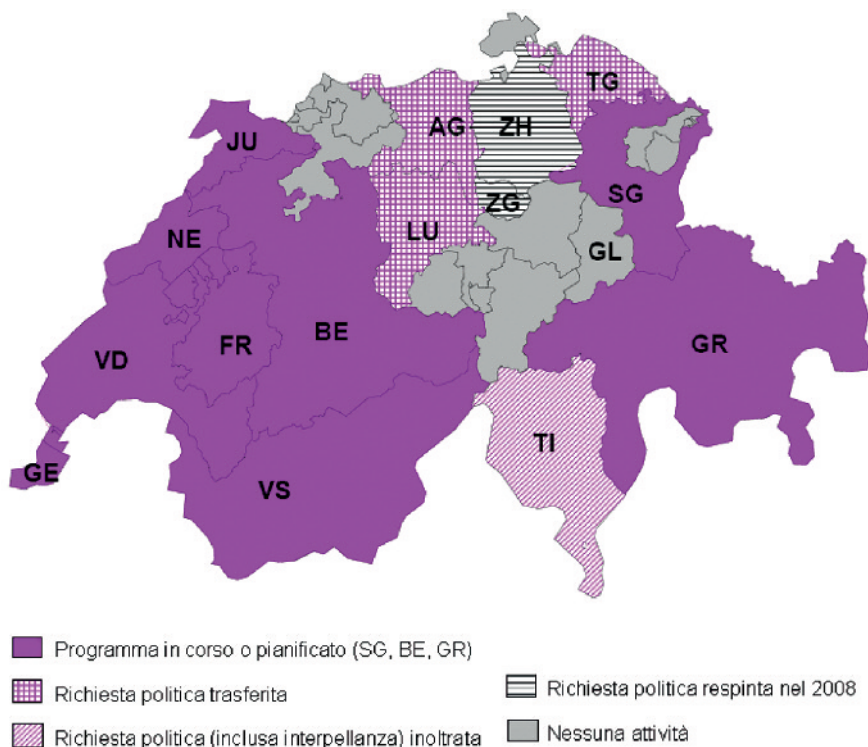


Fig. 2: I programmi di screening mammografico del tumore della mammella in Svizzera.⁷

qualità delle mammografie, in quanto seguono criteri di qualità chiaramente definiti, tra cui la doppia lettura dell'esame a cura di due radiologi.^{6,8} I programmi hanno, inoltre, il vantaggio di essere equi, dato che tengono conto di tutte le donne indipendentemente dallo stato sociale, dalla propria assicurazione malattia e disponibilità finanziaria. Tutte ricevono un invito a sottoporsi ad un controllo, anche quelle che non si presentano regolarmente ai controlli o che non dispongono di sufficienti informazioni. Vi sono, pertanto, numerosi vantaggi a sostenere una misura di tipo collettivo piuttosto che rimettersi alla responsabilità individuale.^{6,8}

L'esperienza in Ticino

Data la difficoltà di proporre misure di prevenzione primaria del carcinoma del seno, la prevenzione secondaria ri-

mane pressoché l'unica strategia percorribile al fine di ridurre la mortalità. Lo scopo è quello di diagnosticare il cancro possibilmente nella sua fase precoce riducendo così la probabilità di progressione, recidiva e metastasi a distanza. Se da un lato la riduzione della mortalità evidenziata dagli studi clinici nell'ambito di un programma di screening organizzato si aggira attorno al 25-30%, la diagnosi precoce favorisce il miglioramento della qualità di vita delle pazienti oncologiche.⁹ La convivenza dei due metodi di screening (opportunistico e organizzato) presenti in Svizzera offre certamente l'opportunità di investigare le differenze tra i due approcci mammografici. In tale contesto, nel sud della Svizzera è stato condotto uno studio di popolazione finalizzato alla produzione di indicatori specifici e alla valutazione dell'impatto dello screening opportunistico.¹⁰ Al fi-

ne di evitare una possibile influenza che le modalità terapeutiche regionali applicate potrebbero avere sull'outcome del carcinoma del seno, l'analisi è stata focalizzata sui principali fattori prognostici conosciuti riscontrati al momento della diagnosi, appunto prima che la terapia abbia avuto inizio. Lo studio è stato promosso dal Registro Cantonale dei Tumori¹¹ e dall'Istituto Cantonale di Patologia, dove sono state condotte tutte le analisi istopatologiche. Un totale di 3047 casi incidenti di tumore mammario sono stati diagnosticati in Ticino nel periodo 1996-2007: 2860 (93.9%) carcinomi invasivi e 187 (6.1%) carcinomi duttali in situ (DCIS).

