I CARCINOMI DI INTERVALLO

B. BRANCATO

CARCINOMI DI INTERVALLO (CI)
Definizione

Carcinomi diagnosticati

<u>dopo un esame di screening negativo</u> e

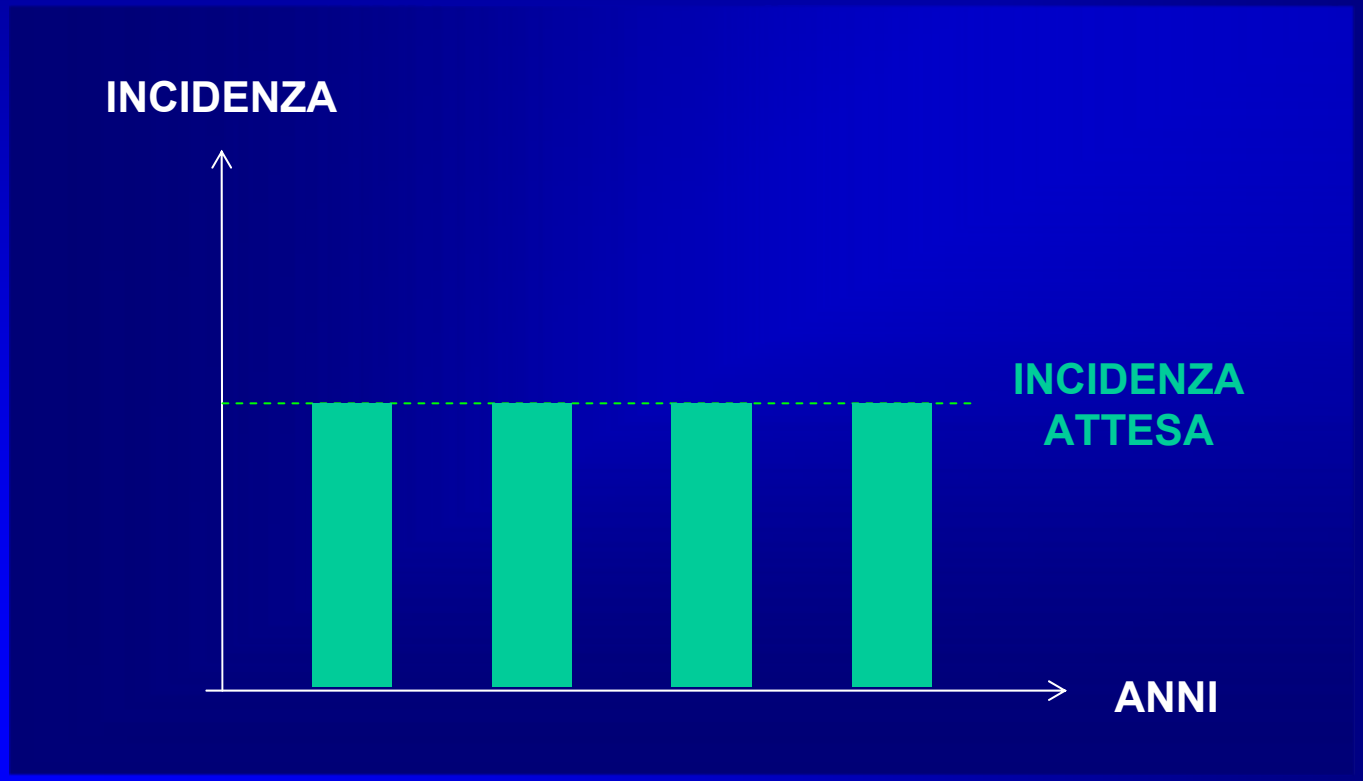
<u>prima del successivo invito</u> di screening

(intervallo = 2 anni)

ESTENSIONI DEL CONCETTO

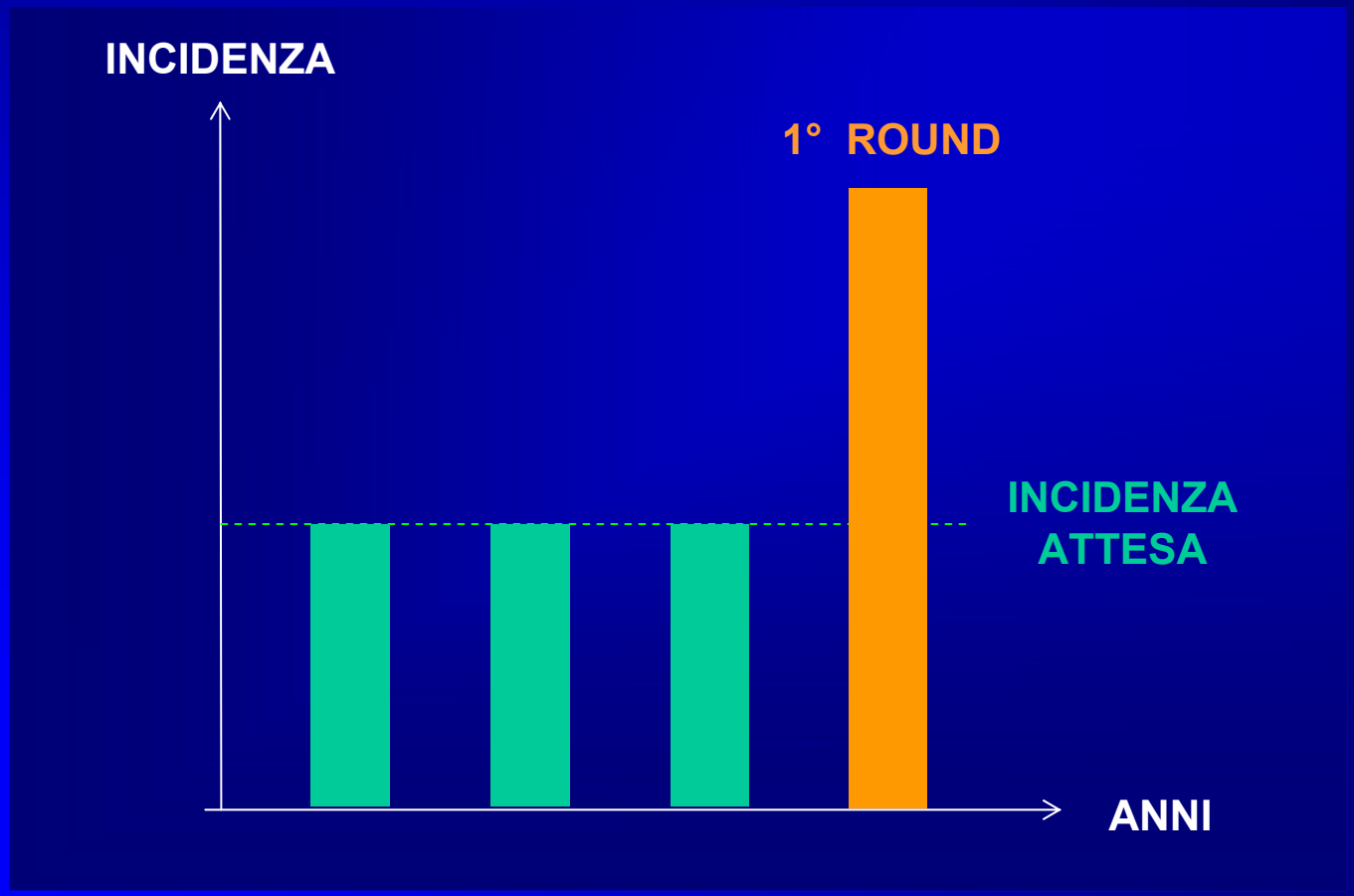
- **OLTRE I DUE ANNI: solo quando l'intervallo triennale sia sistematico; altrimenti, vanno considerati separatamente**
- **ERRORI DI ASSESSMENT: vanno inclusi**
- **EARLY RECALL: solo quando la diagnosi avvenga prima del controllo anticipato**
- **FOLLOW-UP NON ATTENDERS (non aderenti all'approfondimento): vanno considerati screen-detected**
- **LAPSED ATTENDERS (ca. oltre i 2 anni in non aderenti all'invito successivo): da considerare separatamente**
- **CARCINOMI PREVALENTI (ca. metacroni in pz ancora nelle liste, ma che hanno già avuto un ca.): non vanno inclusi**

In assenza di screening, ci si attende un'incidenza di malattia costante negli anni



Al primo round di screening viene diagnosticato un numero di cancri più alto (prevalenza) di quello atteso (incidenza).

Il rapporto "prevalenza/incidenza" indica approssimativamente l'entità della anticipazione diagnostica



I CI SONO CANCRI DEI QUALI LO SCREENING NON RIESCE AD ANTICIPARE LA DIAGNOSI

INCIDENZA CI

=

n° CI / 1.000 donne / anno

INCIDENZA PROPORZIONALE CI

=

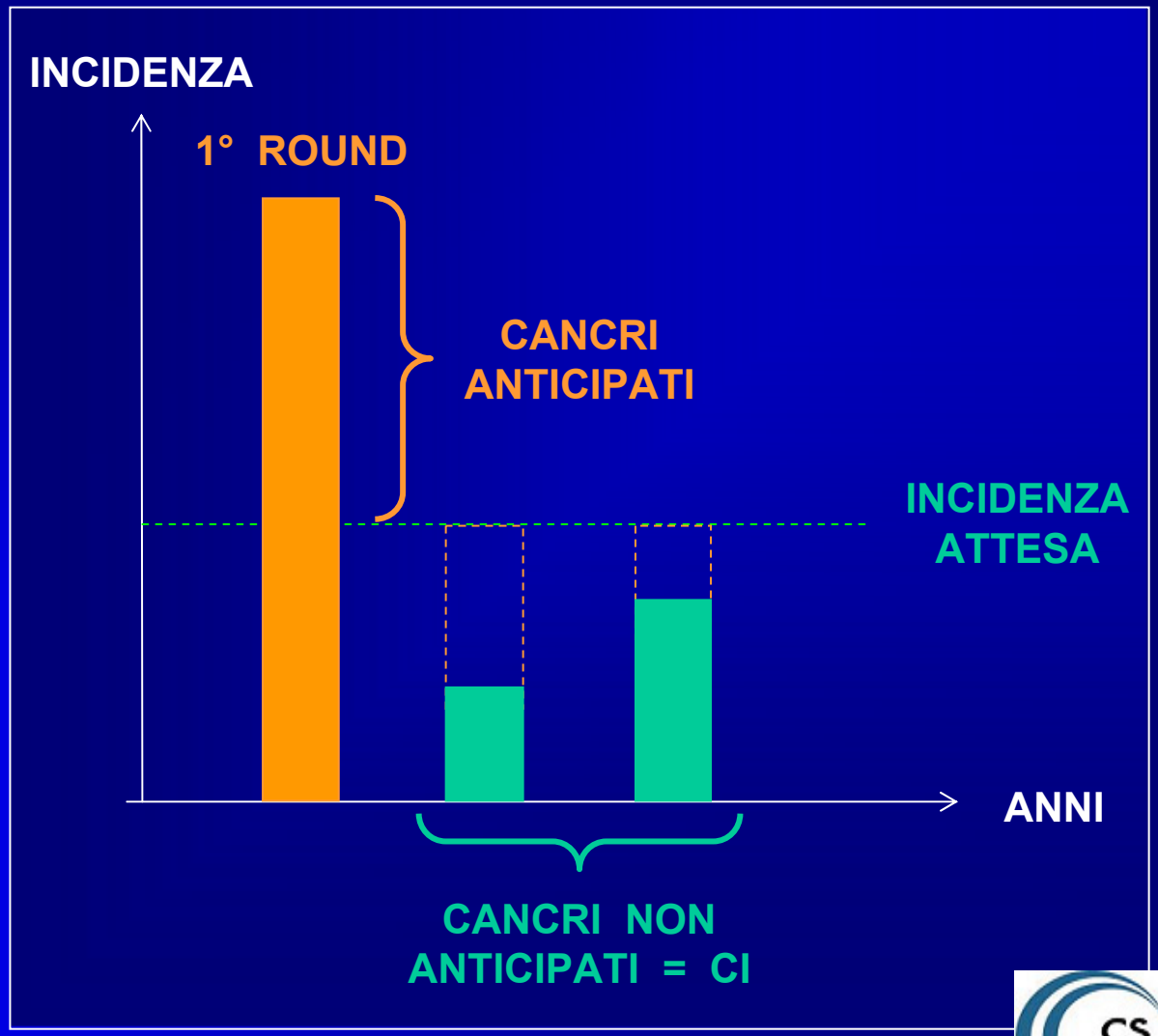
n° CI / n° cancri attesi

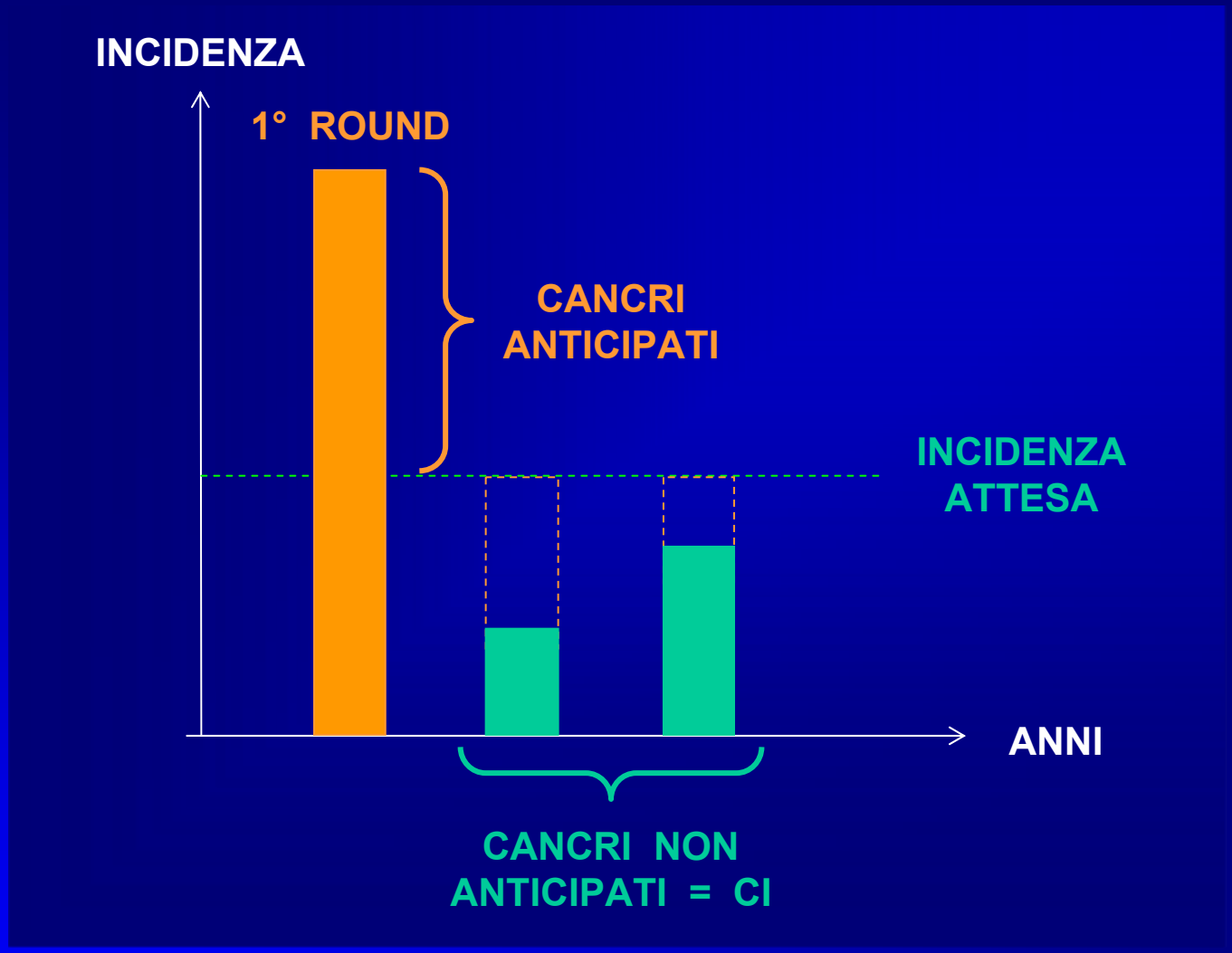
esempio:

20 CI / 80 cancri attesi

=

25%





STIMA DELLA SENSIBILITA' DELLO SCREENING

[(1 – n° CI) / n° cancri attesi] %

se, ad esempio: CI = 20; attesi = 80,

Sensibilità = [(80-20) / 80] % = 75%

STIMA DELLA SENSIBILITA' DELLO SCREENING
metodo alternativo

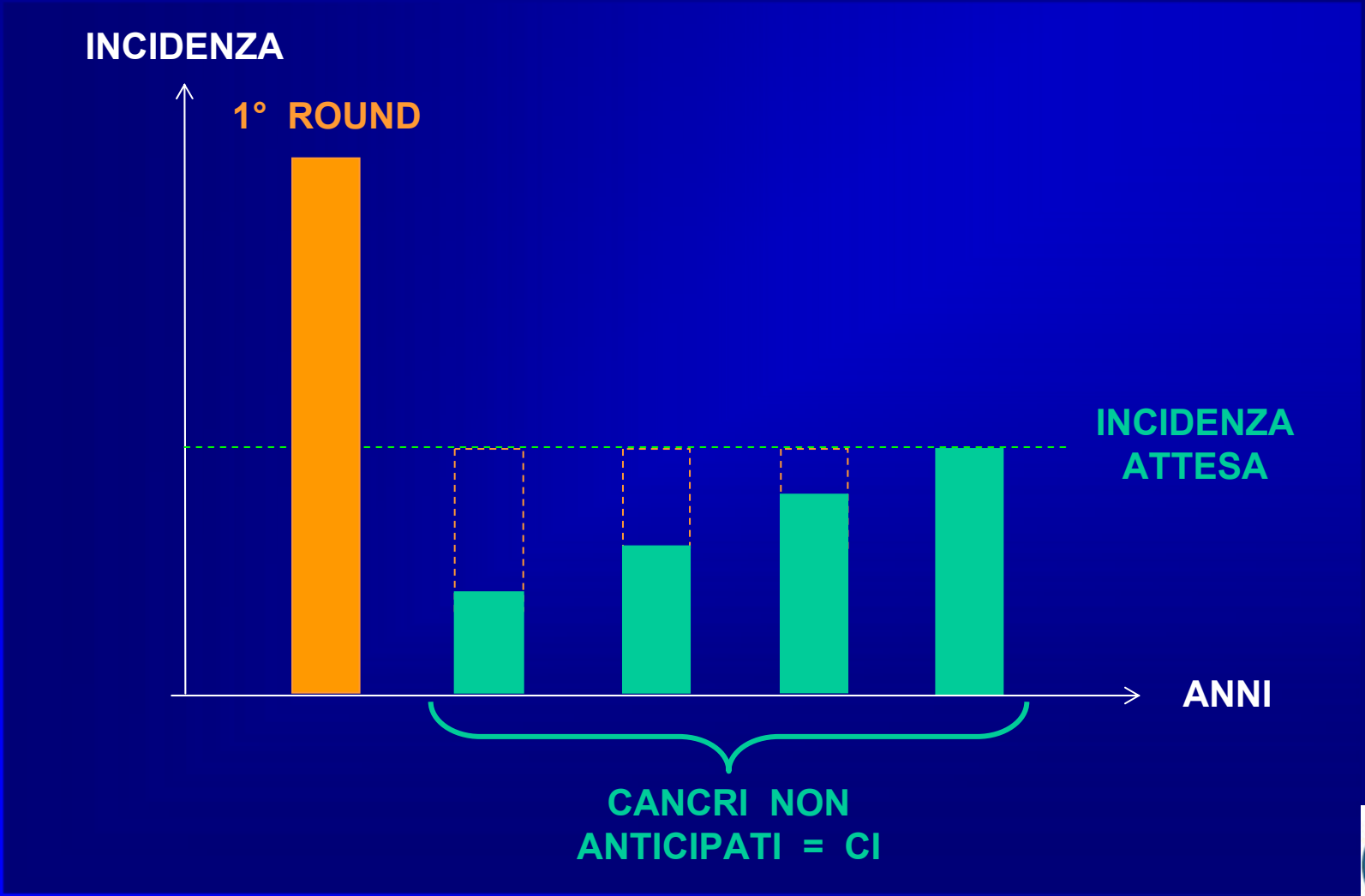
PERRY NM, BROEDERS M, DE WOLF C, ET AL. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. European Commission. Fourth Edition, Luxembourg, 2006

