



Donne a rischio intermedio

PAOLO GIORGI ROSSI, EUGENIO PACI

■ Laziosanità - Agenzia di Sanità Pubblica, Regione Lazio
Via di S. Costanza 53, 00198 Roma

INTRODUZIONE

La possibilità di modulare le modalità di screening sulla base del rischio individuale è stata da più parti considerata come la prossima sfida da affrontare per i programmi di screening (1-3).

La questione diventa particolarmente rilevante quando si pensa all'ampliamento delle fasce di età bersaglio dello screening, soprattutto per le donne fra i 40 e i 50 anni.

Nasce così la necessità di individuare marker che permettano di distinguere nella popolazione generale donne a maggior rischio di sviluppare la malattia, e che dunque possano trarre maggiori benefici da un intervento di prevenzione secondaria, e donne con un minor rischio e dunque un rapporto fra possibili benefici e danni dello screening peggiore.

Il dibattito è stato recentemente riaperto dall'uscita delle nuove raccomandazioni della USPTF (4), espressione del Center for Disease Control and Prevention (CDC). L'attuale revisione cambia radicalmente le raccomandazioni per la fascia di età 40-49 negli Stati Uniti: mentre nella versione del 2002 (5) si raccomandava l'effettuazione della mammografia annualmente, ora per questa fascia di età non viene raccomandato nessun intervento di routine e si consiglia di discutere con il proprio medico vantaggi e possibili svantaggi dell'effettuazione della mammografia.

Le linee guida americane assumono così una posizione molto più simile a quella delle maggiori linee guida europee (6-8), stabilite negli anni novanta, proprio quando queste ultime hanno iniziato invece a valutare concretamente l'ipotesi di estendere gli screening alle donne di 45-49 anni (9).

Il cambiamento delle raccomandazioni americane non è motivabile con l'acquisizione di nuove evidenze. Infatti, negli ultimi dieci anni, le principali novità in questo campo

sono state: la pubblicazione dell'age trial inglese (10), che sostanzialmente conferma i dati sul guadagno di mortalità degli studi già noti nel 1999, migliorandoli leggermente e basandosi sulla effettiva esperienza delle donne in premenopausa; e l'avvento della mammografia digitale, che in più studi ha mostrato una sensibilità leggermente migliore nei seni densi, tipici delle donne giovani (11-12). La motivazione va ricercata piuttosto in un possibile cambiamento di ottica nella prevenzione secondaria da parte del CDC, da atto clinico che nasce nell'interazione individuale fra medico e assistito, dove vantaggi e svantaggi si possono valutare di volta in volta e sul quale le raccomandazioni governative hanno un peso relativo, a provvedimento di sanità pubblica che deve a priori tenere in considerazione benefici e danni, costi e sostenibilità. Ed è proprio in questa ottica che molti paesi europei, dopo aver limitato i programmi di screening alle fasce a maggiore priorità e dopo aver raggiunto alte coperture fra queste donne, provano ora ad estendere il programma di screening alle fasce più giovani.

Aldilà delle circostanze storiche che hanno prodotto le attuali linee guida americane ed europee, le differenze di raccomandazioni riflettono alcuni problemi tecnici ed epidemiologici oggettivi che limitano l'efficacia dello screening mammografico nelle donne giovani:

- L'incidenza è molto più bassa, cioè le donne che potrebbero avere un beneficio dall'effettuazione di una mammografia, perché avranno un cancro nei prossimi 3-4 anni, passa da 6-8/1000 nelle donne 50-69 a 3-4/1000 nelle donne di 40-49 anni (13).
- La mammografia in questa fascia di età è meno accurata, cioè meno sensibile (14-15) e meno specifica (16-17);
- Il sojourn-time dei tumori a questa età è più breve (18), cioè il tempo che abbiamo a disposizione per anticipare la diagnosi è minore, e dunque è minore la possibilità di cambiare la prognosi.

La soluzione più immediata, e più condivisa, per ovviare ai secondi due problemi, è la riduzione dell'intervallo tra scree-

ning. Un intervallo più breve rispetto a quello di due anni in uso nella maggior parte dei paesi Europei (3 anni nel regno Unito), è quello annuale, che si adatta meglio al sojourn-time più breve di questa fascia di età e nello stesso tempo supplisce, almeno in parte, alla minore sensibilità del test.