Le principali caratteristiche dei tumori invasivi sono riportate in **Tabella 1**. Emerge una maggiore prevalenza (44.5%) di tumori nella classe d'età target per lo screening mammografico (50-69 anni), mentre il 20.7% e il 34.8% si è verificato rispettivamente prima dei 50 anni e oltre i 69. L'analisi dei trend di incidenza evidenzia un aumento dell'incidenza dei tumori invasivi mammari nella classe d'età 50-69 anni e oltre i 70 anni (**Figura 3**). Similmente a quanto osservato per i tumori invasivi, la maggior parte dei DCIS si concentra nella classe d'età 50-69 anni (108 casi, 58%). La proporzione di DCIS rispetto alla totalità di 3047 casi inclusi nello studio aumenta dal 5.8% nel periodo 1996-2001 al 6.4% nel periodo 2002-2007, soprattutto negli ultimi due anni di osservazione, quando raggiunge circa il 10%. In termini di incidenza, il tasso standardizzato dei DCIS per l'intero periodo è pari a 5.7 casi per 100.000 donne, tasso che rimane sostanzialmente stabile fino al 2005 e che aumenta negli ultimi 2 anni (11.5 casi per 100.000). Anche in questo caso, l'aumento dei tassi di incidenza è marcato nella classe d'età target 50-69 anni e oltre i 70 anni (**Figura 3**).

Il diametro medio dei tumori invasivi è diminuito significativamente da 22.0

Variabile	Intero periodo 1996-2007 N = 2860	1996-2001 N = 1328 (46.4%)	2002-2007 N = 1532 (53.6%)	P-value
Età				
media±dev.st (anni)	63.0±14.5	62.7±14.8	63.3±14.3	0.2915
mediana	63	62	63	0.1759
Classi d'età, n (%)				
<50	591 (20.7%)	284 (21.4%)	307 (20.0%)	0.6420
50-69	1273 (44.5%)	582 (43.8%)	691 (45.1%)	
>69	996 (34.8%)	462 (34.8%)	534 (34.9%)	
Diametro del tumore				
media±dev.st (mm)	21.1±12.9	22.0±13.2	20.3±12.6	0.0008
mediana	19	20	18	<0.0001
Classi di diametro, n (%)				
≤1.0 cm	383 (15.8%)	165 (14.6%)	218 (16.9%)	0.0441
1.0-2.0 cm	1082 (44.7%)	486 (43.1%)	596 (46.0%)	
2.0-5.0 cm	888 (36.7%)	446 (39.6%)	442 (34.1%)	
>5.0 cm	69 (2.8%)	30 (2.7%)	30 (3.0%)	
sconosciuto o definito dopo terapia	438	201	237	
Stato dei linfonodi, n (%)				
positivo	1032 (40.0%)	491 (40.5%)	541 (39.5%)	0.5862
negativo	1551 (60.0%)	721 (59.5%)	830 (60.5%)	
sconosciuto o definito dopo terapia	277			
Metastasi a distanza, n (%)				
M0	2591 (94.0%)	1197 (93.6%)	1394 (94.3%)	0.4230
M1	166 (6.0%)	82 (6.4%)	84 (5.7%)	
MX	103	49	54	
Stadio AJCC, n (%)				
stadio I	1023 (40.2%)	464 (38.1%)	559 (42.2%)	0.2045
stadio II	1041 (40.9%)	520 (42.7%)	521 (39.3%)	
stadio III	314 (12.4%)	152 (12.5%)	162 (12.2%)	
stadio IV	166 (6.5%)	82 (6.7%)	84 (6.3%)	
sconosciuto o definito una terapia	316	110	206	
Grado istologico (Elston/Ellis), n (%)				
ben-/moderatamente differenziato	1876 (70.4%)	821 (67.0%)	1055 (73.3%)	0.0003
scarsamente differenziato	789 (29.6%)	405 (33.0%)	384 (26.7%)	
sconosciuto o non-classificato	195	103	92	