SENSIBILITÀ SCREENING
=
CARCINOMI SCREEN-DETECTED

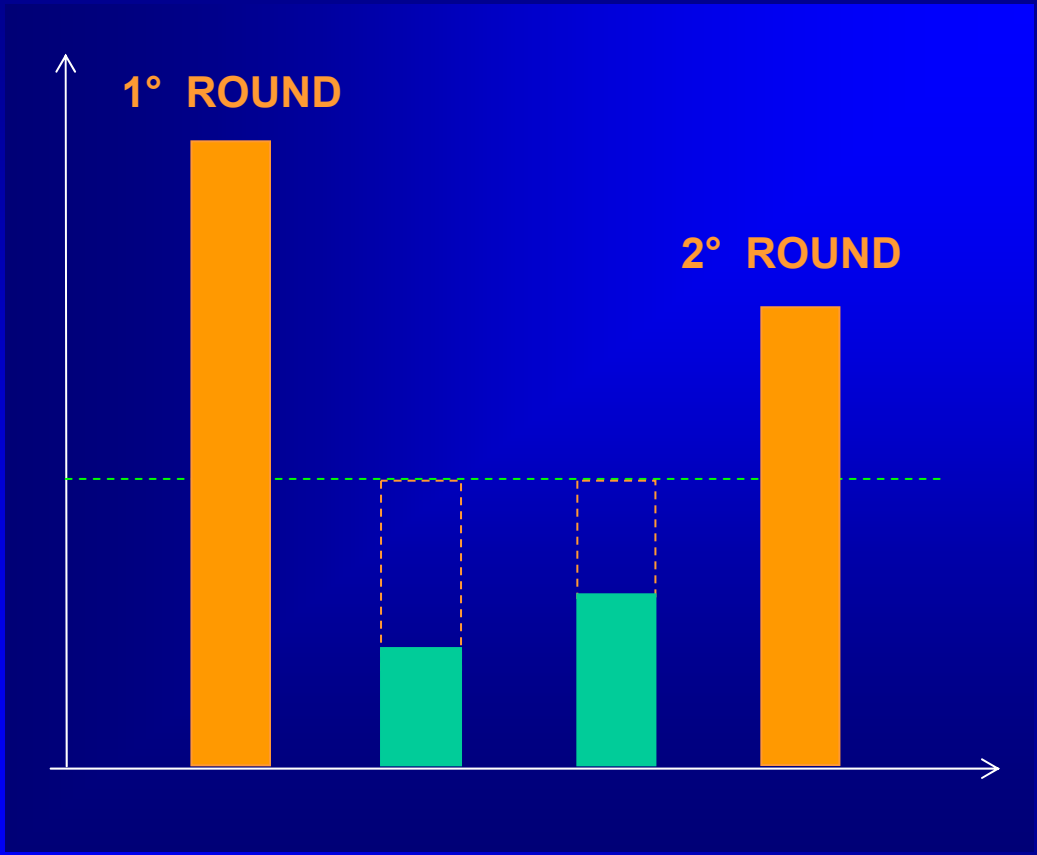
CARCINOMI SCREEN-DETECTED + CARCINOMI D'INTERVALLO

INEVITABILE SOVRASTIMA: confronta i carcinomi screen-detected (che sono quelli destinati a comparire in un periodo ben superiore ai due anni, data la possibilità che la mammografia abbia un'anticipazione diagnostica maggiore) con i CI, che per definizione compaiono nel biennio

SE LO SCREENING È' LIMITATO ALLA PRIMA TORNATA, NEGLI ANNI SUCCESSIVI L'INCIDENZA DI CANCRO RAGGIUNGE IN BREVE TEMPO IL VALORE ATTESO

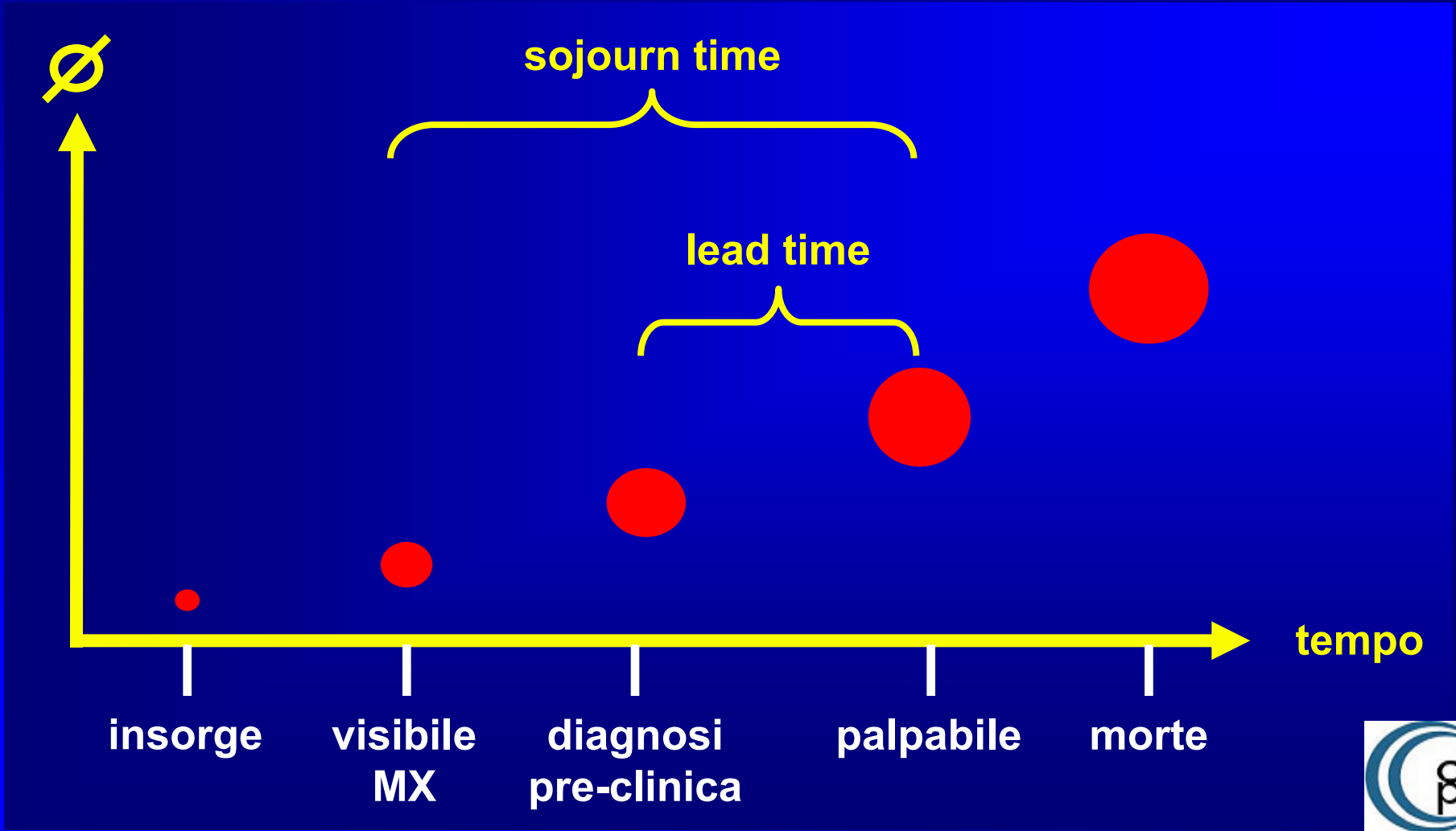


IN REALTÀ LO SCREENING VIENE RIPETUTO:
AL 2° ROUND DI SCREENING I CANCRI SARANNO PIÙ DI QUELLI ATTESI, MA NON COME AL 1° ROUND, PERCHÉ SI RISENTE ANCORA DELL'ANTICIPAZIONE DIAGNOSTICA DEL 1° ROUND



SE IL TASSO DIAGNOSTICO È UGUALE AL 1° ROUND, SI È USATO UN INTERVALLO TROPPO LUNGO (IL 1° ROUND HA DEL TUTTO ESAURITO IL SUO EFFETTO DI ANTICIPAZIONE DIAGNOSTICA)

La possibilità di anticipazione diagnostica (lead time) dipende dal tempo durante il quale il tumore pre-clinico è diagnosticabile (sojourn time). Tale parametro dipende a sua volta dalla velocità di crescita tumorale e dalla densità radiografica delle mammelle.

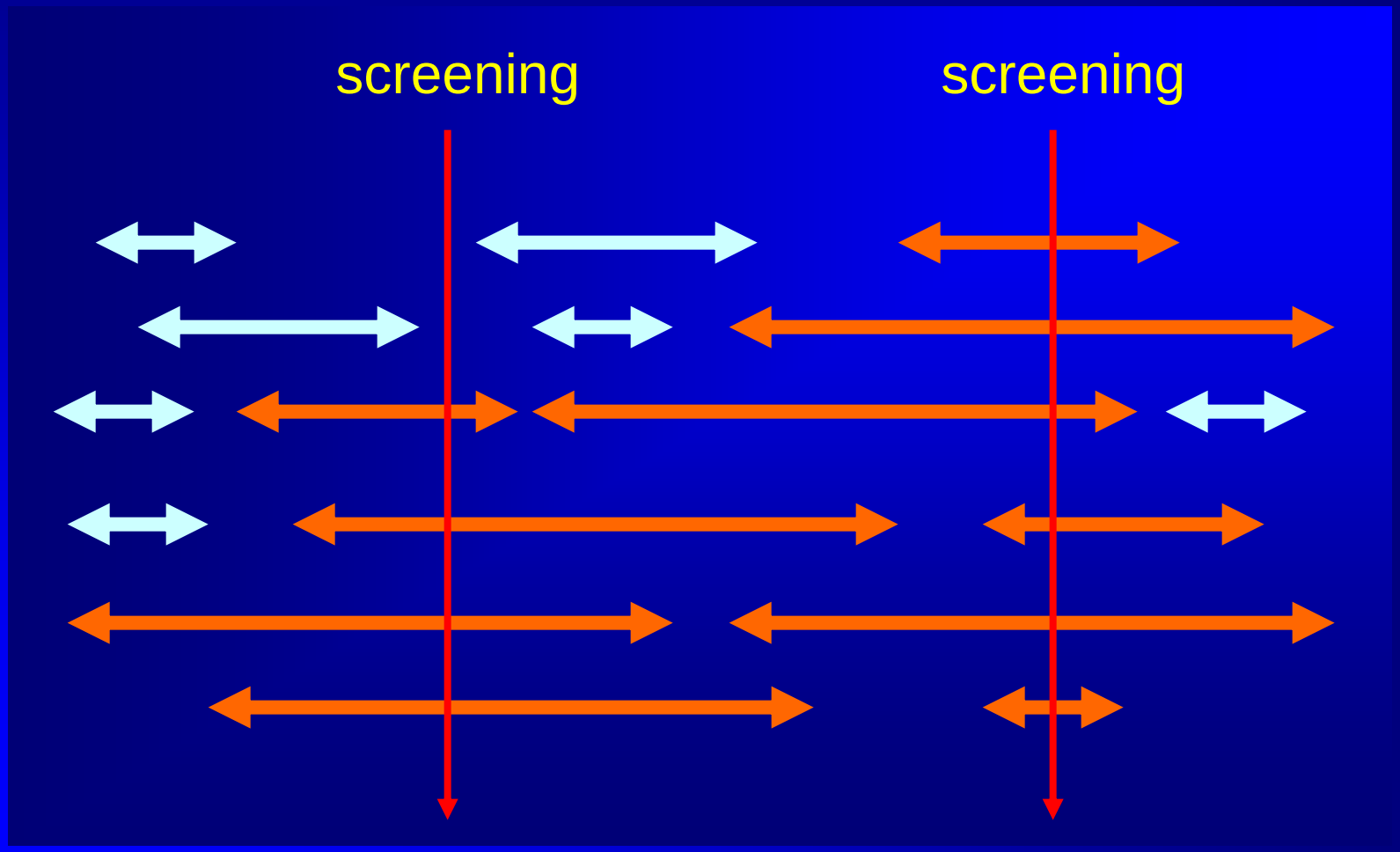


SOJOURN TIME E LEAD TIME IN RAPPORTO ALL'ETÀ (anni)

	< 50 anni	≥ 50 anni
SOJOURN TIME		
• Paci E, Duffy SW, 1991	**1,9**	**4,0**
LEAD TIME		
• Straatman H et Al, 1997	**1,3**	**2,2**
• Moskowitz M, 1986	**1-2**	**3,5-4**

Una delle possibili cause dei CI potrebbe essere una minore durata della fase pre-clinica diagnosticabile (*sojourn time*): lo screening ha minori probabilità di cogliere cancri con sojourn time più corto.

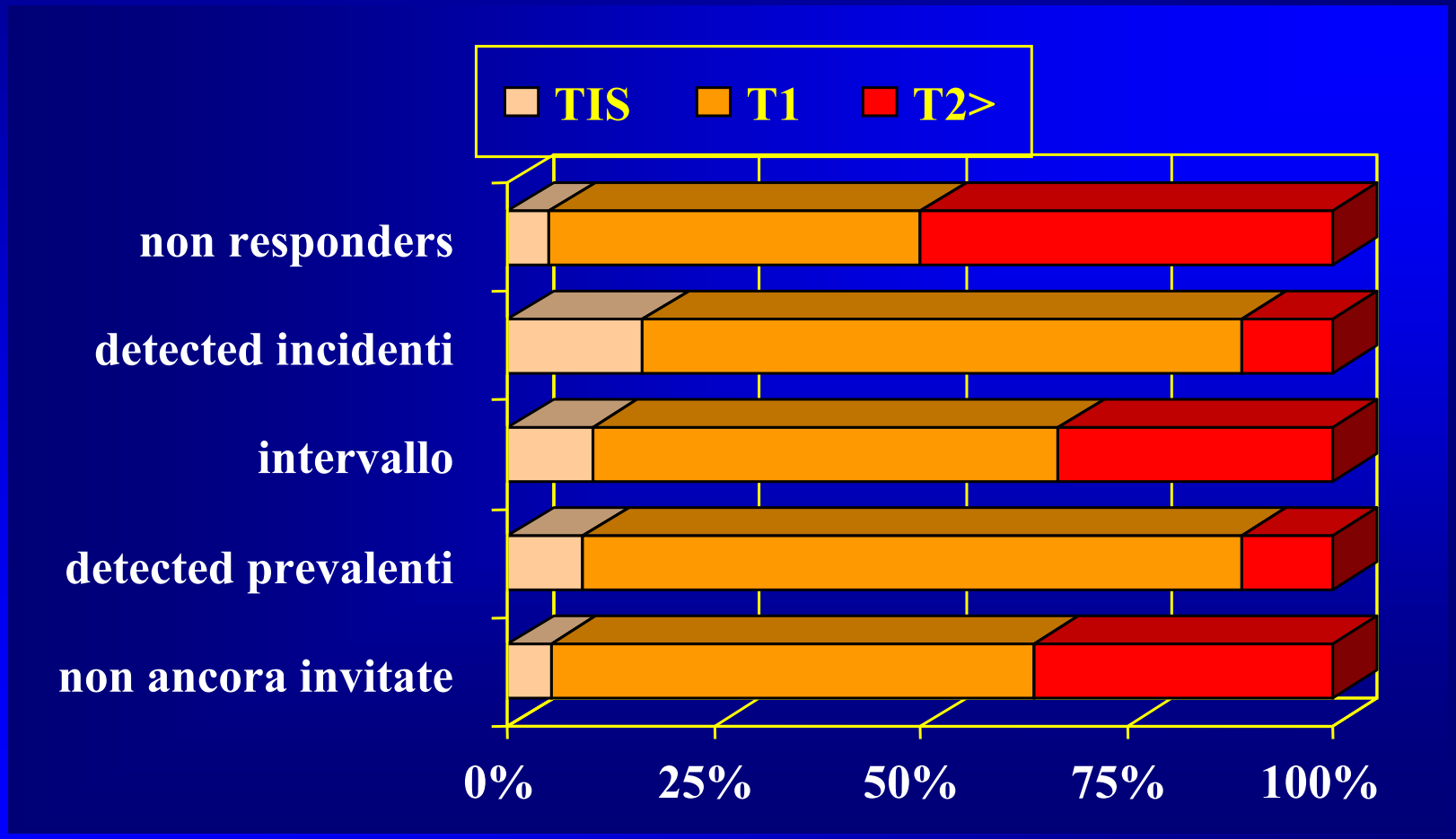
COROLLARIO: sojourn time corto = maggiore aggressività



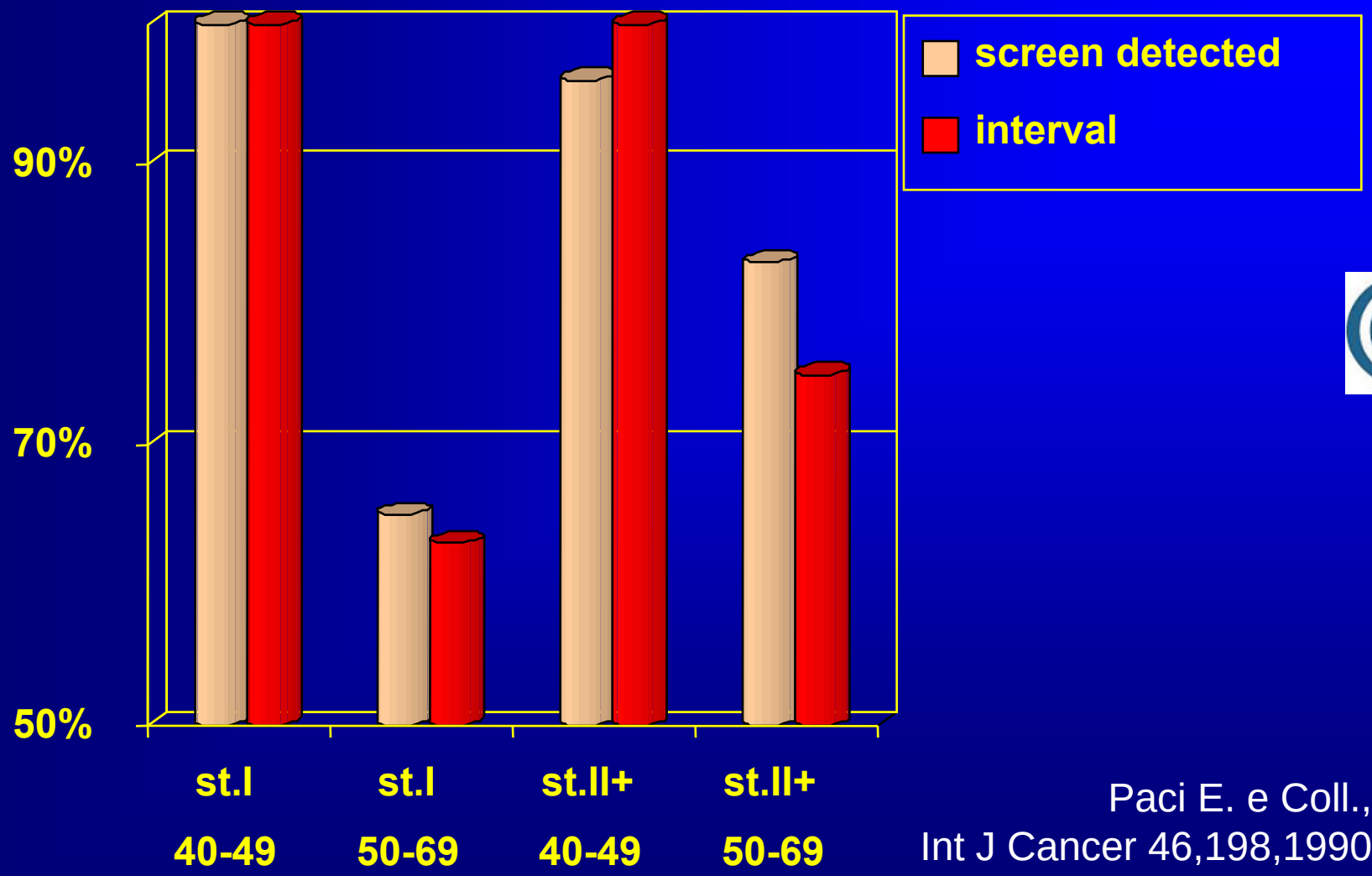
durata della fase pre-clinica diagnosticabile

I CI hanno uno stadio peggiore dei ca. diagnosticati dallo screening (screen detected), ma non dei ca. delle donne non ancora invitate.

Il dato contrasta con l'ipotesi di un sojourn time corto poiché i CI con stadio avanzato non sono maggiori di quelli delle non invitate.



Sopravvivenza dei carcinomi screen detected e di intervallo: a parità di stadio e di età, la prognosi non cambia, mentre in base all'ipotesi della fase pre-clinica corta ci si aspetterebbe una prognosi peggiore per i CI.



Paci E. e Coll.,
Int J Cancer 46,198,1990

SIGNIFICATO DEI CARCINOMI DI INTERVALLO

- Non sembrano più aggressivi dei carcinomi screen-detected
- Hanno stadio più avanzato dei carcinomi screen-detected
- Hanno prognosi peggiore dei carcinomi screen-detected
- Somigliano per stadio e per prognosi ai carcinomi che insorgono in assenza di screening

- Metanalisi di 3 trial: HIP e i due CNBSS

- "Patients with interval cancers had a 53% (95% confidence interval [CI] = 17% to 100%) greater hazard of death from breast cancer than patients with screen-detected cancers."