Se la riduzione dell'intervallo risolve i problemi della minore sensibilità e più breve sojourn-time, aggrava però quelli della minore specificità e della minore incidenza. Infatti, un intervallo annuale farà sì che, agli esami successivi al primo, le nuove lesioni identificabili saranno ancora meno, essendo il frutto della crescita derivante da un periodo di un solo anno, a cui si aggiungono nel formare il tasso di identificazione le lesioni perse al round precedente.

Questa bassissima prevalenza di lesioni unita alla bassa specificità del test, per la quale al momento non abbiamo facili soluzioni, darà alla mammografia un bassissimo valore predittivo positivo e di conseguenza un basso rapporto fra danni indotti e possibili benefici.

Lo screening delle donne in premenopausa sarà di conseguenza molto meno efficiente e costo efficace rispetto a quello delle donne di 50-69 anni: il doppio degli esami di primo livello e più del doppio degli esami di secondo livello per cercare di anticipare un numero di lesioni pari a circa la metà di quelle presenti nelle donne più grandi.

Stephen Duffy e collaboratori durante il recente convegno organizzato dall'Osservatorio Nazionale Screening, sui gruppi ad alto e medio rischio svoltosi a Torino (19), suggeriscono che, con alcune approssimazioni, la riduzione proporzionale di mortalità causa specifica prodotta dallo screening mammografico dipenda dal rapporto fra cancri screen-detected e cancri intervallo. Se si mantiene un rapporto fra cancri intervallo e screen-detected simile a quello osservato nelle donne 50-69 anni, possiamo aspettarci che la riduzione proporzionale di mortalità sia simile. Ne consegue che:

- La riduzione dell'intervallo può compensare la minore sensibilità della mammografia
- La durata dell'intervallo ha naturalmente conseguenze sulla sensibilità del programma (più lungo l'intervallo, più casi compaiono come casi di intervallo)
- Il livello di rischio individuale si assume che non modifichi l'efficacia relativa, ma il numero di morti prevenibili
- Il livello di rischio modifica però il rapporto costo efficacia: dunque è decisivo per stabilire una soglia di rischio al di sotto della quale venga meno l'opportunità di attuare un programma di screening.

Identificare gruppi a maggiore e minore rischio

Modelli basati sull'anamnesi

Sono stati sviluppati molti modelli per predire il rischio di sviluppare un cancro al seno basati su informazioni anamnestiche, il primo e più noto è quello messo appunto da Gail (20-21). Le informazioni che usualmente vengono usate per la stima sono: età, etnia, presenza di casi di Ca mammario in famiglia, indice di massa corporea, pregresse biopsie al seno, età al menarca, parità ed età al primo figlio e, in alcuni casi, uso di terapia ormonale sostitutiva (22). Questa famiglia di modelli ha dimostrato una buona capacità di adattamento, cioè individuano correttamente dei gruppi di popolazione con determinate caratteristiche, ma hanno una modesta capacità discriminatoria. Non sono in grado cioè di discriminare tra gruppi con una differenza di rischio veramente alta se non per piccoli gruppi estremi, poco rappresentati nella popolazione generale, per esempio quelli a forte componente familiare. Ne consegue che i modelli non sono in grado di classificare correttamente chi degli individui avrà o non avrà il tumore in base al suo individuale livello di rischio.

In termini pratici, l'utilizzo di questi modelli a livello individuale è poco utile, anche se descrivono correttamente ciò che avviene a livello di gruppi di popolazione. Qualsiasi soglia di rischio si adotti per dividere la popolazione, una quota consistente di cancri si verificherà anche nel gruppo che abbiamo classificato a basso rischio.

La bassa capacità discriminante non è un limite dei modelli, bensì una caratteristica intrinseca di questa malattia per la quale, ad oggi, nella popolazione generale, non conosciamo fattori di rischio particolarmente forti, capaci di predire chi avrà la malattia. L'esempio dei soggetti con BRCA1 e BRCA2 positivi dimostra con chiarezza come invece questo è possibile se conosciamo marcatori altamente predittivi di suscettibilità alla malattia.

In breve, gli indicatori di rischio basati sull'anamnesi, come quello calcolato dal modello di Gail o simili (20, 22), non sono particolarmente adatti per modulare l'intervento di screening in base al livello di rischio individuale. Possono indicare in quali gruppi lo screening può essere più costo efficace (cioè dove la prevalenza di malattia è più alta) o dove non è conveniente screenare affatto (cioè se la prevalenza è così bassa da produrre un valore predittivo del test molto basso e un cattivo rapporto costi benefici), ma non sono pensati per individuare contemporaneamente un gruppo a rischio aumentato d'incidenza e nello stesso tempo orientare l'intervento preventivo laddove il test è meno sensibile.