Tab. 1: Caratteristiche clinico-patologiche delle donne diagnosticate con tumore invasivo mammario in Canton Ticino, 1996-2001 versus 2002-2007.

mm nel periodo 1996-2001 a 20.3 mm nel periodo 2002-2007 ($p=0.0008$); i corrispondenti valori mediani sono diminuiti da 20.0 mm a 18 mm ($p<0.0008$). Anche l'analisi annuale dei trend evidenzia un decremento significativo del diametro medio e mediano, con un andamento più marcato nel gruppo di donne tra 50 e 69

anni (**Figura 4**). Inoltre, è stato osservato un aumento nel numero dei tumori con diametro ≤ 10 mm o 11-20mm, mentre le lesioni con diametro maggiore di 20mm sono diminuite (**Figura 5**, $p=0.0441$).

Circa il 40% dei tumori invasivi si presentano alla diagnosi con metastasi linfonodali e solo il 6% dei casi pre-

senta metastasi a distanza. Oltre l'80% dei casi è diagnosticato allo stadio I o II, con un incremento nei due periodi dello stadio I (dal 38.1% al 42.2%), accompagnato da un decremento dello stadio II (dal 42.7% al 39.3%). Tali risultati si confermano quando sono espressi in termini di tassi standardizzati sulla popolazione

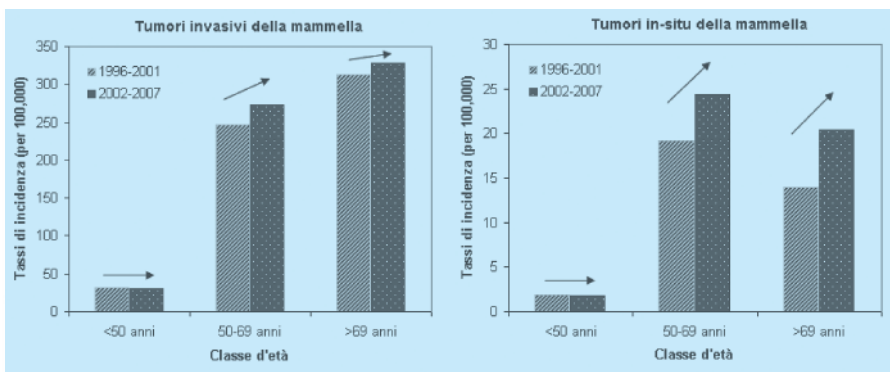


Fig. 3: Trend di incidenza dei tumori invasivi della mammella diagnosticati in Canton Ticino nel periodo 1996-2007, secondo la classe d'età alla diagnosi.

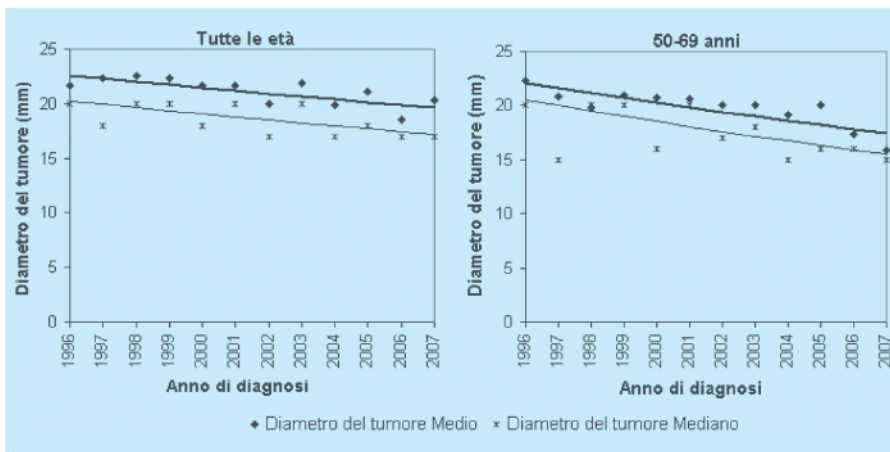


Fig. 4: Trend annuale del diametro medio e mediano dei tumori invasivi della mammella diagnosticati in Canton Ticino nel periodo 1996-2007.