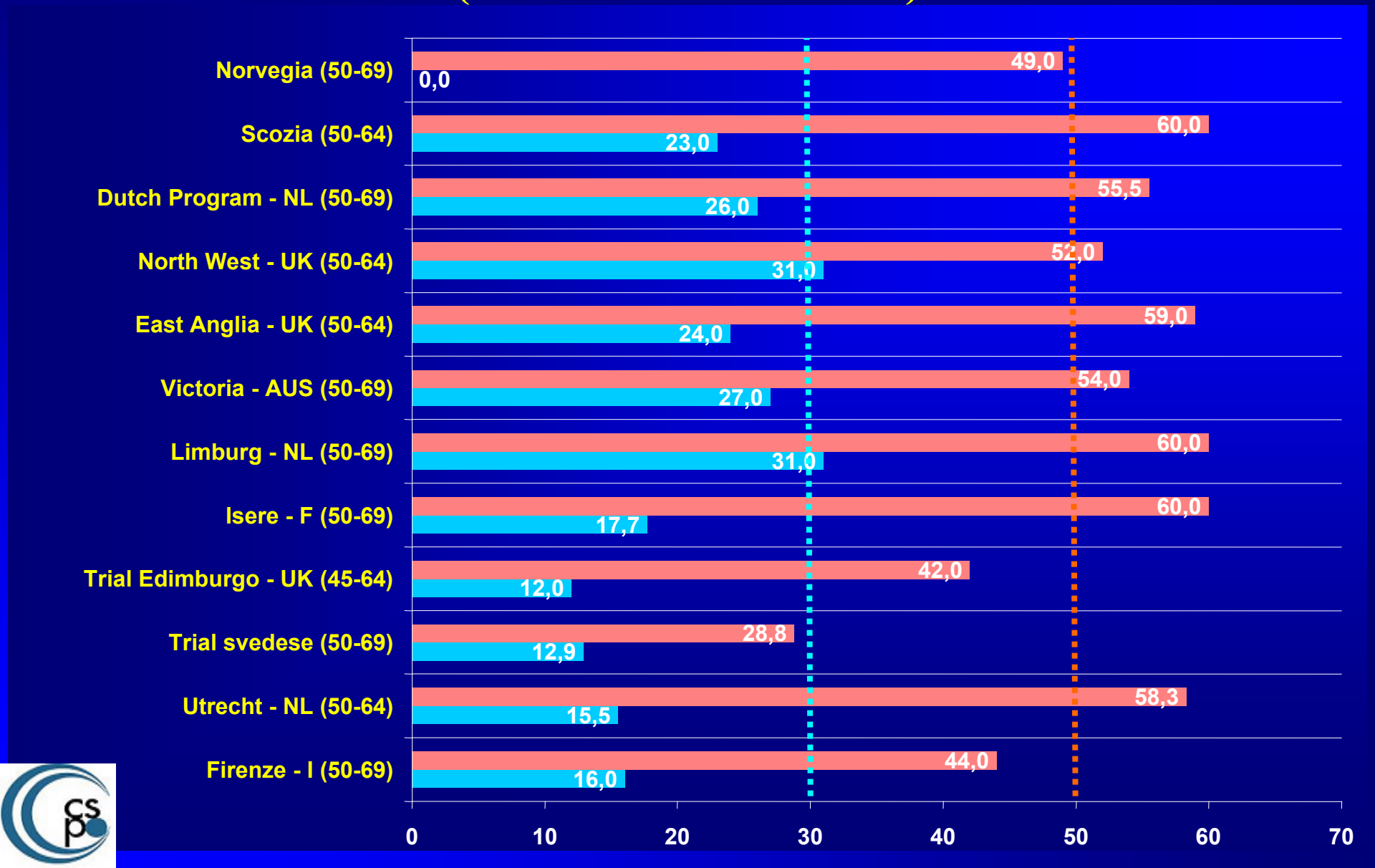
SHEN Y e Coll,
J Natl Cancer Inst. 2005
Aug 17;97(16):1195-203

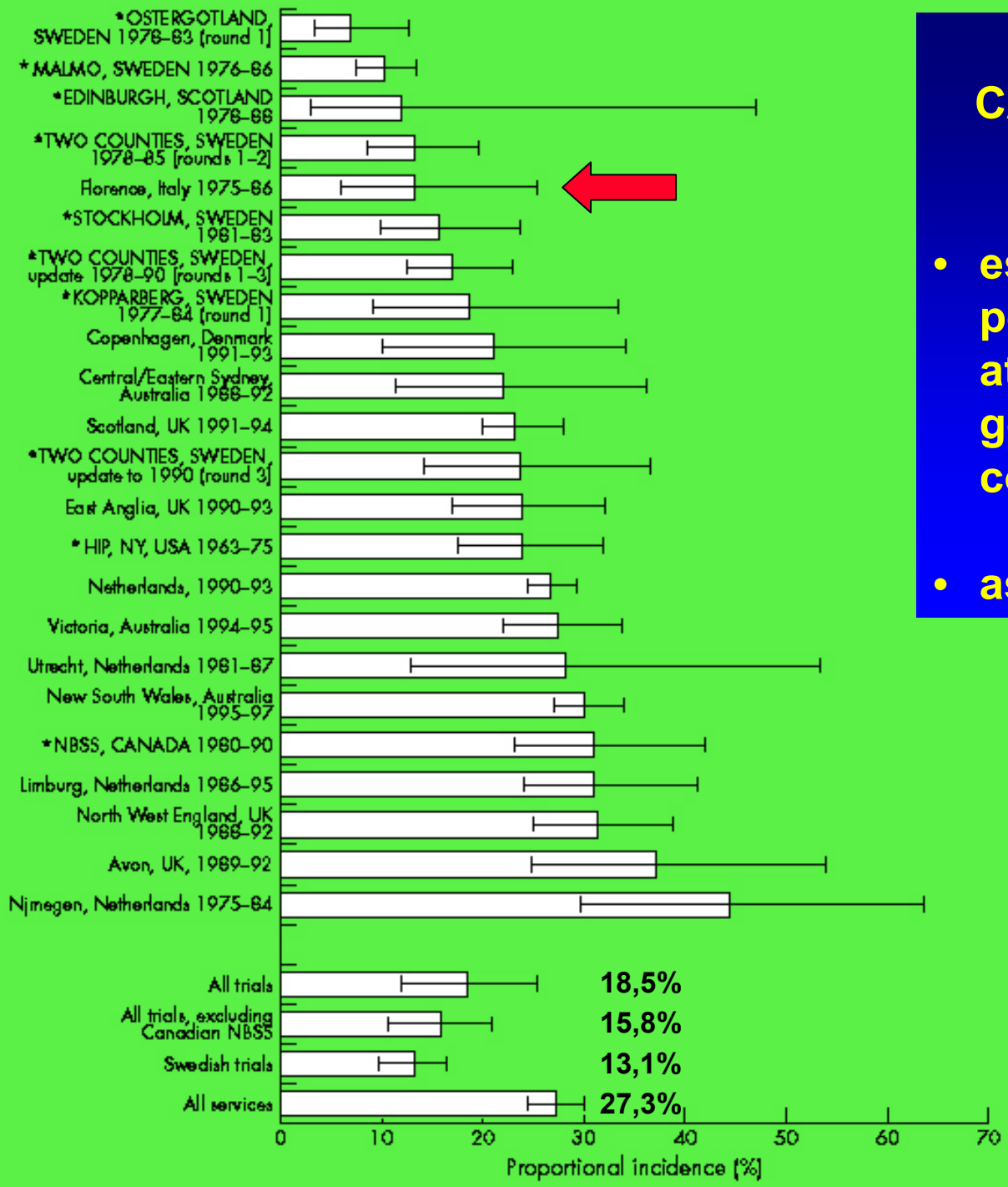
CONCETTI ACQUISITI	• **I CI HANNO STADIO E PROGNOSI PEGGIORE RISPETTO AI CASI SD** • **I CI SONO UN INSUCCESSO DELLO SCREENING** • **UN NUMERO ECCESSIVO DI CI, CHE TENDE AD AVVICINARSI ALL'INCIDENZA ATTESA, PUÒ INFICIARE IL BENEFICIO DELLO SCREENING**
CONCETTI DA ACQUISIRE	• **QUANTI DOVREBBERO ESSERE** • **QUANTI SONO** • **QUALI VARIABILI NE INFLUENZANO LA FREQUENZA**

EUROPEAN GUIDELINES FOR QUALITY ASSURANCE IN MAMMOGRAPHY SCREENING - Third Edition

Incidenza proporzionale di carcinomi di intervallo rispetto all'incidenza attesa		
Intervallo	Livello accettabile	Livello desiderabile
0 - 11 mesi	30 %	< 30 %
12 - 23 mesi	50 %	< 50 %

INCIDENZA PROPORZIONALE DI CARCINOMI DI INTERVALLO RISPETTO ALL'INCIDENZA ATTESA (a 1 anno e a 2 anni)





- METANALISI - CANCRI DI INTERVALLO A 1 ANNO

- espressi come percentuale dell'incidenza attesa nella popolazione generale o nel gruppo di controllo in caso di trial
- asterisco = trial

da Taylor R. e Coll. J Med Screen, 2002

International comparisons of 1st year interval cancer as a proportion of underlying incidence indicate that only the Florence service screening programme[31] reported comparable proportional incidence to the Swedish trials,[2 3 6 20–24] although

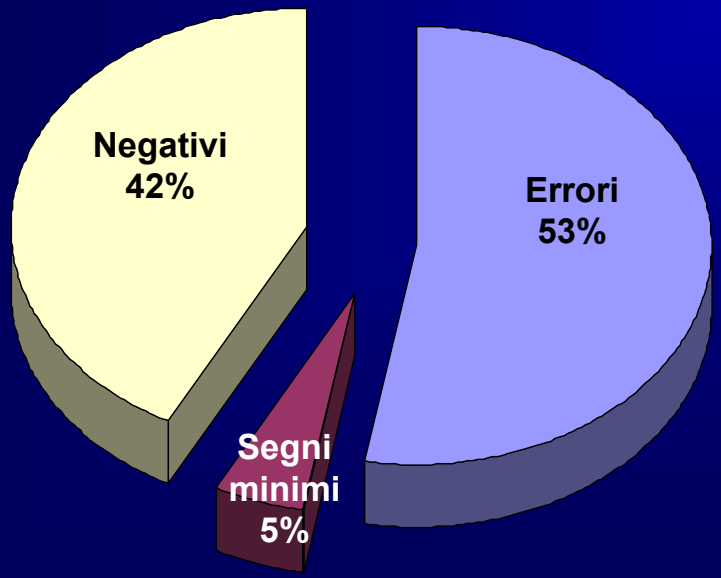
Expected effectiveness in reducing mortality from breast cancer needs to be considered relative to rates of interval cancer from actual service situations, as trials may concentrate resources and expertise in ways that may be less replicable in routine delivery of services. It is of interest that the third round of the Swedish two county trial produced higher proportional incidence of interval cancer (24%) compared with rounds 1–2 (13%) which may reflect the evolution of a trial into a service. A modest, non-significant reduction in mortality from breast cancer comparable with levels recorded in trials has been found in Sweden after the introduction of population based mammographic screening.[49]

da Taylor R. e Coll. J Med Screen, 2002

Studio condotto in Provincia di Milano, basato sulla raccolta dei carcinomi di intervallo a partire dalle SDO

TABELLA I. — Carcinomi di intervallo (CI) osservati rispetto a quelli attesi nel primo e nel secondo anno dell'intervallo di screening.

Classe di età	Primo anno				Secondo anno			
	Soggetti a rischio	Osservati	Attesi	Osservati/Attesi	Soggetti a rischio	Osservati	Attesi	Osservati/Attesi
50-54	7.316	4	12,79	0,31	2.207	3	2,89	1,03
55-59	6.931	5	16,99	0,29	1.898	3	4,58	0,65
60-64	7.404	8	19,07	0,42	1.953	3	5,09	0,59
65>	6.001	1	21,39	0,05	1.439	4	6,71	0,60
Totali	27.652	18	70,24	0,26	7.497	13	19,27	0,67



In 7 su 16 casi, classificati come errori di screening, le Pazienti erano state richiamate, ma l'approfondimento diagnostico successivo non era stato in grado di diagnosticare il Ca.

da Burani R. e Coll. Rad Med, 2005

STUDIO CONDOTTO IN REGIONE VENETO SU 4 ASL

ASL	INCIDENZA PROPORZIONALE		% ERRORI
	PRIMO ANNO	SECONDO ANNO	
1	14 %	38 %	8,3 %
2	19 %	48 %	17,3 %
3	30 %	53 %	19,0 %
4	25 %	49 %	25,0 %
Media	21 %	46 %	15,5 %

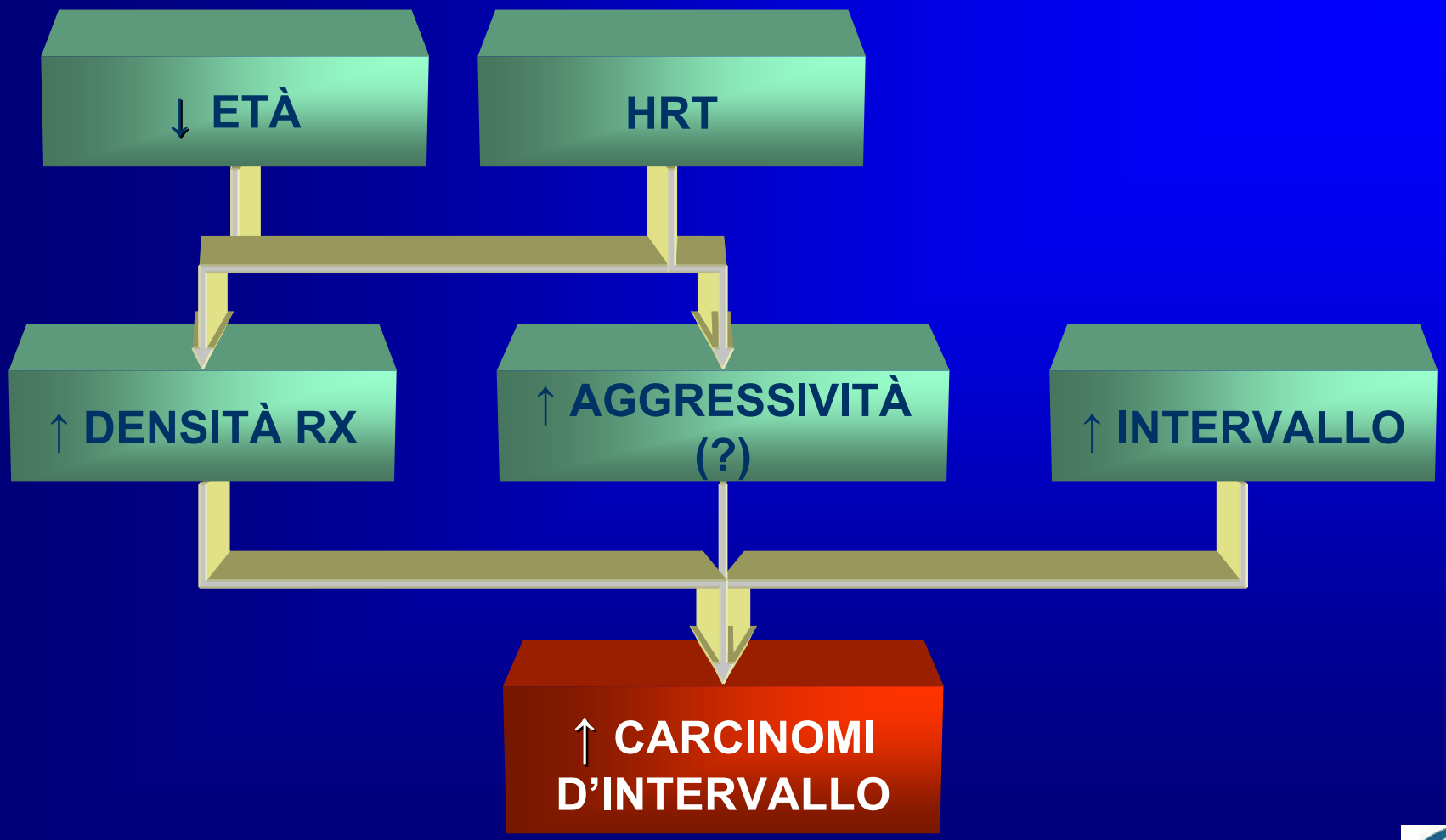
da Vettorazzi M. e Coll. Tumori, 2006

OTTEN JD et Al (Nijmegen) J Natl Cancer Inst. 2005

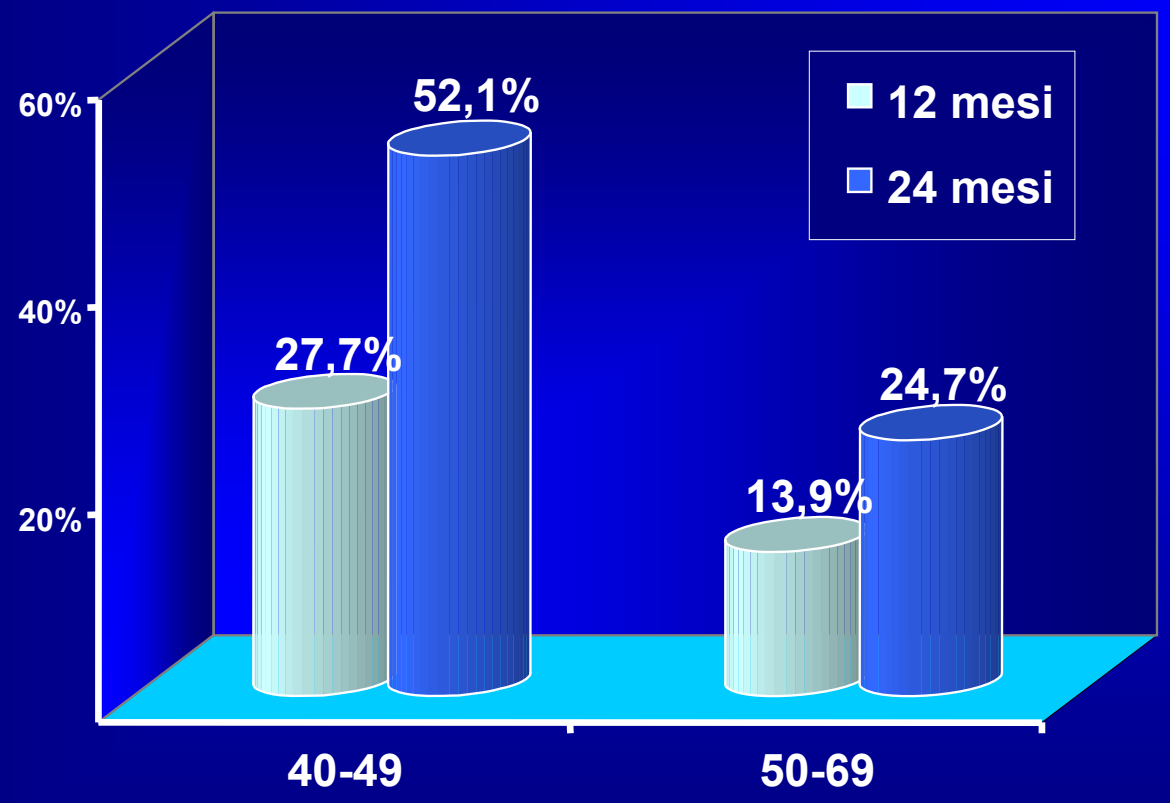
- il recall rate in Olanda è solo 0,89%; l'aumento del RR può aumentare la DR?
- studio su set di mammografie letto da 15 radiologi

RR	DR	Late screen-detected cancers anticipabili di 2 anni	Cancri di intervallo evitabili
0,89% (corrente)	4,20 ‰ (corrente)	-	-
2%	5,06 ‰ (+ 20%)	0,54 ‰	0,32 ‰

VARIABILI CHE INFLUENZANO LA FREQUENZA DEI CARCINOMI DI INTERVALLO

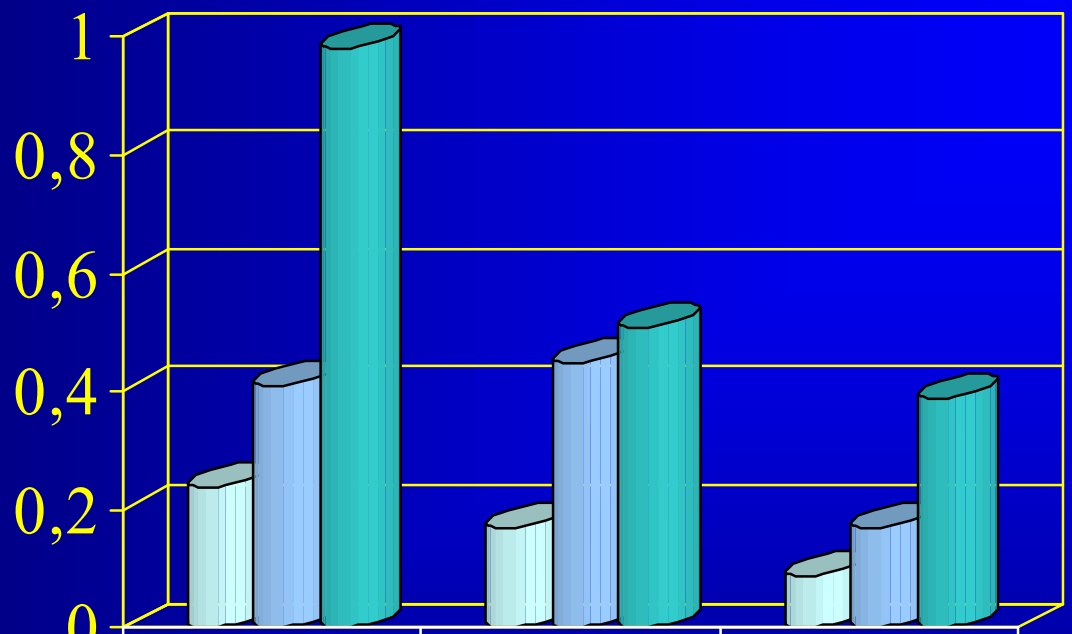


ANDAMENTO DEI CANCRI DI INTERVALLO IN FUNZIONE DELL'ETÀ E DELLA LUNGHEZZA DELL'INTERVALLO



Buist DS et Al, JNCI 2004

ANDAMENTO DEI CANCRI DI INTERVALLO IN FUNZIONE DELL'ETÀ E DELLA LUNGHEZZA DELL'INTERVALLO



	40-49	50-59	60-69
1°a.	0,24	0,17	0,09
2°a.	0,41	0,45	0,17
3°a.	0,98	0,51	0,39

Paci E et Al, IJC 1990

CAUSE DI RIDOTTA SENSIBILITÀ NELLE DONNE CON ETÀ < 50 ANNI

Causa di ridotta sensibilità	Intervallo di screening	
	12 mesi	24 mesi
Densità radiografica notevole	67,6 %	37,6 %
Crescita tumorale rapida	30,6 %	-