Densità mammografica

La densità mammografica è un ben definito fattore di rischio per il Ca mammario e la sua valutazione ha attirato l'attenzione di molti ricercatori in questi ultimi anni (23-



26). Il rischio aumenta in modo continuo all'aumentare della densità, comunque sia misurata o classificata. In base alla recente metanalisi di Boyd il rischio relativo fra donne con seno estremamente denso e donne con seno interamente grasso è di circa 3-5, consistente fra diversi studi (27).

La natura continua della misura della densità così come la sua relazione di tipo lineare con il rischio di Ca mammario, fa sì che il rischio relativo sia invece molto minore, fra 1.4 e 1.6, per qualsiasi cut-off dicotomico (23-25, 28-29). L'aumento di rischio rimane sia prima sia dopo la menopausa, e all'aumentare dell'età (26, 29).

La densità è strettamente associata all'età, cioè la percentuale di donne con seno denso diminuisce con l'età con un gradino al passaggio nella menopausa: da una media del 31% di seno denso in premenopausa al 19% in post menopausa (30). In alcuni studi si è notato che l'aumento di rischio permane anche quando la densità diminuisce (18).

Il livello di densità mammografica è stato associato a un maggior rischio di cancro intervallo (31-33), sia per una minor sensibilità della mammografia nel seno denso, come intuitivo, sia probabilmente per un più breve sojourn-time dei tumori (18). E' ipotizzabile quindi che la maggior prevalenza di seni densi nelle donne giovani infatti sia responsabile di una quota della diminuzione di sensibilità nelle donne giovani e del più breve sojourn time.

La mammografia eseguita in donne a seno denso ha anche una minore specificità (34), e l'aumento del tasso di richiamo per accertamenti diagnostici nelle donne giovani potrebbe essere conseguenza della maggior prevalenza di seni densi nelle donne pre-menopausa.

In breve, sebbene l'aggiunta dell'informazione sulla densità migliori solo marginalmente la capacità discriminatoria dei modelli di rischio esistenti (35), l'associazione dell'aumentato rischio e della minore sensibilità rende la misura della densità mammografica un biomarker potenzialmente utile per la modulazione delle modalità di screening. Infatti è possibile identificare un gruppo di donne che possano bene-

ficiare dell'intervallo annuale sia in termini di efficacia (misurabile come rapporto tra i casi identificati allo screening, e quindi con miglioramento della prognosi, e i casi comparsi nell'intervallo tra screening) sia di efficienza e costo efficacia (la selezione aumenta la prevalenza di malattia nei soggetti con protocollo più intensivo e quindi rende favorevole il numero di donne da sottoporre a screening intensivo per salvare una vita). Soprattutto può individuare quel gruppo di donne per le quali non è utile uno screening intensificato, e anche il protocollo standard attuale può risultare eccessivo.

Problemi aperti

Il primo problema che è necessario considerare per l'uso della densità mammografica come indicatore per modulare i protocolli di screening è la standardizzazione della sua rilevazione e classificazione. L'avvento della mammografia digitale apre la possibilità di classificazioni più obiettive e quantitative (36), in particolare sono stati messi a punto sia algoritmi completamente automatizzati, sia algoritmi basati sull'interazione con l'operatore il quale guida il software nella definizione della soglia fra parte densa e parte non densa della mammella.

Una conseguenza del passaggio alla mammografia digitale, osservata in alcuni studi di confronto con l'analogico, è una riduzione dei seni classificati come densi (37). Questo è generalmente annoverato fra i vantaggi della mammografia digitale. Si apre però un nuovo problema: la quasi totalità degli studi che hanno quantificato l'associazione fra rischio di Ca mammario e densità sono basati su revisioni di mammogrammi originalmente eseguiti con mammografia analogica, dunque i rischi relativi osservati in quegli studi non sono necessariamente applicabili allo scenario futuro.

Il secondo problema da affrontare sarà proprio quello di stabilire la soglia di rischio individuale o di densità mammografica che giustifica la modificazione dei protocolli di screening. Sia la sola densità, sia i modelli che usano densità e anamnesi, vedono un continuum di aumento del rischio

nella popolazione, dunque qualsiasi classificazione dicotomica produce un rischio relativo modesto, dell'ordine di 1.5.