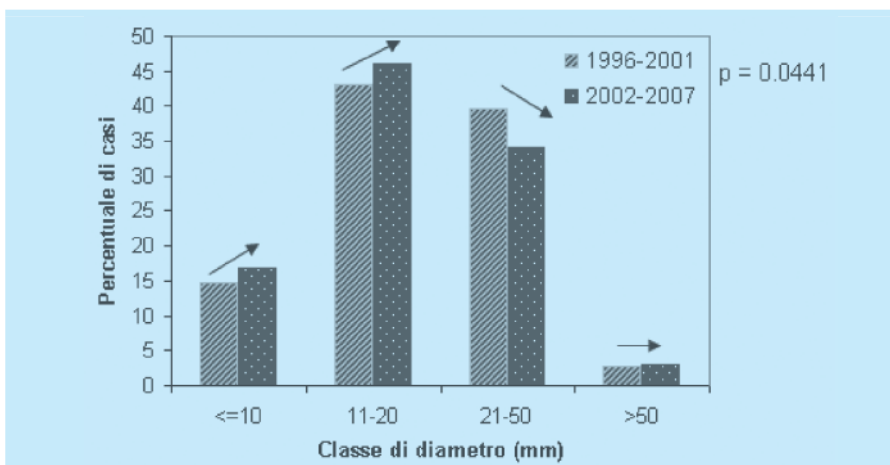


Fig. 5: Percentuale dei tumori invasivi della mammella diagnosticati in Canton Ticino nel periodo 1996-2007, secondo la classe di diametro del tumore.

mondiale (Figura 6). Dalla figura emerge, inoltre, un aumento, seppur non statisticamente significativo, dei carcinomi duttali in-situ (=stadio 0). Per quanto riguarda il grado di differenziazione, parallelamente ad una diminuzione dei tumori invasivi scarsamente differenziati (da 33.0% a 26.7%, rispettivamente nei due periodi di considerati), si osserva un incremento delle lesioni ben/moderatamente differenziate (da 67.0% a 73.3%, $p=0.0003$). Simili risultati sono presenti per la classe d'età 50-69 anni. Tale scenario è confermato dai trend di incidenza. (Figura 7). Nei DCIS, invece, si osserva un trend in aumento dei tassi di incidenza in entrambi i gruppi. Infine, la Tabella 2 riporta il confronto tra i maggiori indicatori riportati nelle linee-guida dei programmi di screening, i risultati presentati in canton Ticino, che derivano da una strategia di screening di tipo opportunistico, e quelli pubblicati negli studi su base di popolazione presenti in letteratura, provenienti da regioni dove è presente un programma di screening sistematico.^{6,12,17} Da tali confronti emergono alcuni punti fondamentali:

- la proporzione di carcinomi in-situ è più bassa in Ticino (6.1%) rispetto al risultato riportato in Olanda (7.4% e 10%) e negli Stati Uniti (13% e 15%);
- nella classe d'età 50-69 anni tale proporzione raggiunge l'8.4% in Ticino, l'11.6% in Olanda, il 12.3% in canton Ginevra e il 12.5% in canton Vaud;
- la proporzione di tumori con diametro ≤ 10 mm nelle donne tra 50-69 anni è pari al 18.2% in Ticino, rispetto al 26.1% e 30.1% rispettivamente nei cantoni Ginevra e Vaud;
- il diametro mediano dei tumori è più elevato in Ticino (19 mm) rispetto a quello osservato in Danimarca e Rhode-Island (15mm);
- la percentuale dei tumori diagnosticati allo stadio I osservata in Ticino (40.2%) è in linea con quella ripor-