Buist DS et Al, JNCI 2004

REVISIONE DEI CARCINOMI DI INTERVALLO

- **RACCOLTA DEI CASI**
  - Casi afferiti presso la stessa sede
  - Fonti esterne (registro tumori o SDO)
- **METODO DI REVISIONE**
  - Revisione informata (disponibilità di esami di screening CI + successivi esami diagnostici dei CI)
  - Revisione in cieco (esami di screening CI mescolati con esami di screening negativi)
  - Revisione parzialmente informata (revisione dei soli CI)
- **REVISIONE**
  - Ricerca dei segni di tumore
  - Classificazione

La revisione cieca è preferibile perché simula meglio la condizione di screening: quella informata può essere fortemente influenzata dal radiogramma diagnostico con più facile attribuzione di errore a casi che in realtà sarebbero sfuggiti alla revisione cieca

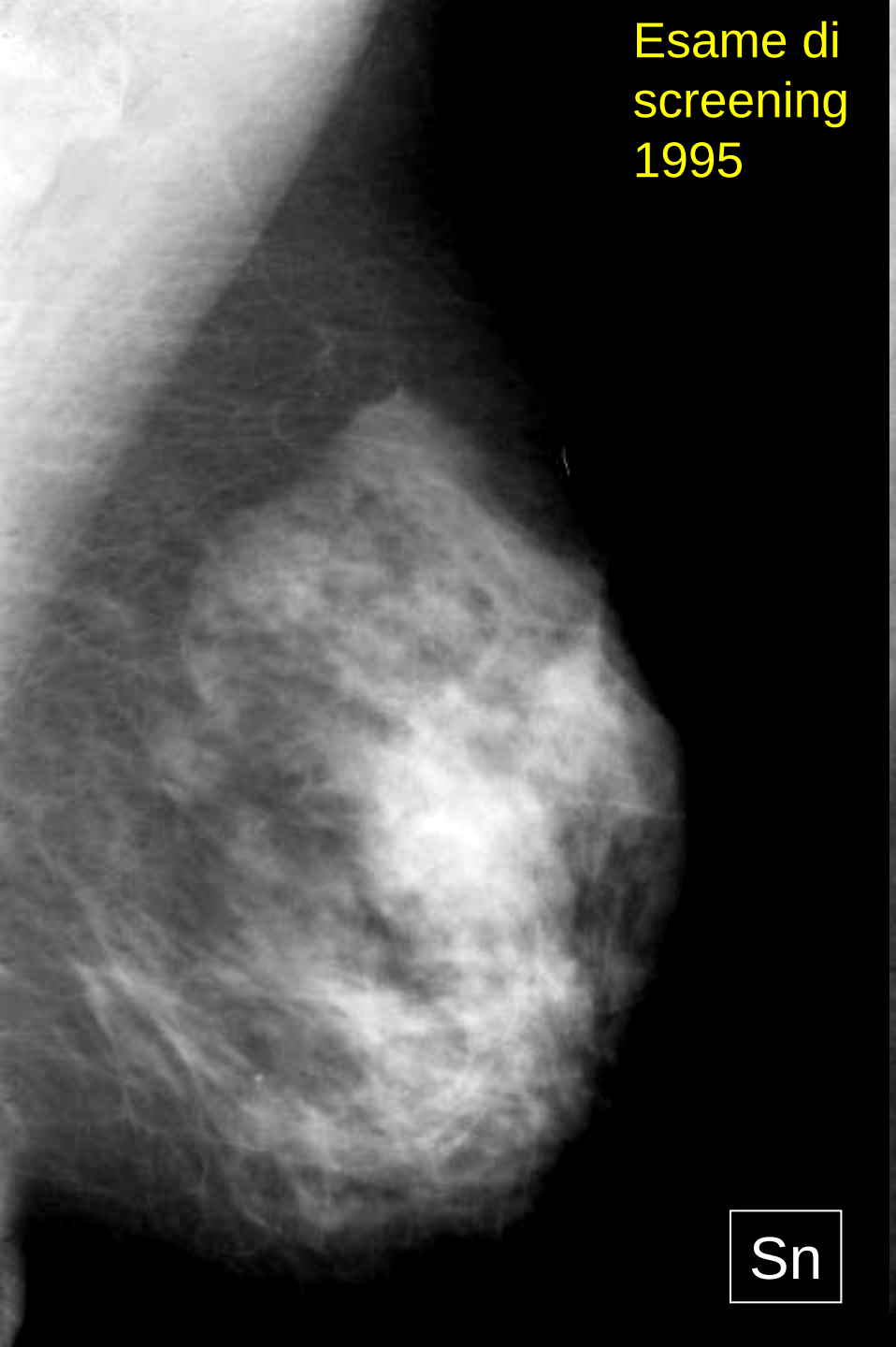
LINEE GUIDA CE (2000): SCHEMA DI CLASSIFICAZIONE DEI CARCINOMI NON IDENTIFICATI ALLO SCREENING (INTERVALLO E SCREENING SUCCESSIVO)

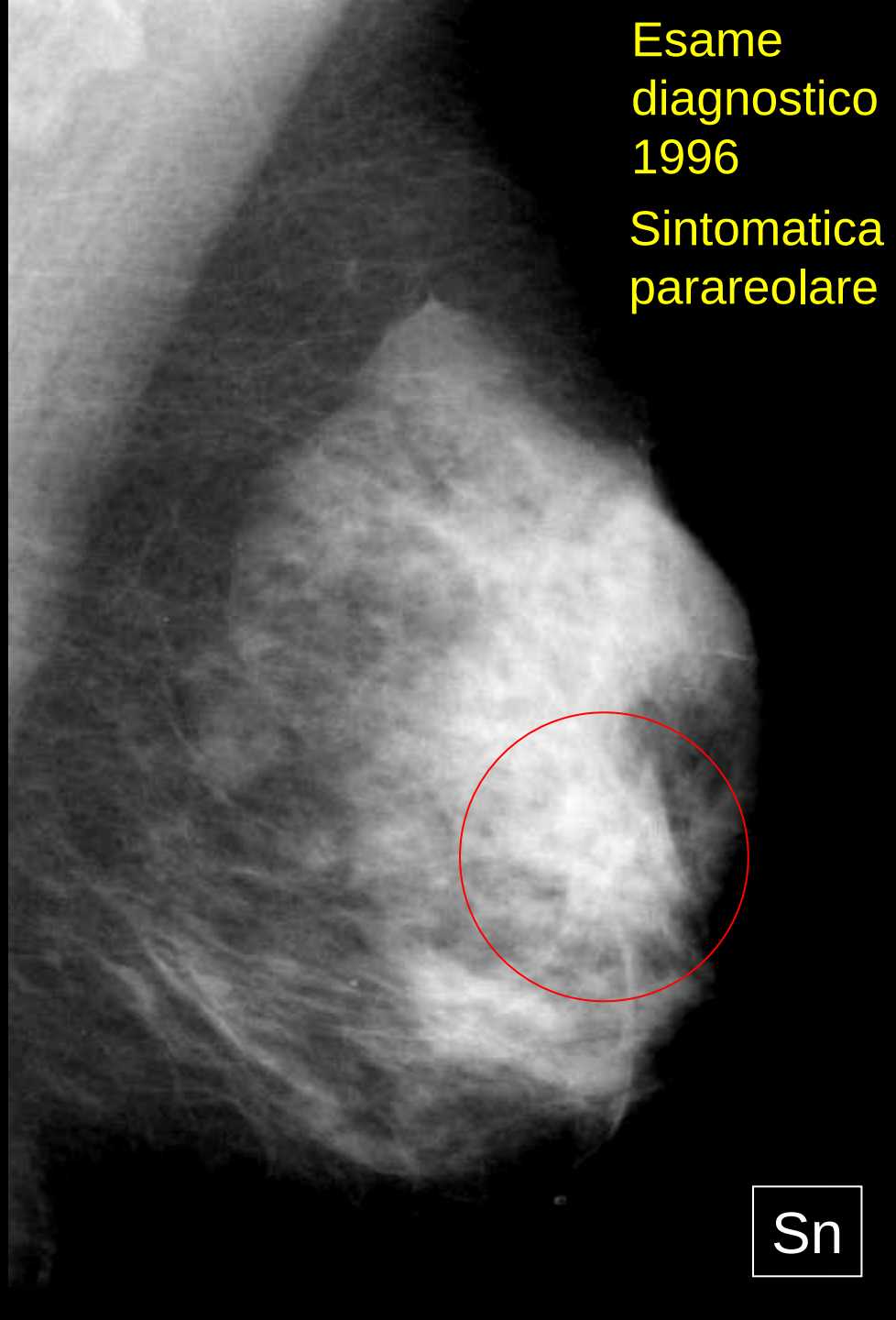
Tipologia	RX screening	RX diagnosi
NEGATIVI • occulti alla diagnosi • veri negativi	 negativo negativo	 negativo positivo
SEGNI MINIMI	segni minimi	segni minimi / positivo
ERRORI • errori di lettura • errori tecnico	 positivo negativo	 positivo / ignoto positivo / ignoto
NON CLASSIFICABILI	mancante	qualsiasi

NEGATIVI ALLA REVISIONE

- Casi nei quali non è identificabile alcuna alterazione radiologica sufficiente a richiedere un approfondimento diagnostico

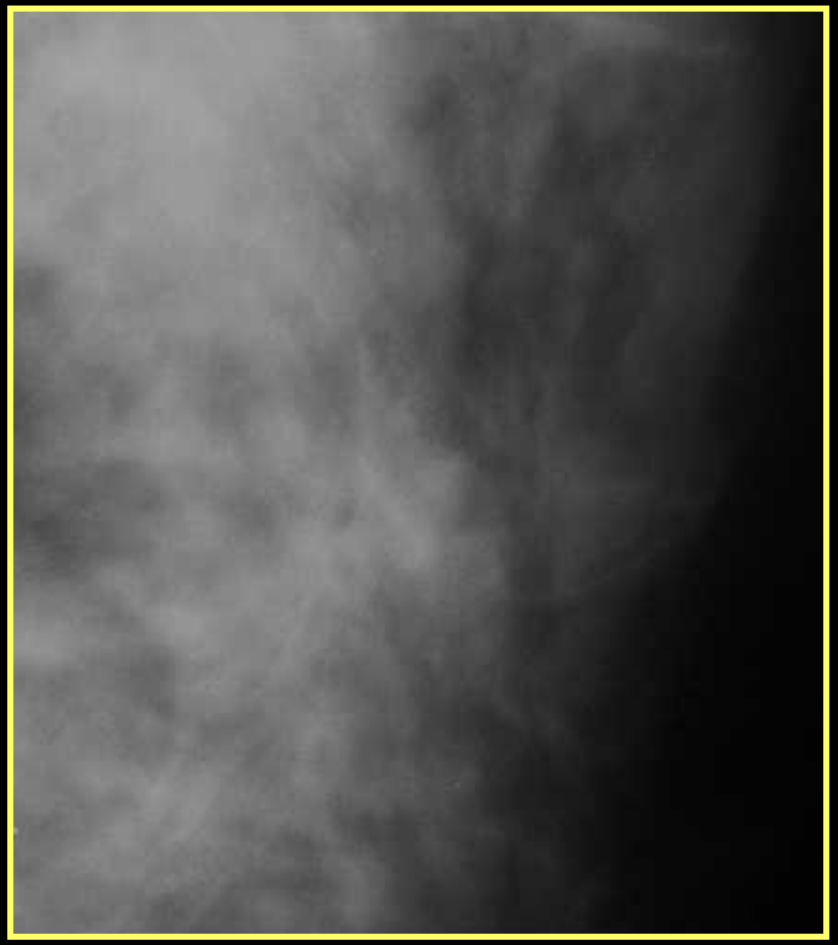
- È possibile che un caso dato come negativo alla revisione cieca sia classificato come "segni minimi" alla revisione informata


Esame di
screening
1995
Sn

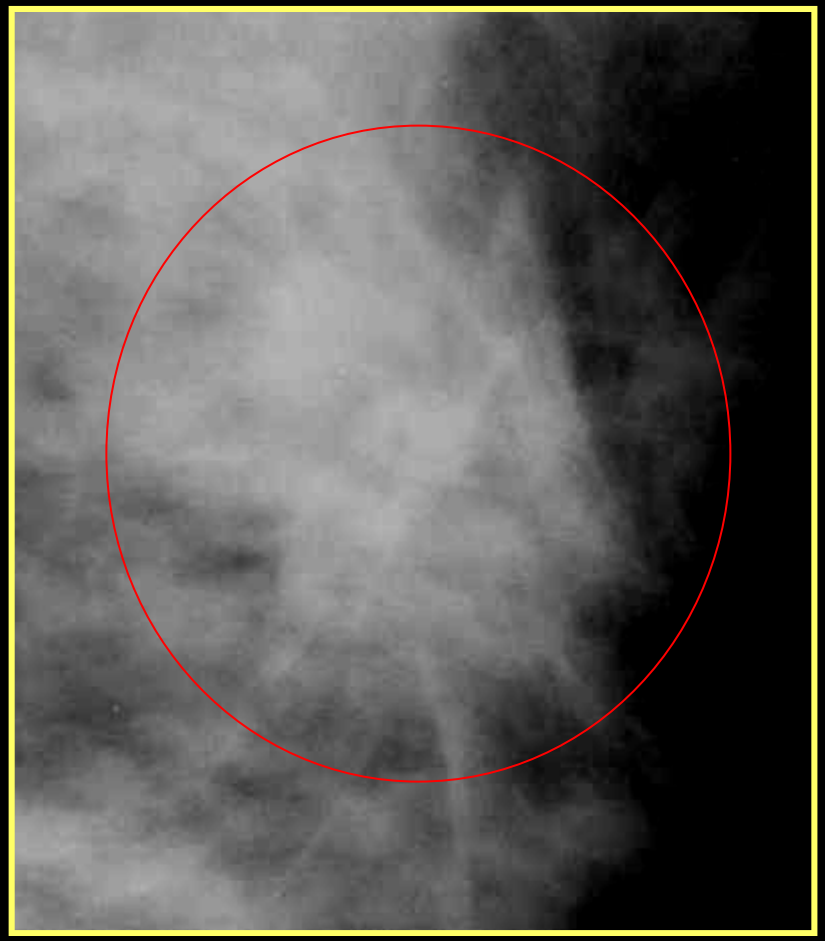

Esame
diagnostico
1996
Sintomatica
parareolare
Sn

Dettaglio oblique

1995



1996

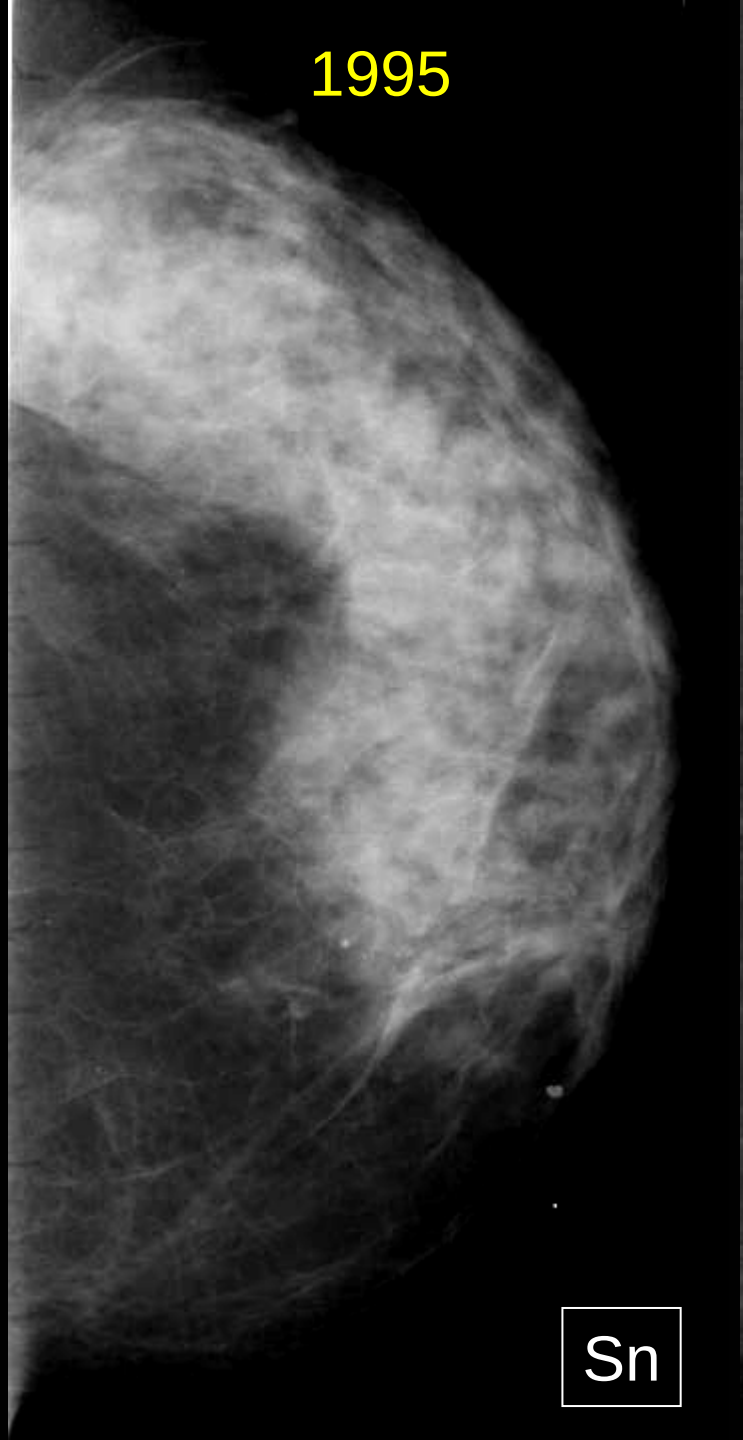


evidente la comparsa di una opacità con spiculature non riconoscibile nel precedente esame nella stessa sede