Tirando le somme

I programmi di screening mammografico, come intervento di sanità pubblica, negli ultimi anni hanno dovuto affrontare una scelta difficile: da una parte la volontà di ampliare le fasce verso donne relativamente giovani (45-49), dall'altra l'attenzione a non nuocere, non medicalizzare (cosa più probabile in una fascia di età dove il test è meno specifico, la malattia più rara e si consigliano intervalli più brevi), e soprattutto l'attenzione alla sostenibilità e all'equità degli interventi. Infatti, la sostenibilità di un intervento è condizione necessaria, ma non sufficiente, perché si possa verificare equità di accesso.

Un corretto uso delle conoscenze disponibili sui fattori di rischio del Ca mammario e in particolare della densità, apre nuove prospettive per modulare la prevenzione secondaria nelle donne giovani, permettendo di ipotizzare protocolli differenziati: donne con seno adiposo, a basso rischio, dove può non essere costo efficace lo screening o comunque il rapporto costo beneficio si massimizza con un intervallo uguale o maggiore di 2 anni; e donne a seno denso, con rischio paragonabile se non superiore alle 50-69enni, per le quali si massimizza l'efficacia con l'intervallo annuale.

La valutazione dei possibili vantaggi e svantaggi nell'attivazione di politiche di screening selettivo di questo tipo, che pure sono sollecitate in ambito clinico senologico, richiede che si avviino sperimentazioni controllate e siano condivise standardizzazioni delle procedure, specialmente nell'uso della mammografia digitale.

Bibliografia

1. Kerlikowske K. Evidence-based breast cancer prevention: the importance of individual risk. *Ann Intern Med.* 2009 Nov 17;151(10):750-2.
2. Tamaki Y, Kotsuma Y, Miyoshi Y, Noguchi S. Breast cancer risk assessment for possible tailored screening for Japanese women. *Breast Cancer.* 2009;16(4):243-7. Epub 2009 May 23. PubMed PMID: 19466509.
3. Berg WA. Tailored supplemental screening for breast cancer: what now and what next? *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Feb;192(2):390-9. Review.
4. US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009 Nov 17;151(10):716-26, W-236. PubMed PMID: 19920272.
5. U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) Screening for Breast Cancer - Recommendations and Rationale. *Ann Intern Med* 2002;137(1):344-6
6. Advisory Committee on Breast Cancer Screening. Screening for breast cancer in England: past and future. NHSBSP Publication No 61, Sheffield: February 2006
7. Council of the European Union (16 December 2003). Council Recommendation of 2 December. 2003 on Cancer Screening (2003/878/EC). *OJ L* 327: 34-38
8. European Guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4th ed. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa eds. LISBN 92-79-01258-4 Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg.
9. Distante V, Ciatto S, Frigerio A, Naldoni C, Paci E, Ponti A, Rosselli del Turco M, Vettorazzi M, Zappa M. Sull'opportunità di estendere lo screening mammografico organizzato alle donne di 40-49 e 70-74 anni di età. Raccomandazioni di una conferenza di consenso italiana. *Epidemiol Prev.* 2007; 31:1-8.
10. Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L; Trial Management Group. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006 Dec9;368(9552):2053-60.
11. Vinnicombe S, Pinto Pereira SM, McCormack VA, Shiel S, Perry N, Dos Santos Silva IM. Full-field digital versus screen-film mammography: comparison within the UK breast screening program and systematic review of published data. *Radiology.* 2009 May;251(2):347-58.
12. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, Conant EF, Fajardo LL, Bassett L, D'Orsi C, Jong R, Rebner M; Digital Mammographic Imaging Screening Trial

(DMIST) Investigators Group. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med.* 2005 Oct 27;353(17):1773-83. Erratum in: *N Engl J Med.* 2006 Oct 26;355(17):1840.

13. AIRTum. Banca dati AIRTum. Disponibile sul web: www.registri-tumori.it

14. Mushlin AI, Kouides RW, Shapiro DE. Estimating the accuracy of screening mammography: a meta-analysis. *Am J Prev Med.* 1998 Feb;14(2):143-53.

15. Taylor R, Page A, Bampton D, Estoesta J, Rickard M. Age-specific interval breast cancers in New South Wales and meta-analysis of studies of women aged 40-49 years. *J Med Screen.* 2004;11(4):199-206.

16. Keen JD, Keen JE. How does age affect baseline screening mammography performance measures? A decision model. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2008 Sep 21;8:40. PubMed PMID: 18803871; PubMed Central PMCID: PMC2563001.