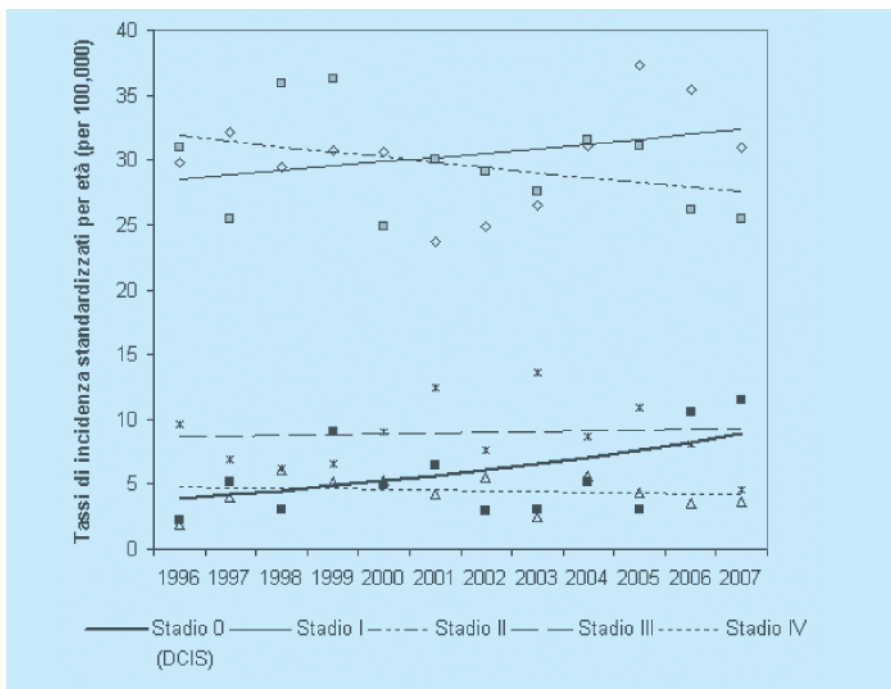


Fig. 6: Trend dei tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione mondiale dei tumori invasivi ed in situ (DCIS) della mammella diagnosticati in Canton Ticino nel periodo 1996-2007, secondo lo stadio alla diagnosi.

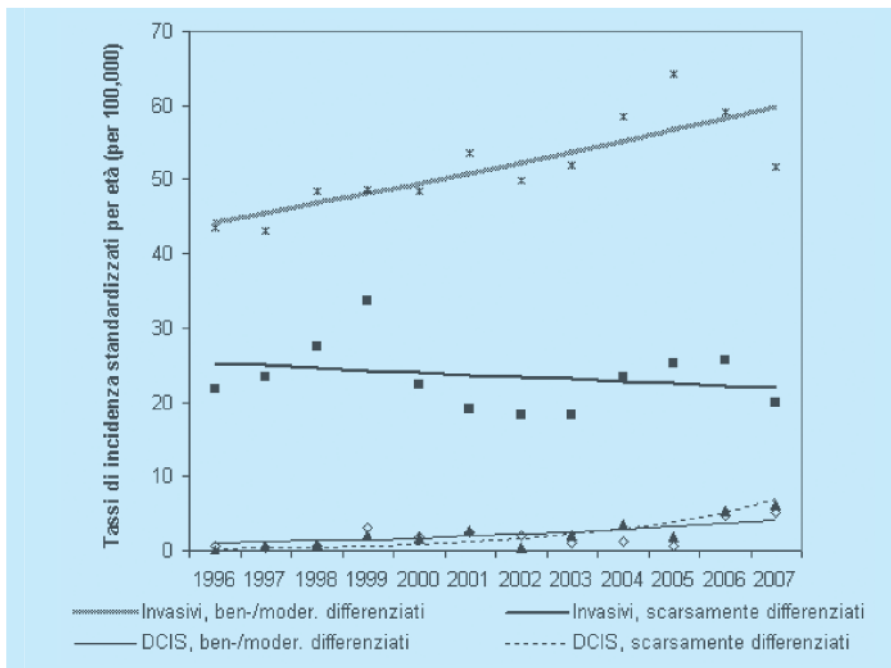


Fig. 7: Trend dei tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione mondiale dei tumori invasivi ed in situ (DCIS) della mammella diagnosticati in Canton Ticino nel periodo 1996-2007, secondo il grado istologico.

tata in altri paesi europei dove è presente un programma di screening (39% in Olanda, 43% in Danimarca), ma è più bassa di quanto riportato negli Stati Uniti (53.5%).