Stesso caso
Proiezione CC

Ca. lobulare
T2 N0
dopo 12 mesi

Classificazione:
vero negativo



Esame di screening 1995

Ds

Esame diagnostico 1996

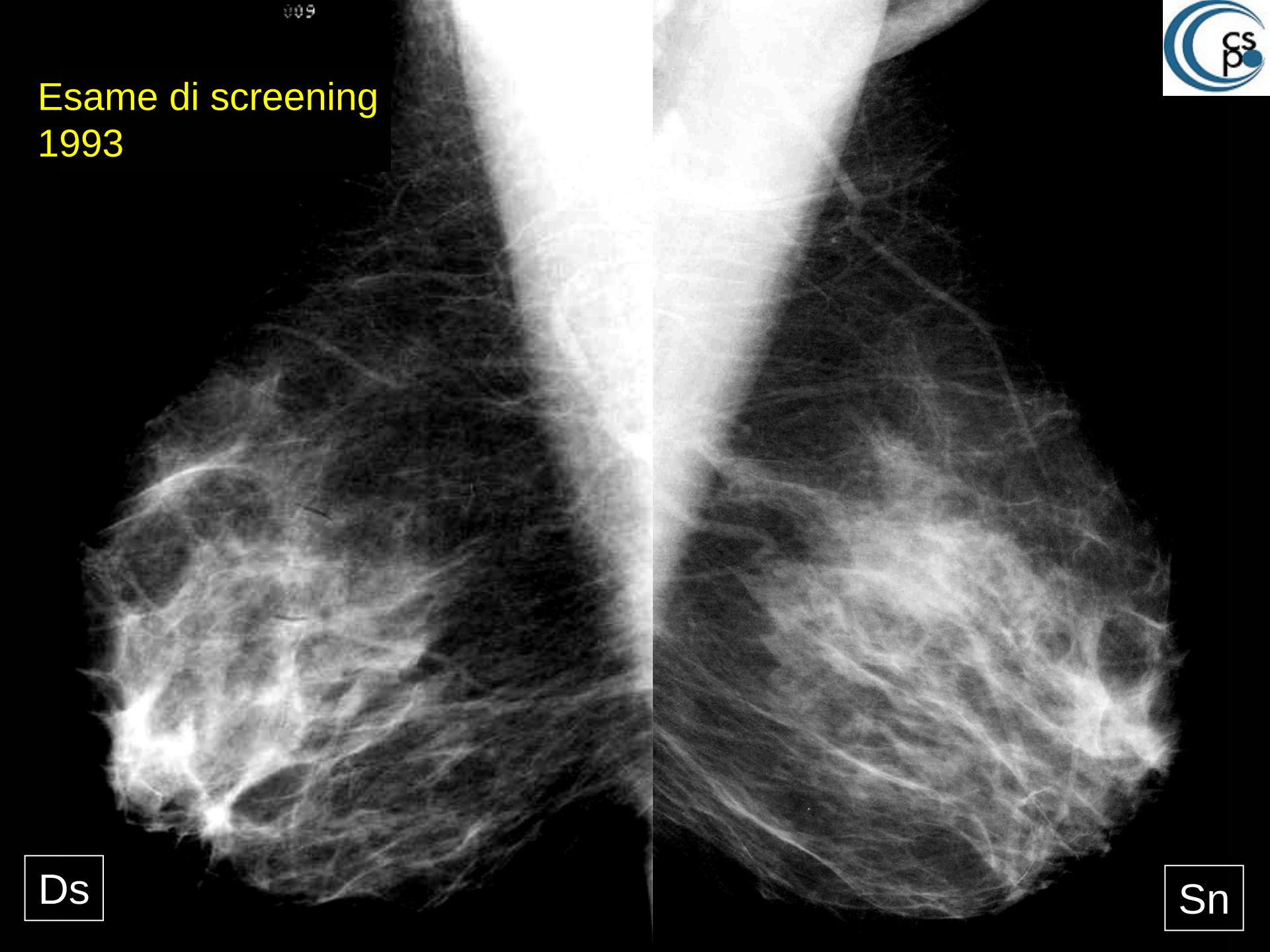
Ds

Classificazione: vero negativo

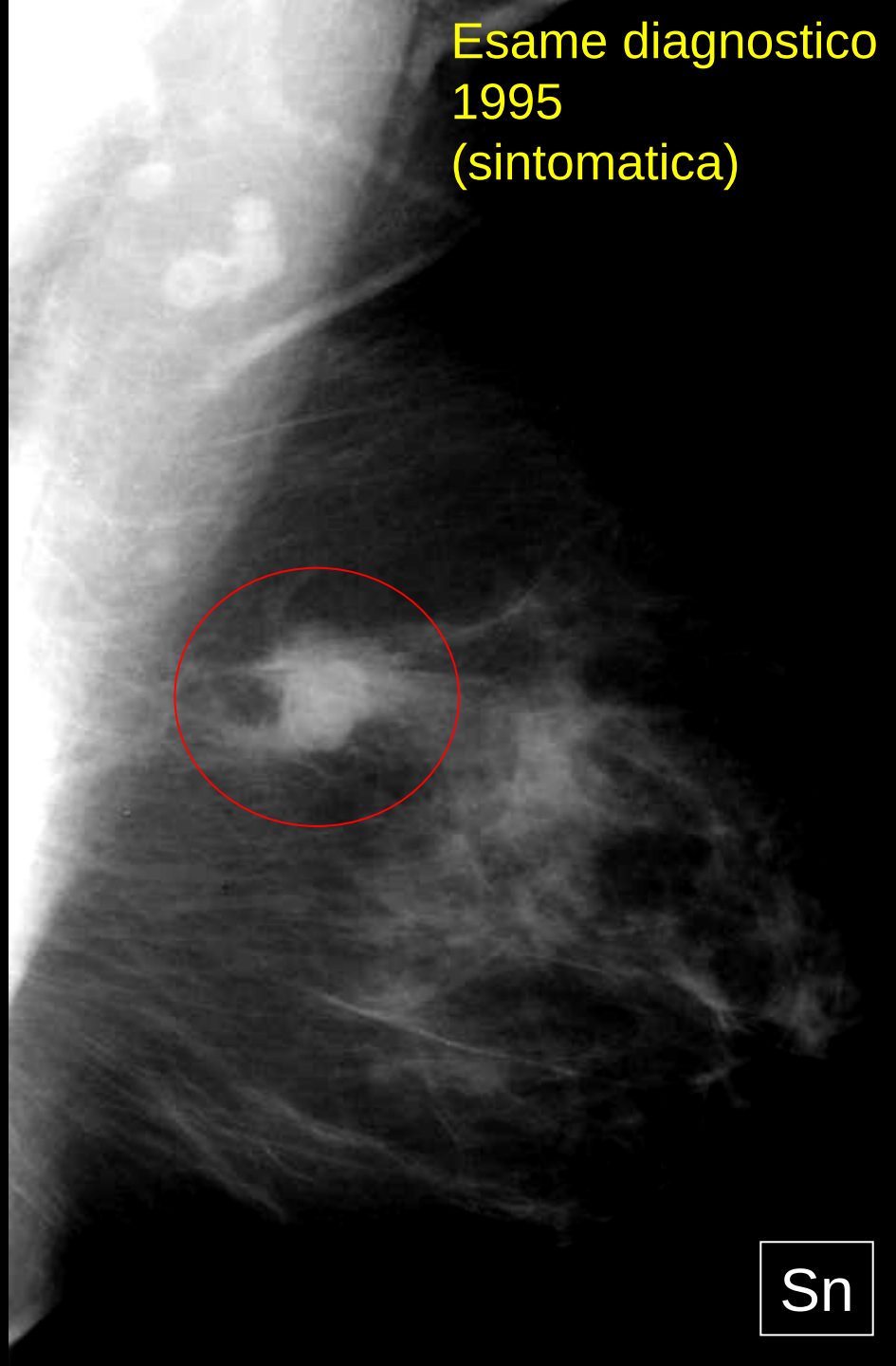
Ca. lobulare
T1c N0
dopo 10 mesi

SEGNI MINIMI

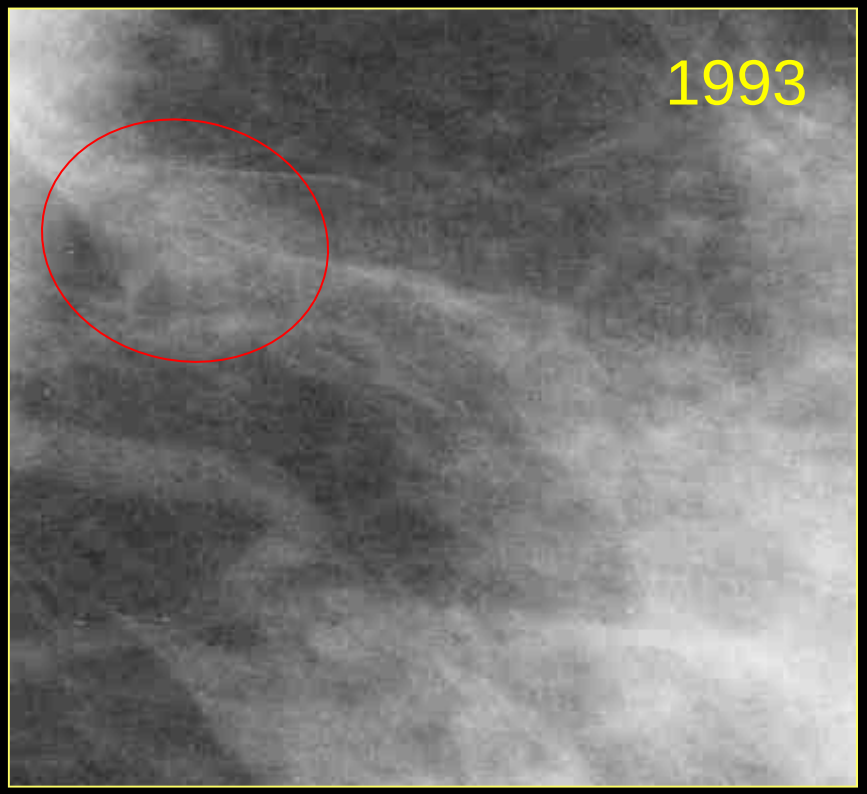
- **Alterazioni radiologiche nella sede di successiva comparsa del tumore, identificabili solo con il senno del poi alla revisione informata, che di per sé non giustificano il richiamo ad approfondimento diagnostico**

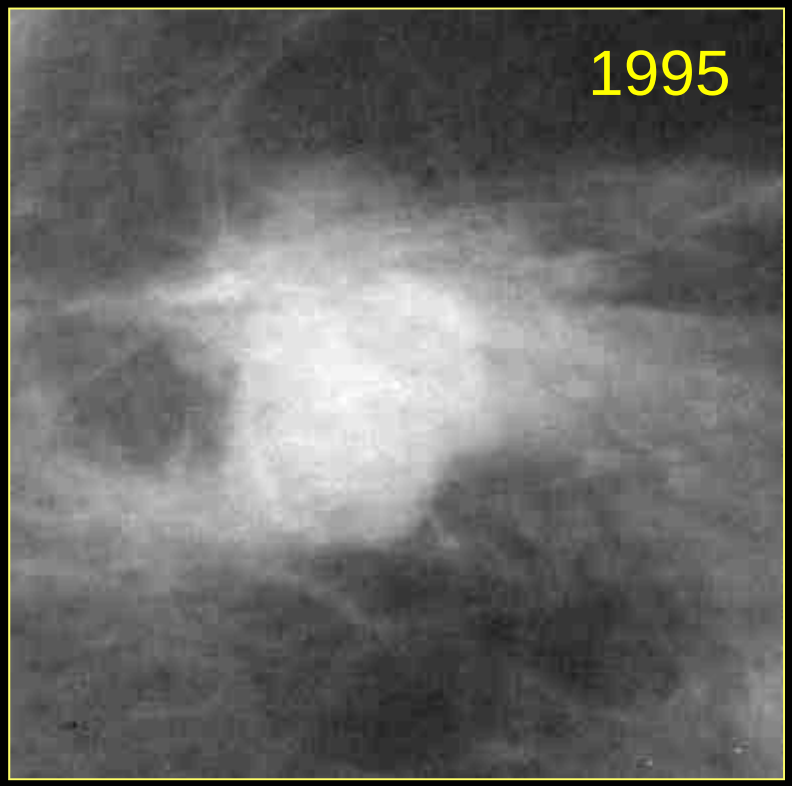

Esame di screening
1993
Ds
Sn

Esame di screening
1993
Sn


Esame diagnostico
1995
(sintomatica)
Sn

Consapevoli della sede del tumore, si apprezza nell'esame di screening una modesta opacità sfumata, facilmente attribuibile ad un'area di parenchima ghiandolare

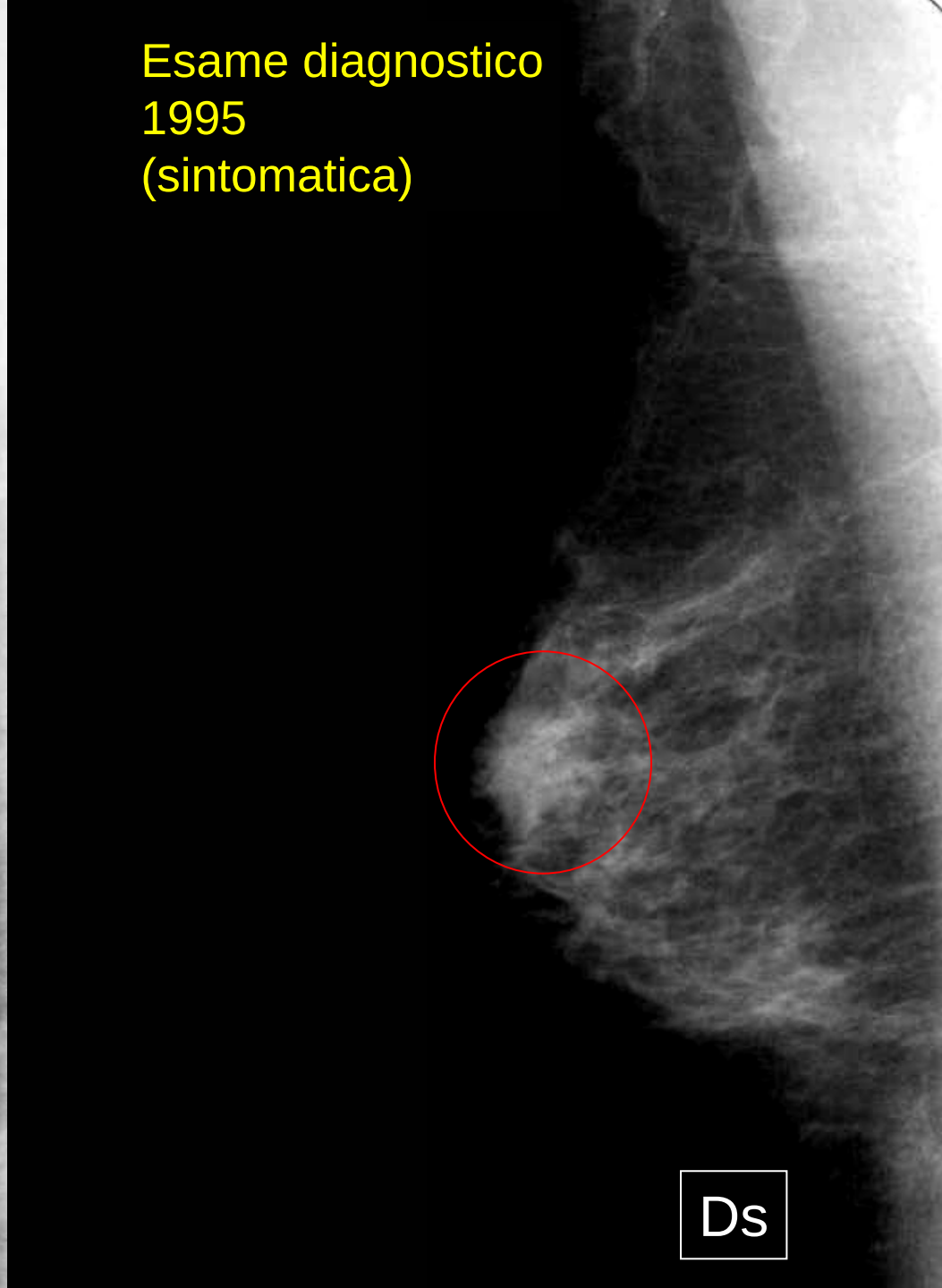




Ca. midollare T1c N0
dopo 21 mesi

Classificazione: segni minimi

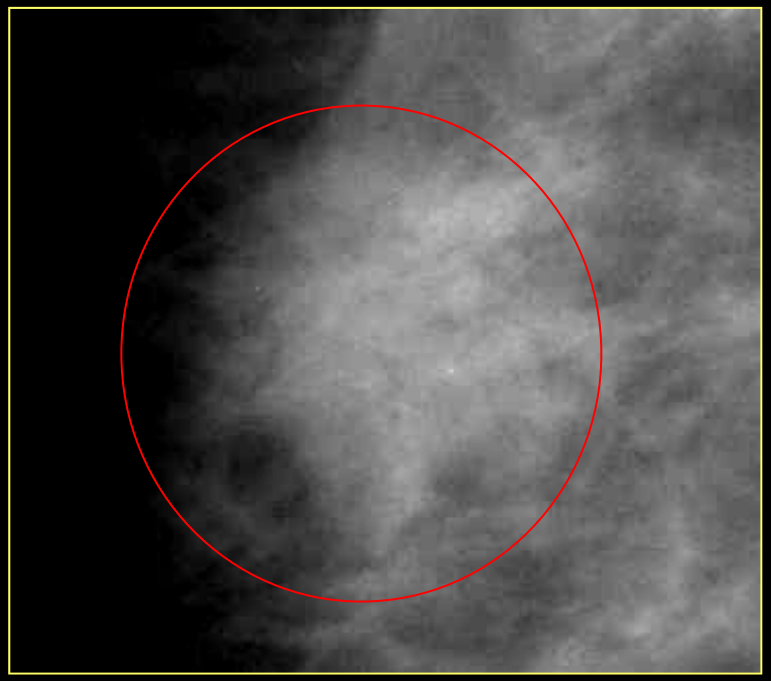
Esame di screening
1993
Ds


Esame diagnostico
1995
(sintomatica)
Ds

Consapevoli dell'esame diagnostico, nell'esame di screening si rileva in sede tumorale una opacità sfumata, parzialmente confusa con il parenchima circostante, facilmente interpretabile come benigna

1993

1995



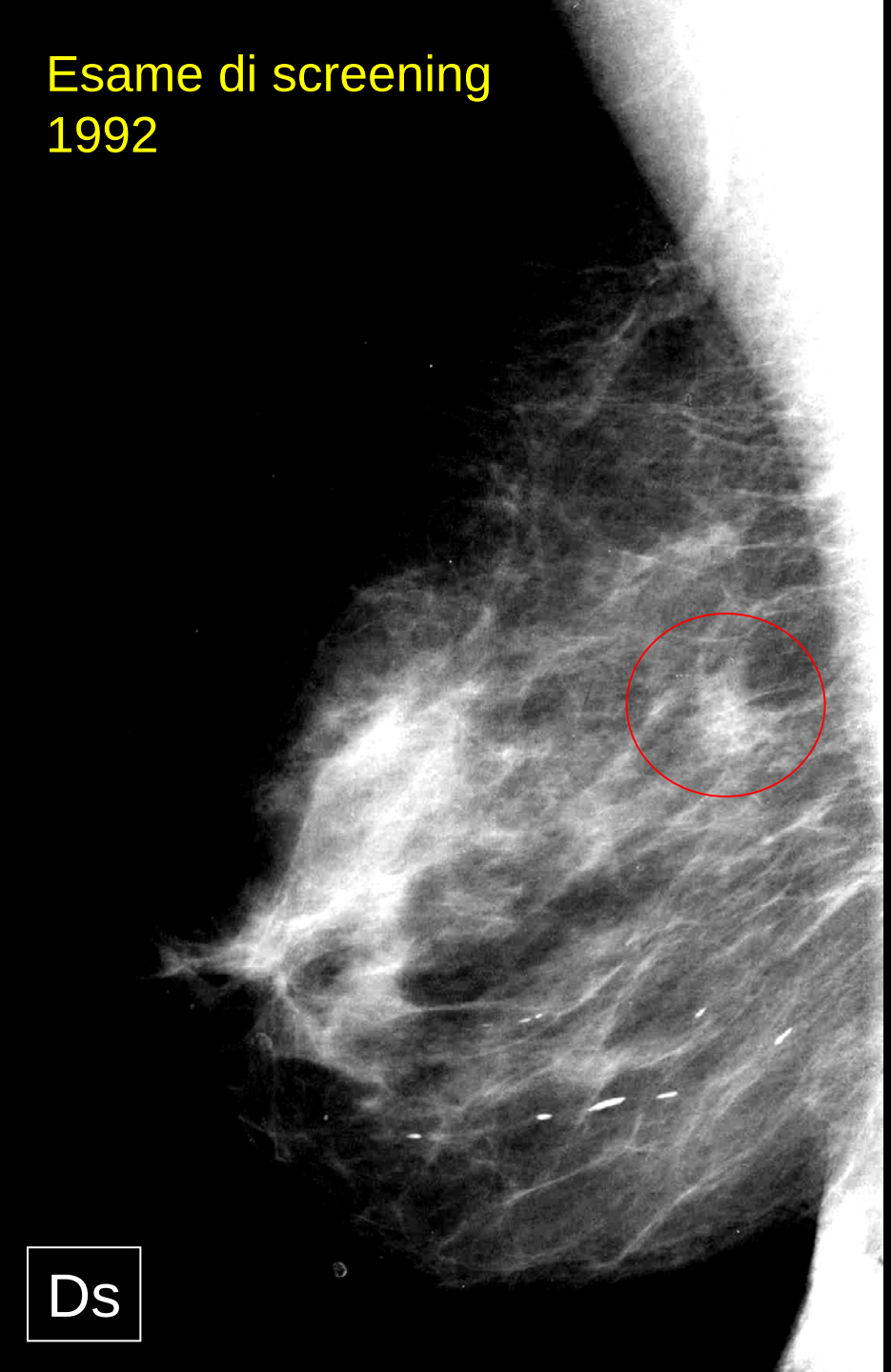
Ca. dutt. inf. NOS pT1c N1a dopo 25 mesi