17. Castells X, Molins E, Macià F. Cumulative false positive recall rate and association with participant related factors in a population based breast cancer screening programme. *J Epidemiol Community Health.* 2006 Apr;60(4):316-21.

18. Yueh-Hsia Chiu S, Duffy S, Ming-Fang Yen A, Tabar L, Smith RA, Chen HH. Effect of breast density on breast cancer incidence, stage, mortality and screening parameters. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* in press

19. Workshop "Gruppi a rischio e protocolli di screening" VIII Convegno Osservatorio Nazionale Screening, Torino 14 e 15 dicembre 2009. programma disponibile sul web: <http://win.osservatorionazionalecreening.it/index.php>

20. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, 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.

21. Tice JA, Cummings SR, Smith-Bindman R, Ichikawa L, Barlow WL, Kerlikowske K. Using Clinical Factors and Mammographic Breast Density to Estimate Breast Cancer Risk: Development and Validation of a New Predictive Model. *Ann Intern Med.* 2008;148:337-347.

22. Freedman AN, Seminara D, Gail MH, Hartge P, Colditz GA, Ballard-Barbash R, et al. Cancer risk prediction models: a workshop on development, evaluation, and application. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:715-23. [PMID: 15900041]

23. Boyd NF, Byng JW, Jong RA, Fishell EK, Little LE, Miller AB, et al. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:670-5. [PMID: 7752271]

24. Boyd NF, Lockwood GA, Byng JW, Tritchler DL, Yaffe MJ. Mammographic densities and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998;7:1133-44. [PMID: 9865433]

25. Byrne C, Schairer C, Wolfe J, Parekh N, Salane M, Brinton LA, et al. Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age, and meno- pause status. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:1622-9. [PMID: 7563205]

26. Vachon CM, Brandt KR, Ghosh K, Scott CG, Maloney SD, Carston MJ, et al. Mammographic breast density as a general marker of breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:43-9. [PMID: 17220330]

27. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong

RA, Hislop G, Chiarelli A, Minkin S, Yaffe MJ. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med.* 2007 Jan 18;356(3):227-36.

28. Saftlas AF, Wolfe JN, Hoover RN, Brinton LA, Schairer C, Salane M, et al. Mammographic parenchymal patterns as indicators of breast cancer risk. *Am J Epidemiol.* 1989;129:518-26. [PMID: 2916545]

29. Vacek PM, Geller BM. A prospective study of breast cancer risk using routine mammographic breast density measurements. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004 May;13(5):715-22.

30. Kelemen LE, Pankratz VS, Sellers TA, Brandt KR, Wang A, Janney C, Fredericksen ZS, Cerhan JR, Vachon CM. Age-specific trends in mammographic density: the Minnesota Breast Cancer Family Study. *Am J Epidemiol.* 2008 May 1;167(9):1027-36.

31. Buist DS, Porter PL, Lehman C, Taplin SH, White E. Factors contributing to mammography failure in women aged 40-49 years. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Oct 6;96(19):1432-40.

32. Ciatto S, Visioli C, Paci E, Zappa M. Breast density as a determinant of interval cancer at mammographic screening. *Br J Cancer.* 2004 Jan 26;90(2):393-6.

33. Olsen AH, Bihrmann K, Jensen MB, Vejborg I, Lynge E. Breast density and outcome of mammography screening: a cohort study. *Br J Cancer.* 2009 Apr 7;100(7):1205-8. Epub 2009 Mar 17

34. Kriege M, Brekelmans CT, Obdeijn IM, Boetes C, Zonderland HM, Muller SH, Kok T, Manolius RA, Besnard AP, Tilanus-Linthorst MM, Seynaeve C, Bartels CC, Kaas R, Meijer S, Oosterwijk JC, Hoogerbrugge N, Tollenaar RA, Rutgers EJ, de Koning HJ, Klijn JG. Factors affecting sensitivity and specificity of screening mammography and MRI in women with an inherited risk for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006 Nov;100(1):109-19.

35. Tice JA, Cummings SR, Ziv E, Kerlikowske K. Mammographic breast density and the Gail model for breast cancer risk prediction in a screening population. *Breast Cancer Res Treat.* 2005 Nov;94(2):115-22.

36. Yaffe MJ. Mammographic density. Measurement of mammographic density. *Breast Cancer Res.* 2008;10(3):209. Epub 2008 Jun 19.

37. Harvey JA. Quantitative assessment of percent breast density: analog versus digital acquisition. *Technol Cancer Res Treat.* 2004 Dec;3(6):611-6.