Discussione

Lo studio si propone di dare una visione d'insieme dei principali fattori prognostici del carcinoma della mammella al momento della diagnosi, in modo tale da avere elementi di valutazione indipendenti dall'approccio terapeutico adiuvante proposto e intrapreso.

Tra i punti forti dello studio va sicuramente citata la valutazione della strategia di screening sull'intera popolazione a rischio, fatto questo che annulla la possibilità di *selection bias*. È noto, infatti, che in presenza di un programma di screening organizzato, gli indicatori di buon funzionamento del programma sono riferiti esclusivamente al gruppo di donne partecipanti allo stesso. Nel nostro caso, invece, l'analisi si è basata sull'osservazione dell'intera comunità presente in Ticino. Lo studio offre quindi una riconsiderazione di alcuni indicatori di performance delle "European guidelines for quality assurance in breast cancer screening"⁸ su base di popolazione. Questo procedere permette di creare indicatori anche laddove lo screening è di tipo opportunistico. Questa è sicuramente la peculiarità fondamentale che uno strumento come un Registro Tumori può fornire. Tra gli altri punti forti citiamo l'omogeneità dell'accesso alle cure da parte delle pazienti considerate, l'alta qualità dei dati analizzati, con una bassa percentuale di valori mancanti, e l'alta risoluzione dei parametri proposti. La solidità dei dati garantisce così anche un'affidabile valutazione del dato nell'arco del tempo. Infine, la pubblicazione dello studio su una rivista scientifica di alto livello, quale è il British Journal of Cancer, che ha comportato la revisione di contenuti

Parametro	Linne-guida dei programmi di screening	Ticino 1996-2007	Altri studi su base di popolazione [^]
Proporzione dei tumori in-situ	ND	6.1%	7.4% e 10% in Olanda (12, 13) 13% e 15% in US (14, 15)
Proporzione dei tumori in-situ (50-69 anni)	10-20%	8.4%	11.6% in Olanda (13) 12.3% nel Canton Ginevra (6, 16) 12.5% nel Canton Vaud (6, 16)
Proporzione dei tumori invasivi con diametro ≤10 mm (50-69 anni)	≥25-30%	18.2% *	26.1% nel Canton Geneva (6, 16) 30.1% nel Canton Vaud (6, 16)
Proporzione dei tumori invasivi con diametro ≤20 mm (50-69 anni)	ND	63.5% *	70.4% nel Canton Geneva (6, 16) 70.1% nel Canton Vaud (6, 16)
Diametro mediano dei tumori invasivi (mm)	ND	19 mm	15mm in Rhode Island (14) 15mm in Danimarca (17) 20mm in Danimarca (17)
Diametro medio dei tumori invasivi (mm)	ND	21mm	20mm a Rhode Island (14)
Proporzione dei tumori invasivi con linfonodi negativi	>70-75%	60%	53.7% in Danimarca (17) 43.3% in Danimarca (17) 64.7% in Rhode Island (14)
Proporzione dei tumori invasivi con Stadío I	ND	40.2%	39% in Olanda (12) 43% in Danimarca (17) 29% in Danimarca (17) 53.5% in Rhode Island (14)
Proporzione dei tumori invasivi con Stadío II+	<25-30%	59.8%	57% in Olanda (12) 46.5% in Rhode Island (14)

ND: non disponibile
[^] tutti i risultati provengono da Regioni in cui è presente un programma di screening organizzato, con l'eccezione di quelli riportati in corsivo, che invece derivano da screening di tipo opportunistico
* risultati relativi al periodo 2000-2005, con l'obiettivo di essere confrontabili con i dati disponibili in Svizzera (Ginevra e Vaud)

Tab. 2: Confronto dei principali indicatori tra le linne-guida dei programmi di screening mammografico, i risultati ottenuti in Ticino e quelli provenienti da altri studi su base di popolazione.