Classificazione: segni minimi

ERRORE
- Falsi negativi -

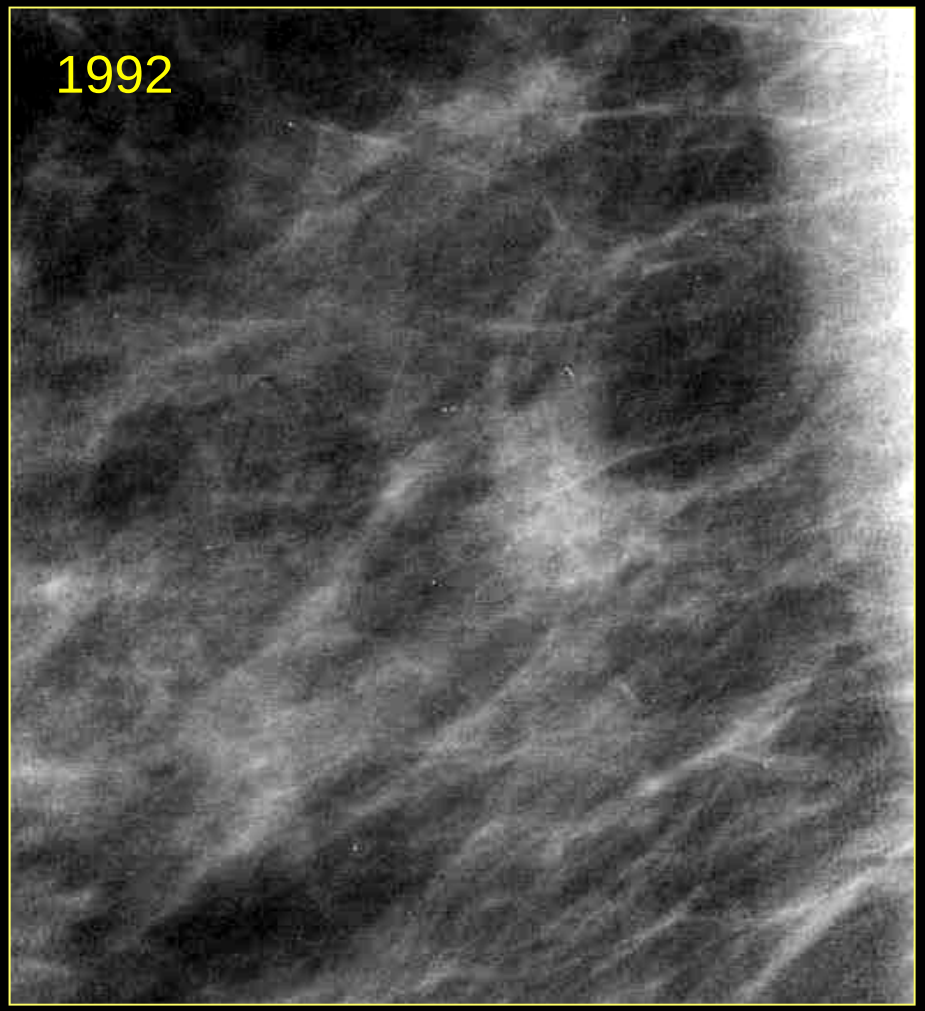
- Casi nei quali alla revisione in cieco esiste una alterazione radiologica sufficiente a suggerire approfondimento diagnostico

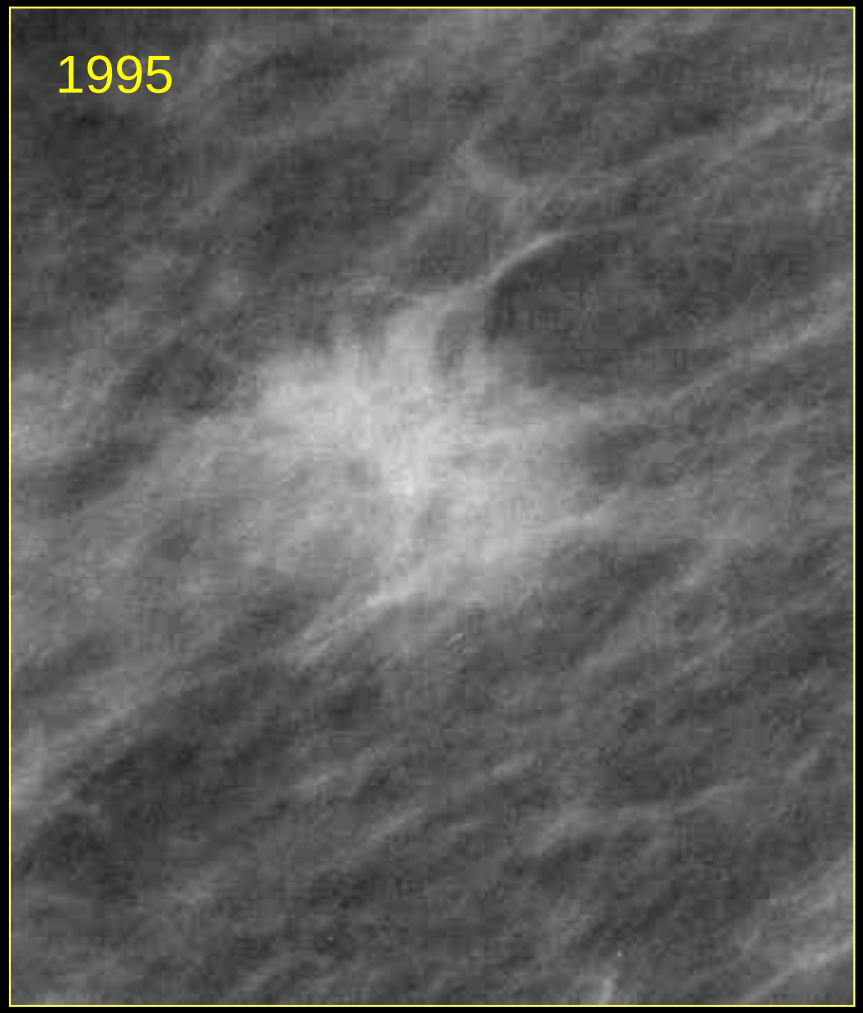
Esame di screening
1992


Esame di screening
1992
Ds

Esame diagnostico
1995
Ds

Anche ad una revisione cieca è evidente, nell'esame di screening, la presenza di una opacità asimmetrica a contorni irregolari che avrebbe dovuto indicare la necessità di un approfondimento diagnostico



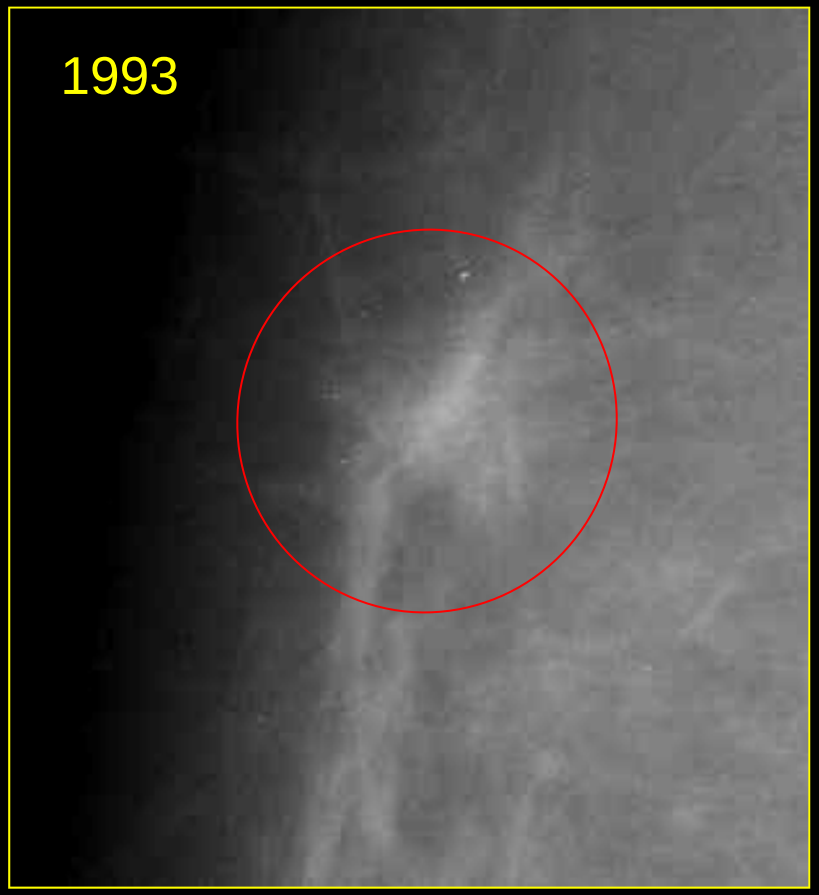


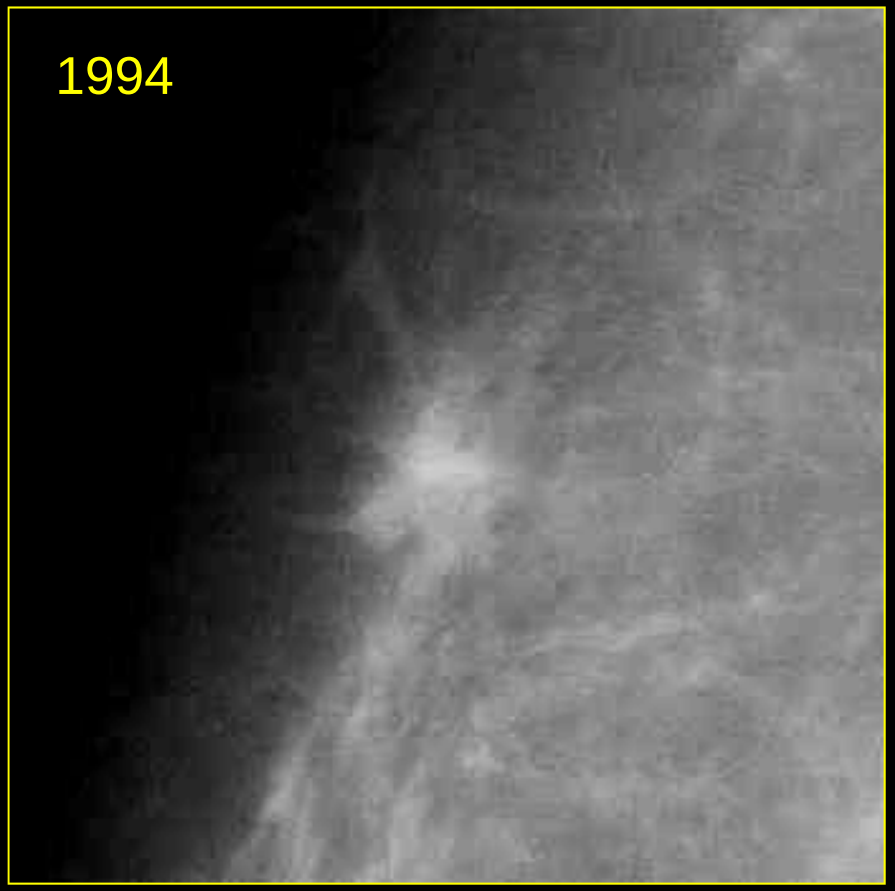
Ca. lobulare T1c N0 dopo 24 mesi
Classificazione: errore - falso negativo

Esame di screening
1993
Ds

Esame diagnostico
1994
Ds

Anche ad una revisione cieca è evidente, nell'esame di screening, la presenza di una piccola opacità a contorni sfumati polilobati che avrebbe dovuto indicare la necessità di un approfondimento diagnostico