e metodi da parte di esperti professionisti nel campo, è certamente un ulteriore fattore di garanzia di qualità dei risultati.¹⁰

Tra i punti deboli dell'analisi va citato il fatto che a livello individuale non siano state analizzate l'indicazione (ad.es. controllo in paziente asintomatico versus sintomatico) e la frequenza delle mammografie svolte

prima dell'insorgenza della neoplasia mammaria. È stata considerata, per contro, la percentuale di donne che dichiarano di essersi sottoposte ad almeno una mammografia nel corso della propria vita, informazione derivata da una precedente indagine svizzera sulla salute¹⁸ ed ottenuta tramite la compilazione di un questionario che, tuttavia, non è stato

appositamente formulato in vista del presente studio.

In conclusione, dall'analisi condotta nel sud della Svizzera si evince che una strategia di screening mammografico di tipo opportunistico può certamente contribuire al miglioramento dei principali fattori prognostici alla diagnosi, ma l'impatto è inferiore rispetto a quanto osservato in regioni e paesi do-

ve è presente un programma di screening sistematico, in cui tali fattori prognostici sono più favorevoli.

A. Bordoni, L. Mazzucchelli e A. Spitale
Istituto cantonale di patologia e
Registro Tumori

Bibliografia

- 1 Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, Berry DA, de Koning HJ, Draisma G, et al. Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms. *Ann Intern Med* 2009;151(10):738-47.
- 2 Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;151(10):727-37, W237-42.
- 3 Partridge AH, Winer EP. On mammography-more agreement than disagreement. *N Engl J Med* 2009;361(26):2499-501.
- 4 Truog RD. Screening mammography and the "r" word. *N Engl J Med* 2009;361(26):2501-3.
- 5 Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;151(10):716-26, W-236.
- 6 Schopper D, de Wolf C. Breast cancer screening by mammography: International evidence and the situation in Switzerland. Bern: Swiss Cancer League, Oncosuisse; 2007.
- 7 Lega svizzera contro il cancro. Dati essenziali sui programmi di screening mammografico del cancro del seno. Ottobre 2009: Info-Mese Cancro del seno.
- 8 European Commission. European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities. Fourth Edition; 2006.
- 9 Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4):CD001877.
- 10 Bordoni A, Probst-Hensch NM, Mazzucchelli L, Spitale A. Assessment of breast cancer opportunistic screening by clinical-pathological indicators: a population-based study. *Br J Cancer* 2009;101(11):1925-31.
- 11 Bordoni A, Spitale A, Mazzola P. Ticino Cancer Registry Web site: <<http://www.ti.ch/cancer>>.
- 12 Louwman WJ, Voogd AC, van Dijck JA, Nieuwenhuijzen GA, Ribot J, Pruijt JF, et al. On the rising trends of incidence and prognosis for breast cancer patients diagnosed 1975-2004: a long-term population-based study in southeastern Netherlands. *Cancer Causes Control* 2008;19(1):97-106.
- 13 van Steenbergen LN, Voogd AC, Roukema JA, Louwman WJ, Duijm LE, Coebergh JW, et al. Screening caused rising incidence rates of ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2008.
- 14 Coburn NG, Chung MA, Fulton J, Cady B. Decreased breast cancer tumor size, stage, and mortality in Rhode Island: an example of a well-screened population. *Cancer Control* 2004;11(4):222-30.
- 15 Malmgren JA, Atwood MK, Kaplan HG. Increase in mammography detected breast cancer over time at a community based regional cancer center: a longitudinal cohort study 1990-2005. *BMC Cancer* 2008;8:131.
- 16 Bulliard JL, Ducros C, Jemelin C, Arzel B, Fioletta G, Levi F. Effectiveness of organised versus opportunistic mammography screening. *Ann Oncol* 2009;20(7):1199-202.
- 17 Jensen AR, Madsen AH, Overgaard J. Trends in breast cancer during three decades in Denmark: stage at diagnosis, surgical management and survival. *Acta Oncol* 2008;47(4):537-44.
- 18 Federal Office of Statistics. Swiss Health Survey. 2008.