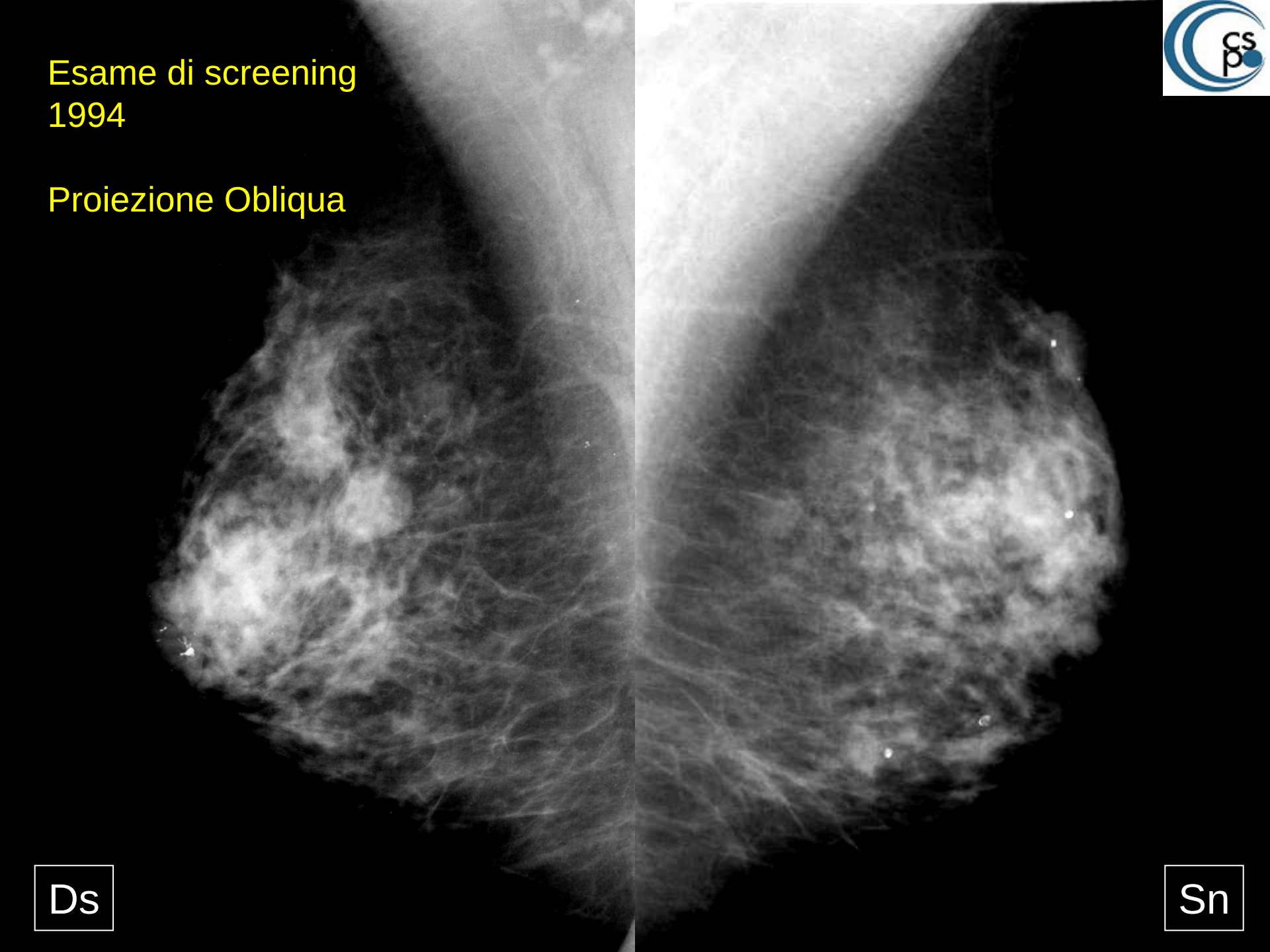




Ca. lobulare T1c N0 dopo 13 mesi
Classificazione: errore - falso negativo

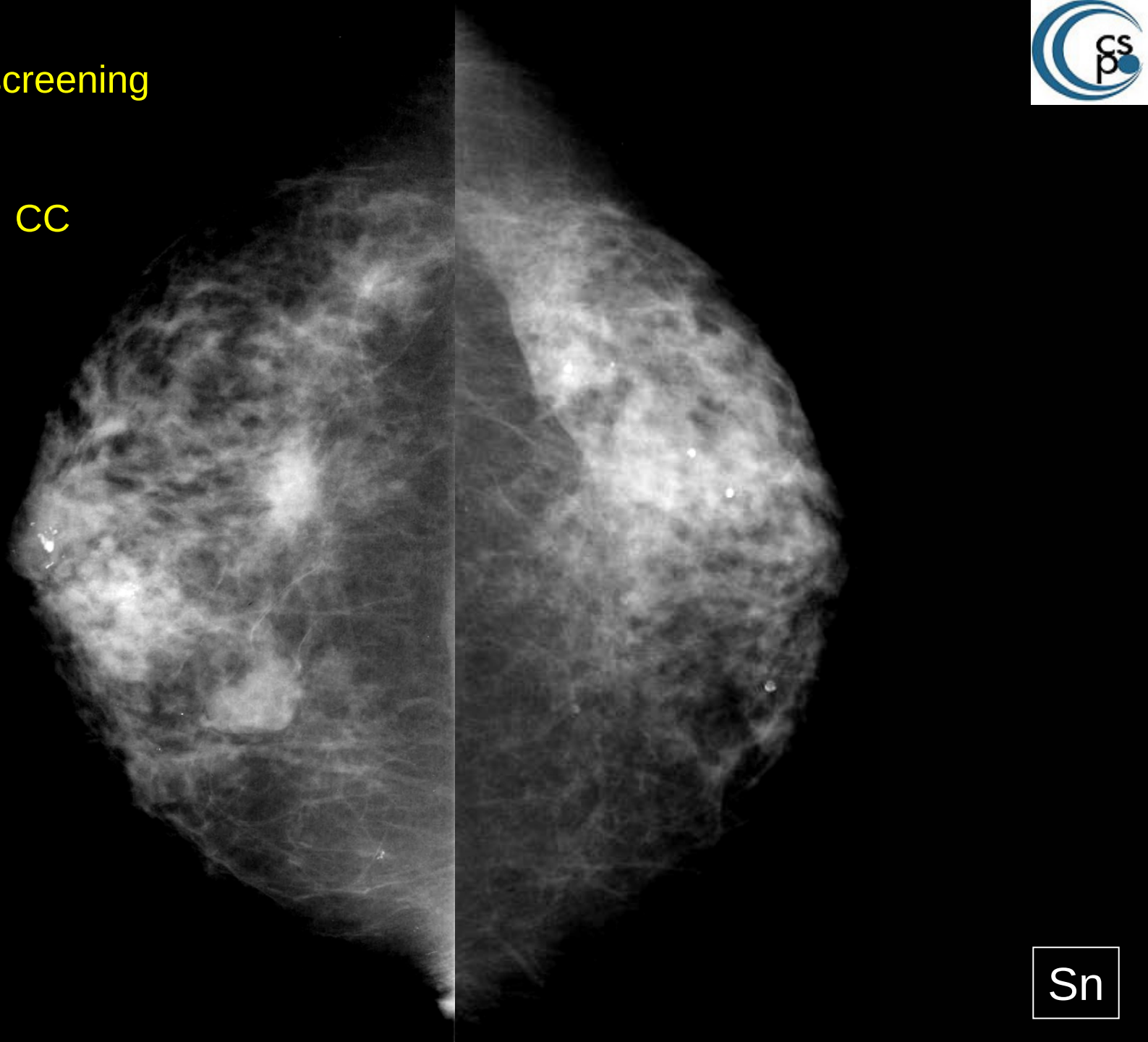
Esame di screening
1994

Proiezione Obliqua



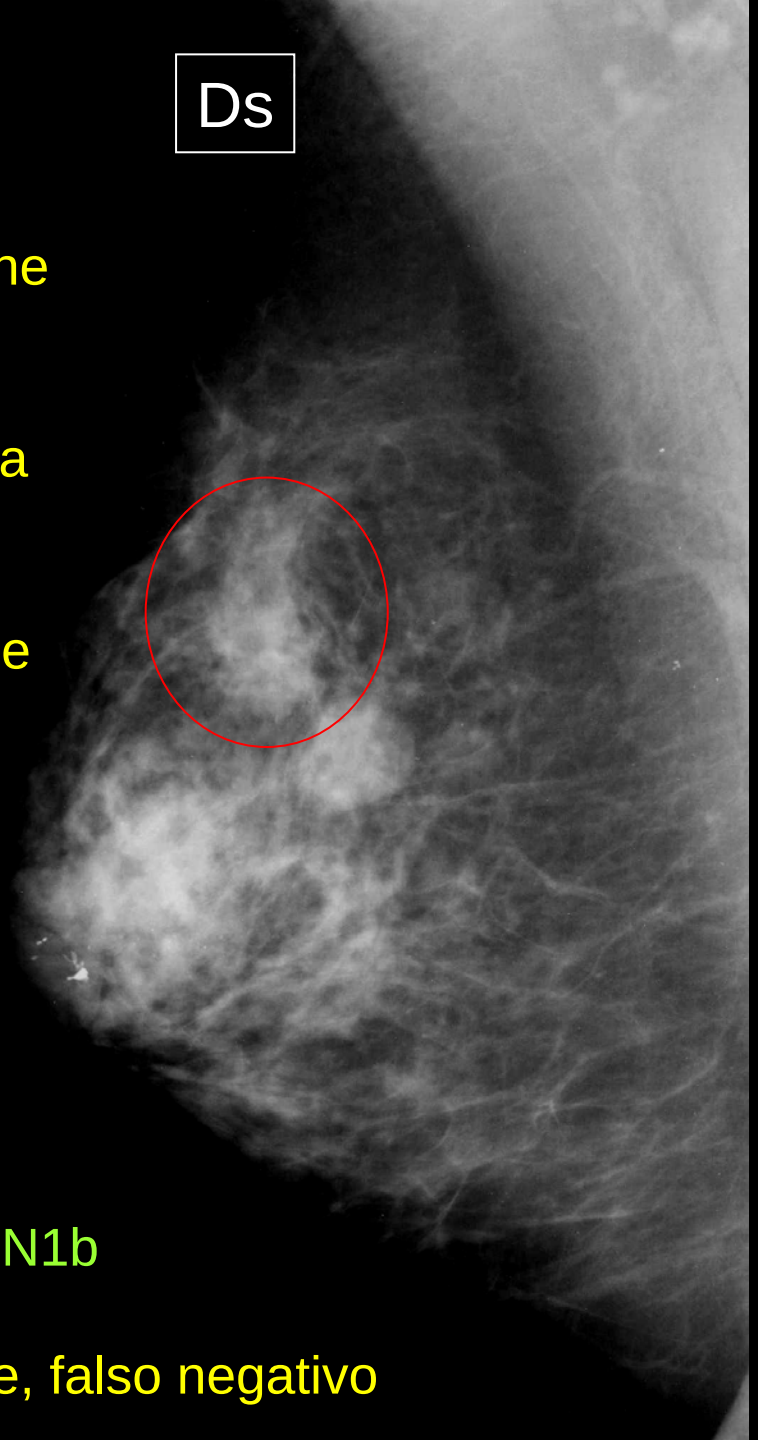
Esame di screening
1994

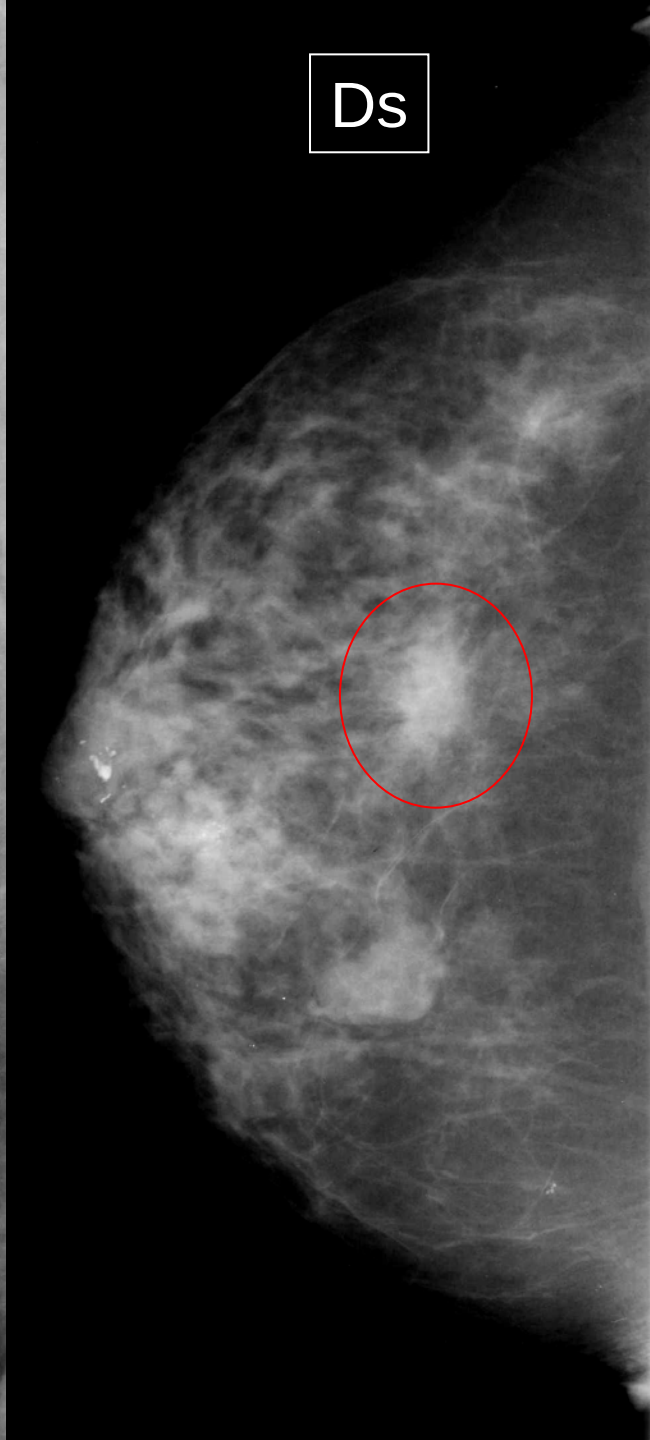
Proiezione CC



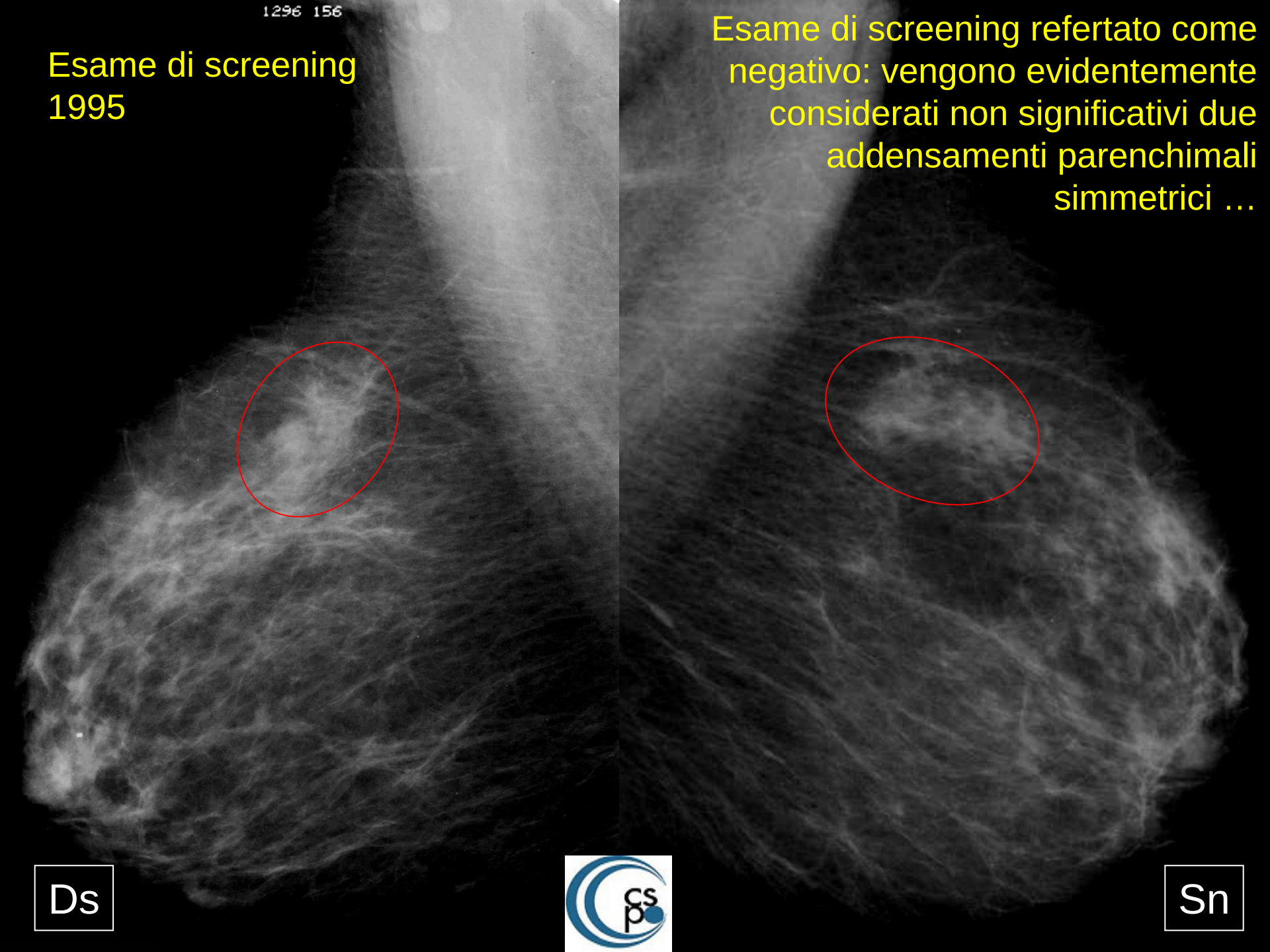
Esame di screening
1994

Anche ad una revisione cieca è evidente, nell'esame di screening, la presenza di una opacità di massa a contorni sfrangiati, che avrebbe dovuto indicare la necessità di un approfondimento diagnostico

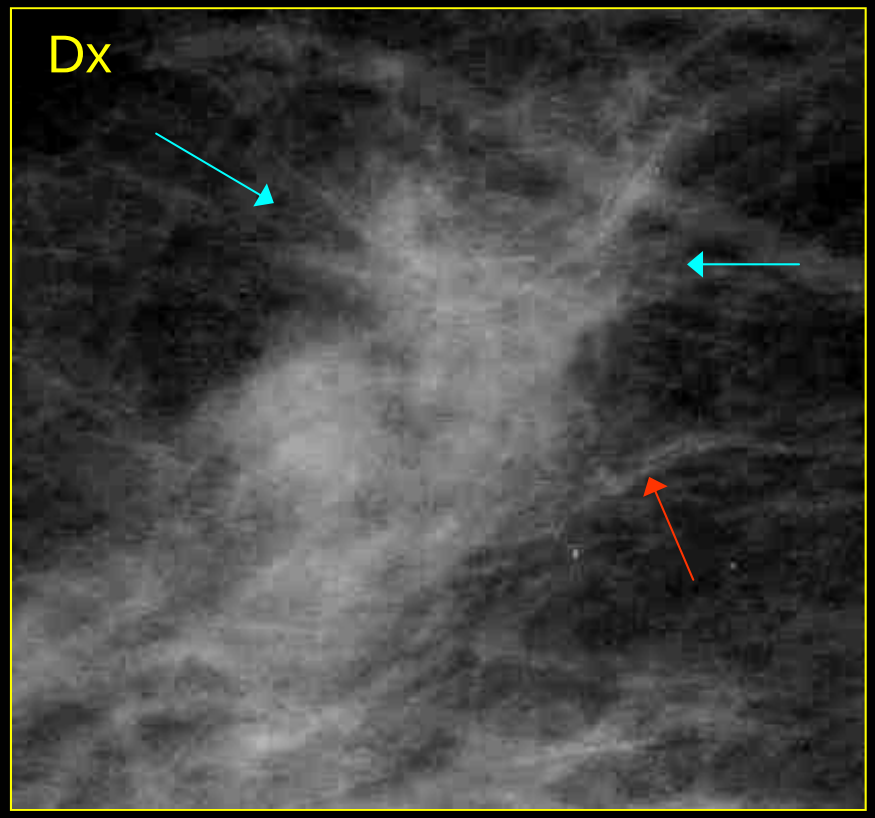


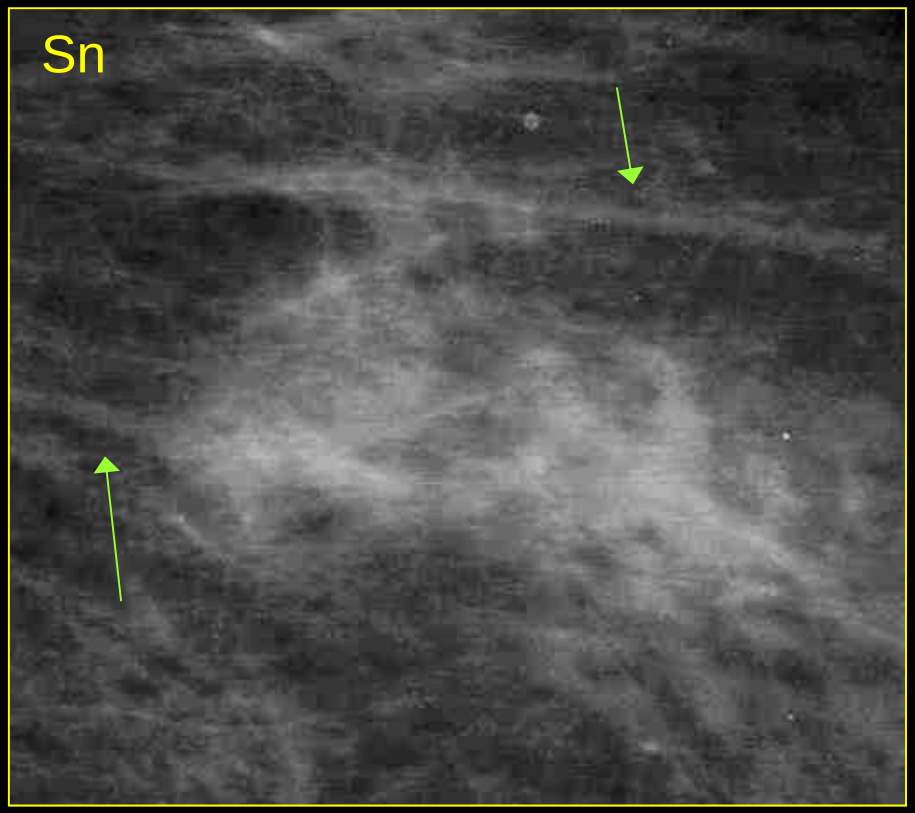


Ca. dutt. inf. NOS T2 N1b
dopo 14 mesi
Classificazione: errore, falso negativo

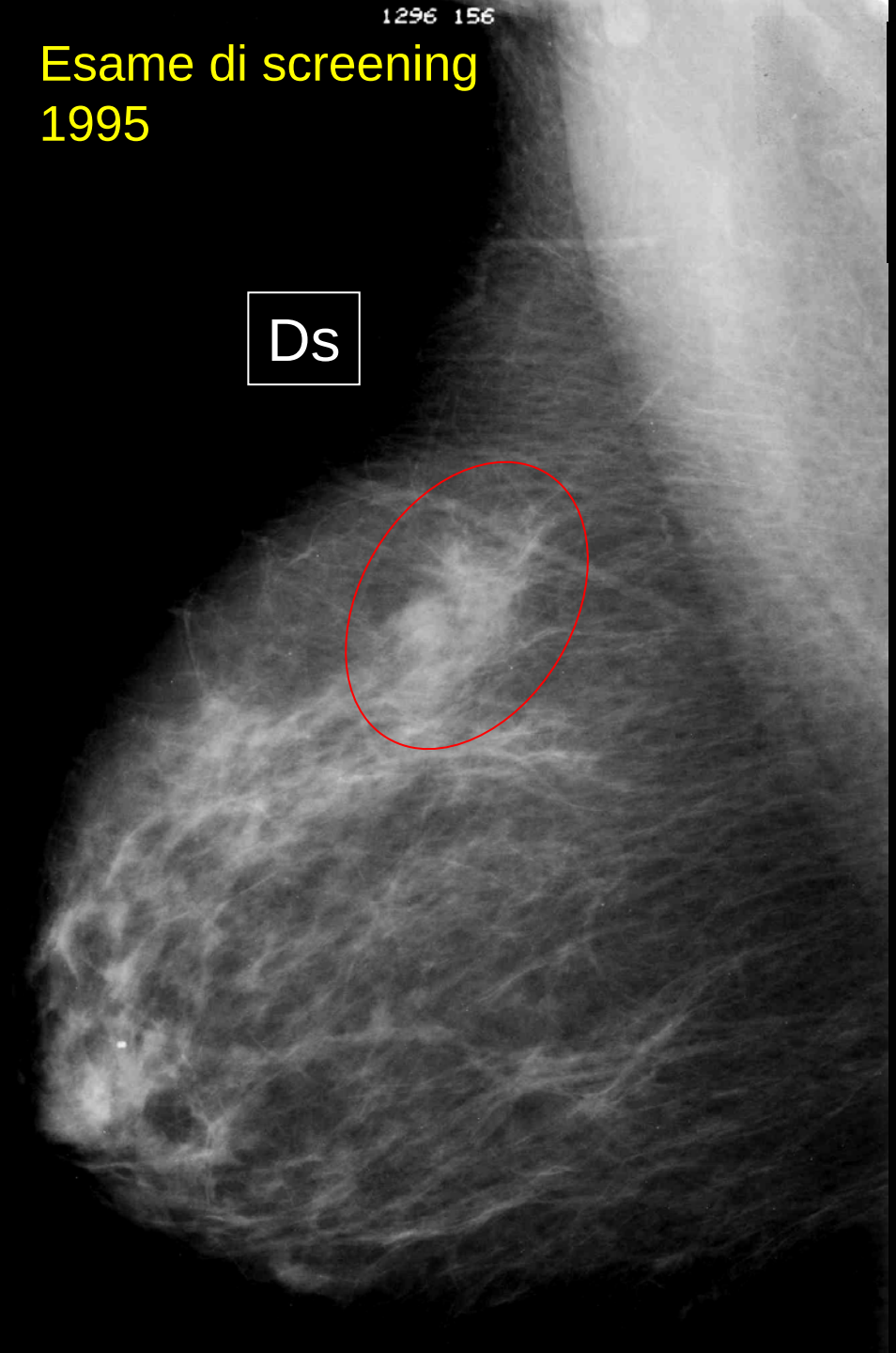

1296 156
Esame di screening 1995
Esame di screening refertato come negativo: vengono evidentemente considerati non significativi due addensamenti parenchimali simmetrici …
Ds
Sn

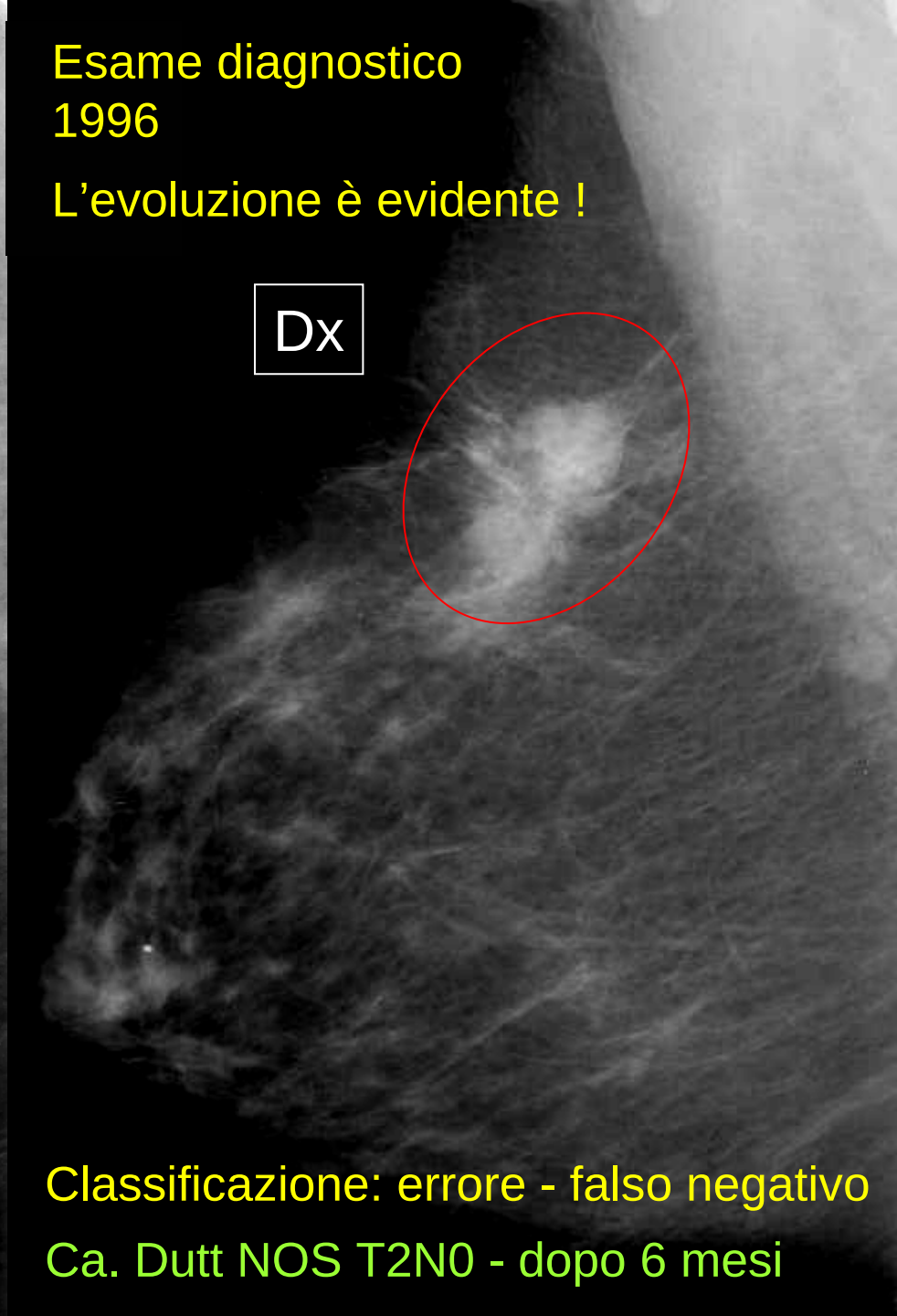
… che in realtà differiscono perche a Dx ci sono aspetti spiculati con andamento centrifugo e con alterazione dei setti fibrosi, mentre a sinistra i setti fibrosi sono rispettati





Il reperto avrebbe dovuto suggerire la necessità di un approfondimento diagnostico


1296 156
Esame di screening
1995
Ds


Esame diagnostico
1996
L'evoluzione è evidente !
Dx
Classificazione: errore - falso negativo
Ca. Dutt NOS T2N0 - dopo 6 mesi

Esame di screening
1993

L'opacità netta al prolungamento ascellare è stata considerata di poco rilievo (linfonodo, cisti)

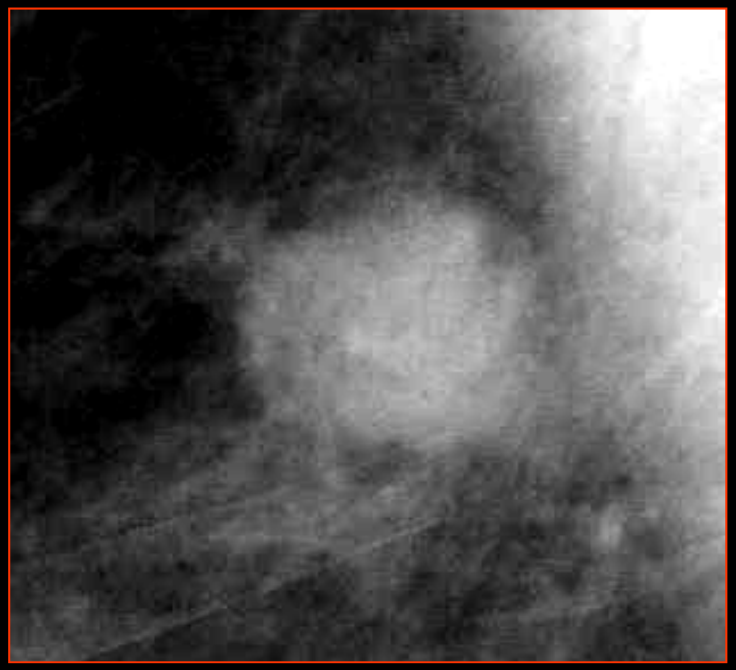
Esame diagnostico
1994

La lesione mostra una chiara evoluzione nel tempo

La consapevolezza della possibilità di neoplasie a margini netti avrebbe dovuto indicare un accertamento diagnostico ulteriore (doveroso in tutti i casi di lesione unica di primo riscontro, specie se rotonda)

1993

1994



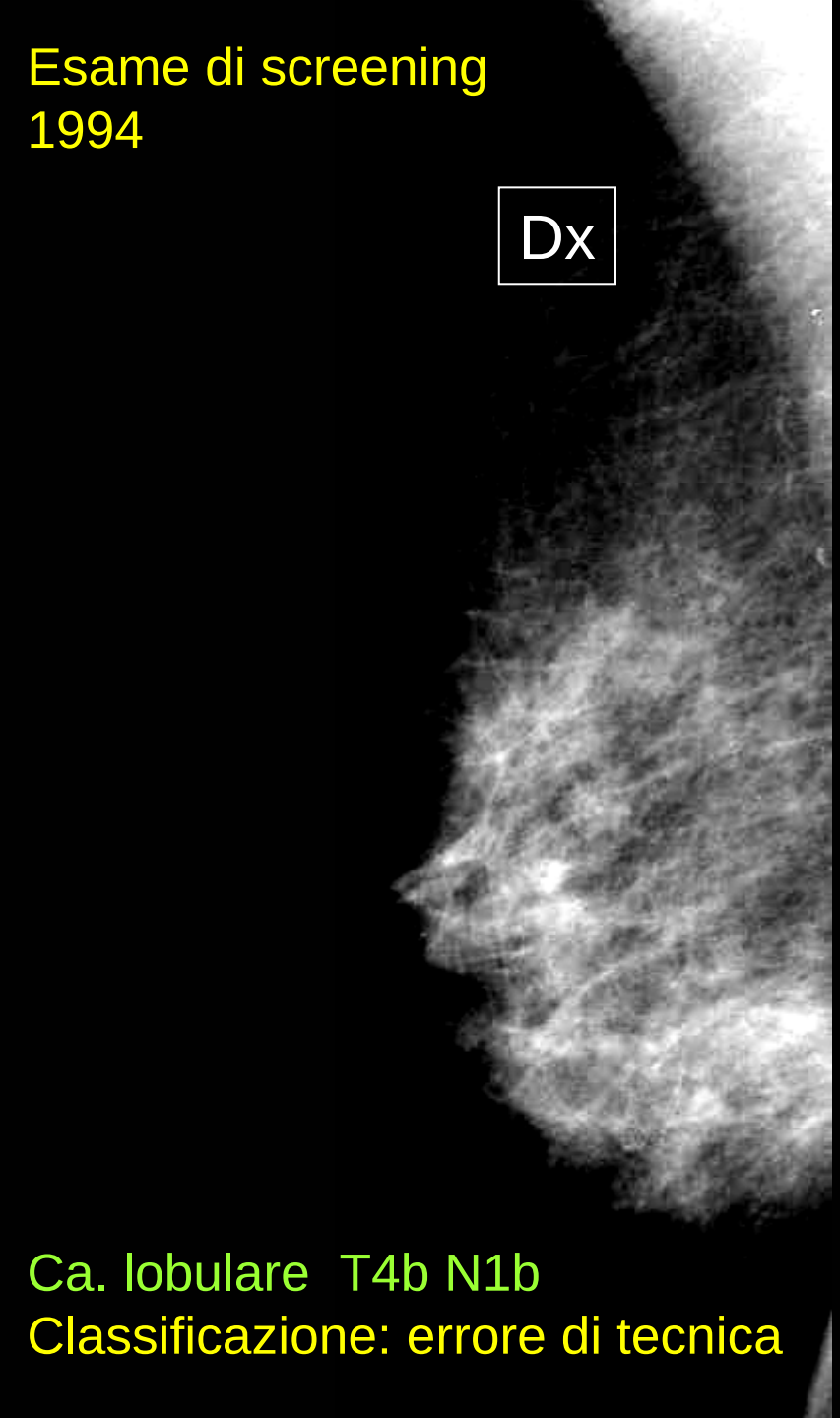
Classificazione: errore - falso negativo

Ca. dutt. Inf. NOS pT1c N0 - dopo 7 mesi

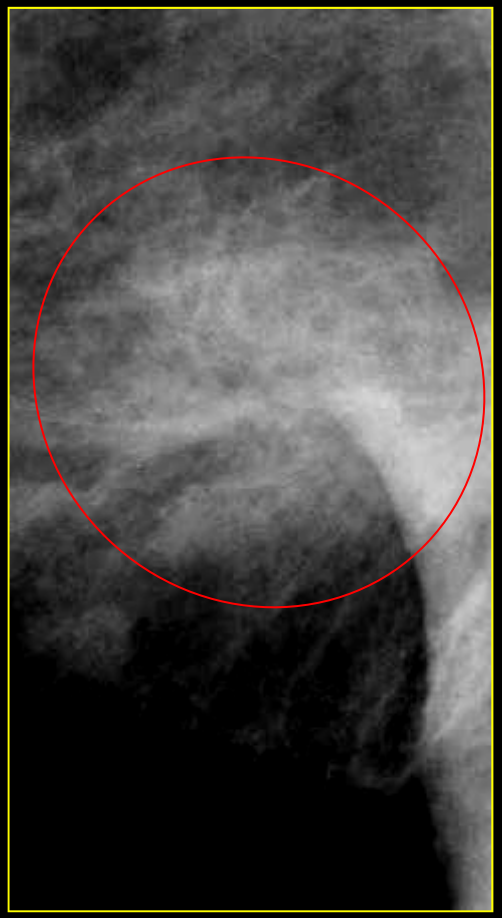
ERRORE
- Errori di tecnica -

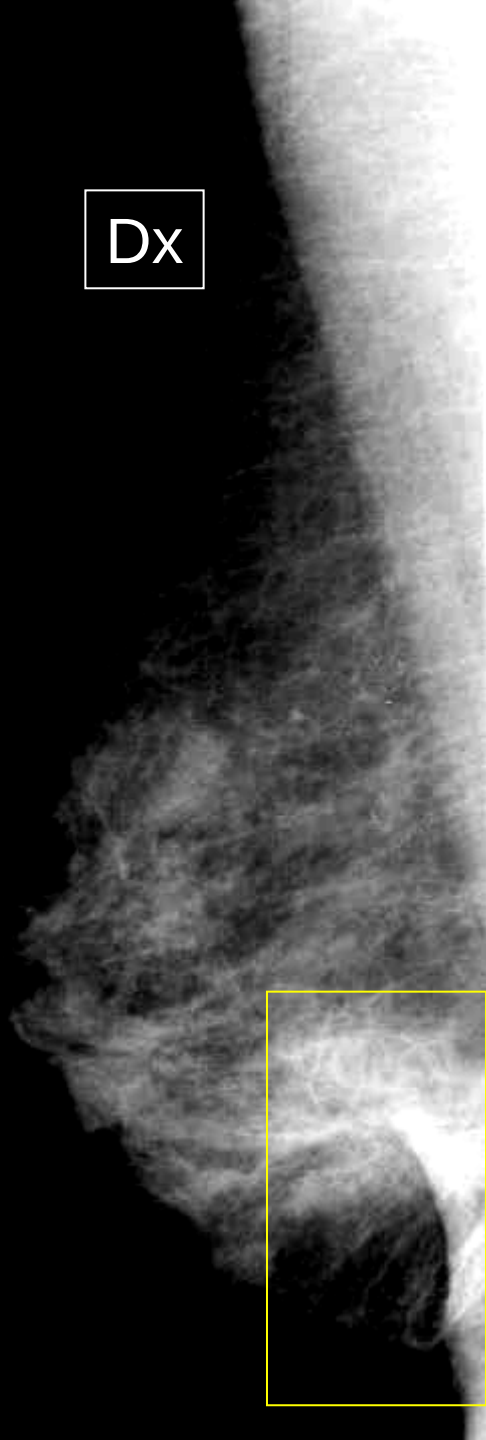
- Casi nei quali la neoplasia non è visibile (fuori campo) o è male identificabile per motivi di cattiva conduzione tecnica dell'esame (cattivo posizionamento, sotto-esposizione, compressione insufficiente, ecc.)

Esame di screening
1994



Esame diagnostico
1995
(sintomatica)



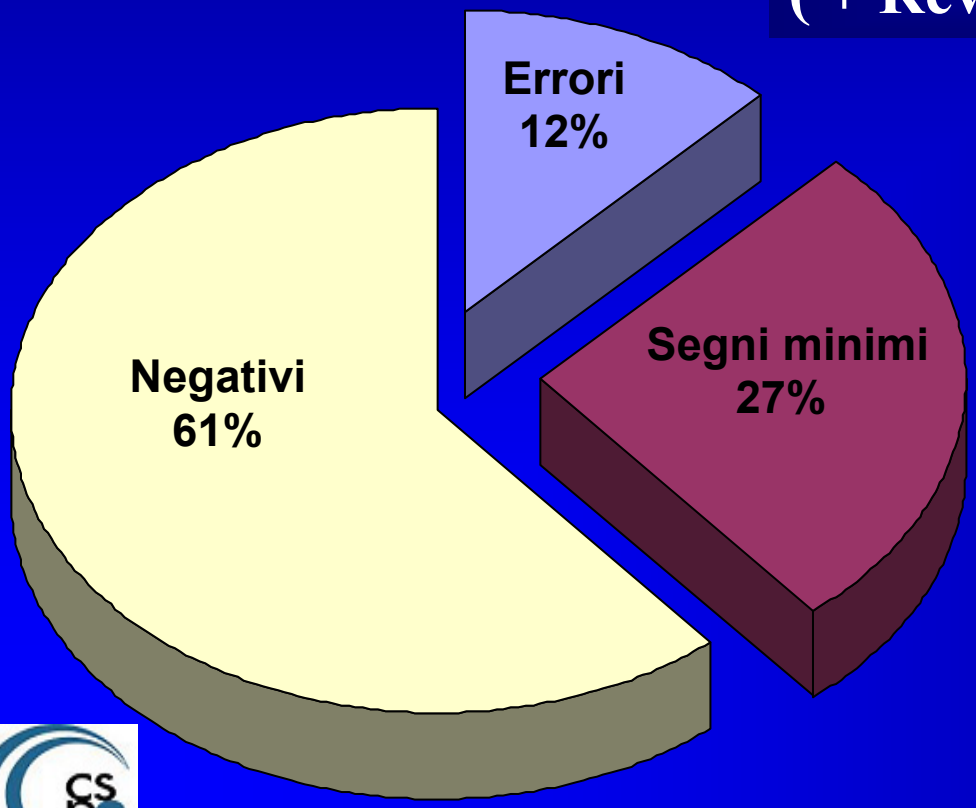


Ca. lobulare T4b N1b
Classificazione: errore di tecnica

CARCINOMI DI INTERVALLO
Studio Fiorentino di revisione

Carcinomi screen detected	235
Carcinomi di intervallo (29 mesi)	51
Casi di intervallo valutabili	41

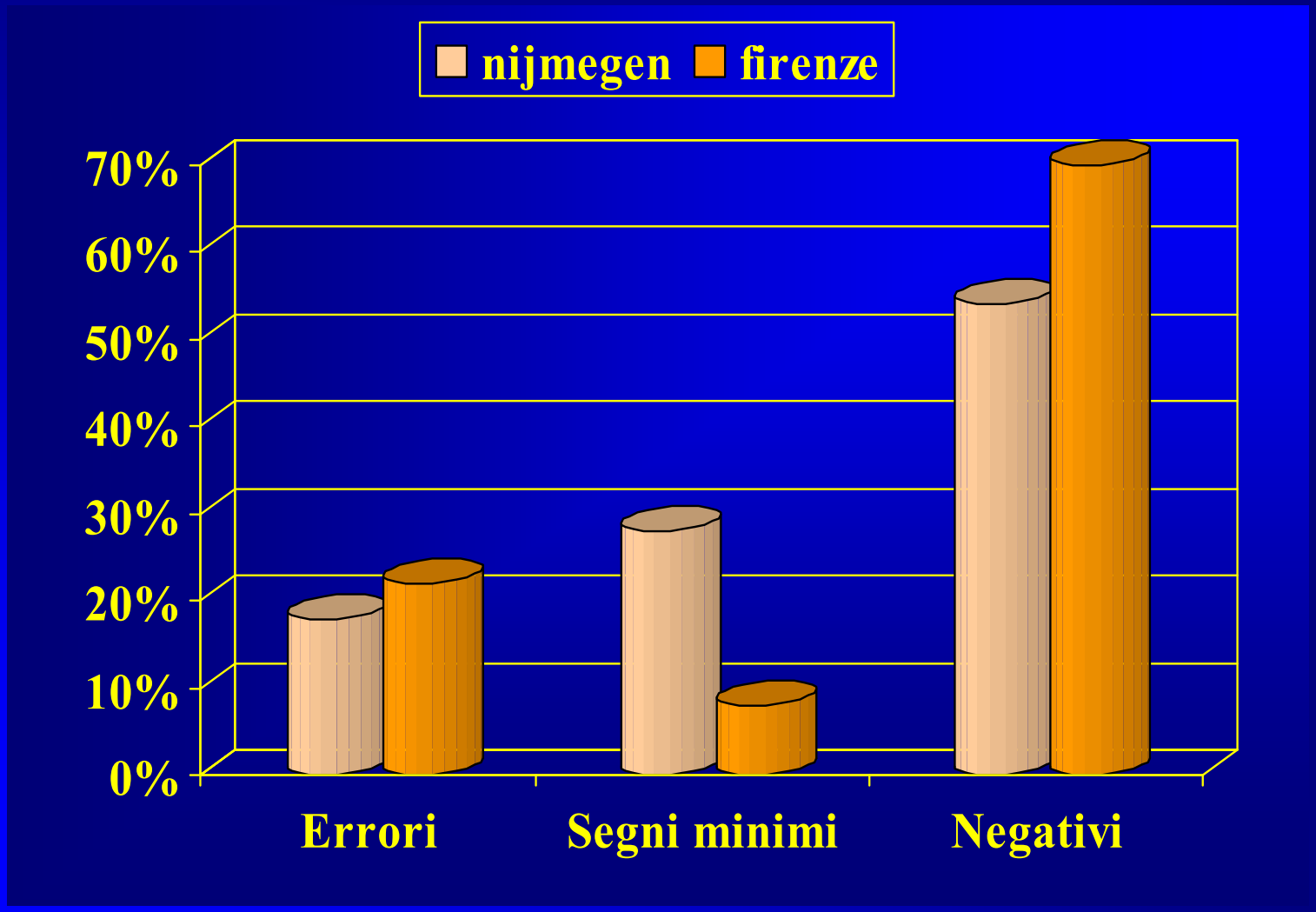
Revisione in cieco indipendente
(+ Revisione informata)



lettore A vs. B, lettura cieca	kappa 0.59
lettore A vs. C, lettura informata	kappa 0.53
lettore A, cieca vs. informata	kappa 0.27

Morrone D et Al, Rad Med, 2000

Revisione dei radiogrammi di CI: anche se l'andamento è simile, le differenze nell'attribuzione delle categorie sono evidenti (valutazioni indipendenti, in centri diversi)



CARCINOMI DI INTERVALLO E CAD
Studio "CAD 2"

MATERIALE E METODI

SISTEMA

- **CADX "Second Look"**

SET

- **Test con cancri di intervallo (120 casi)**
  - 89 negativi (follow-up)
  - 31 cancri di intervallo, classificati come FALSI NEGATIVI (FN: 11 lesioni evidenti alla revisione) o come SEGNI MINIMI (MS: 20 anomalie minime percepibili solo alla lettura informata)

LETTURA

- **9 Radiologi**
- **senza e con CAD**
  - 801 letture di casi negativi
  - 279 letture di cancri

RISULTATI

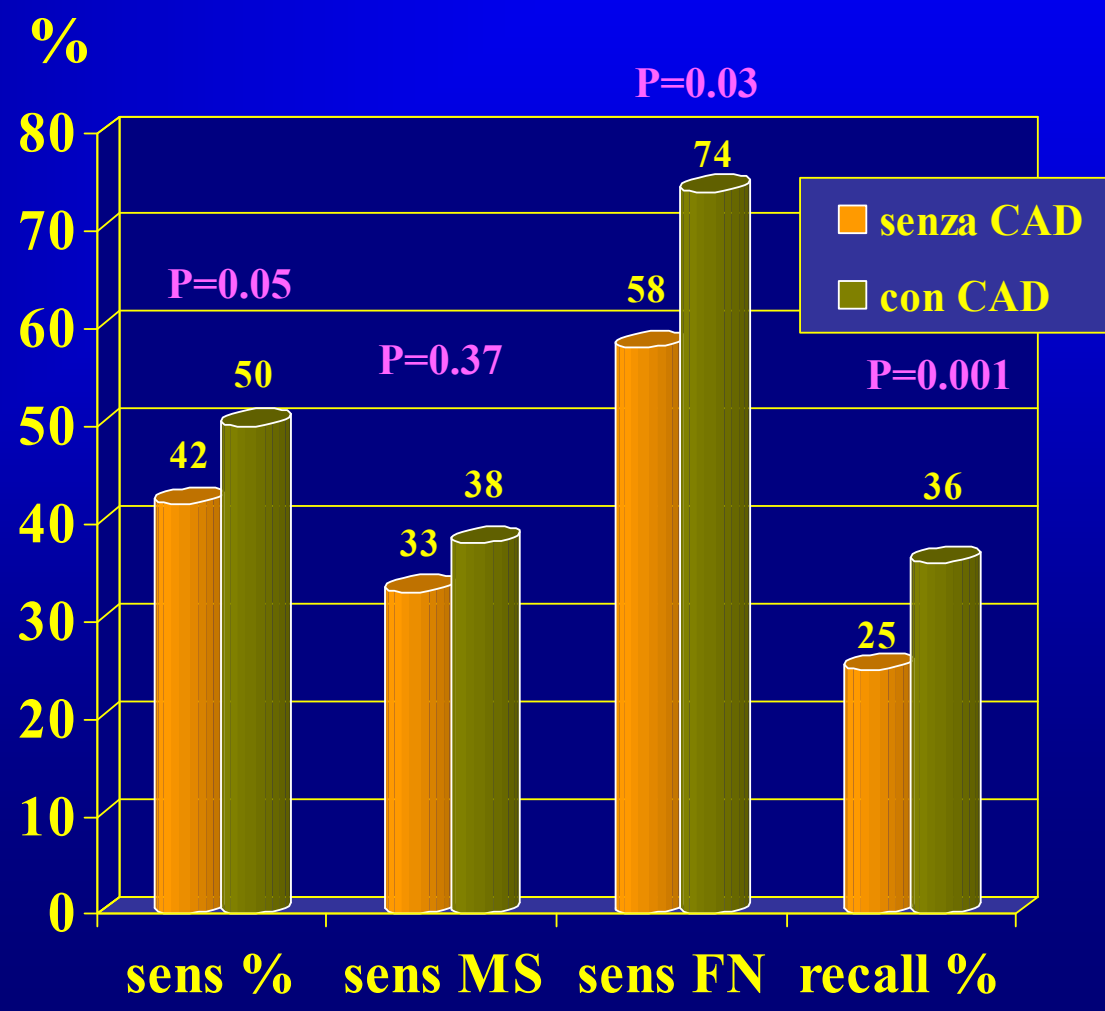
CAD DA SOLO

- 15 di 31 cancri
  - 10/11 FN
  - 5/20 SM
- 2,8 aree per caso
- 1,06 aree per film

RADIOLOGI

- con CAD considerevole incremento della sensibilità (specie per i FN), ma cospicuo aumento del tasso di richiami (risultati medi)

CARCINOMI DI INTERVALLO E CAD
Studio "CAD 2"



CARCINOMI DI INTERVALLO E CAD
Studio "CAD 4"

MATERIALE E METODI
come "CAD 2", ma 19 Radiologi

SISTEMA

- **CADX "Second Look"**

SET

- **Test con cancri di intervallo (120 casi)**
  - 89 negativi (follow-up)
  - 31 cancri di intervallo, classificati come FALSI NEGATIVI (FN: 11 lesioni evidenti alla revisione) o come SEGNI MINIMI (MS: 20 anomalie minime percepibili solo alla lettura informata)

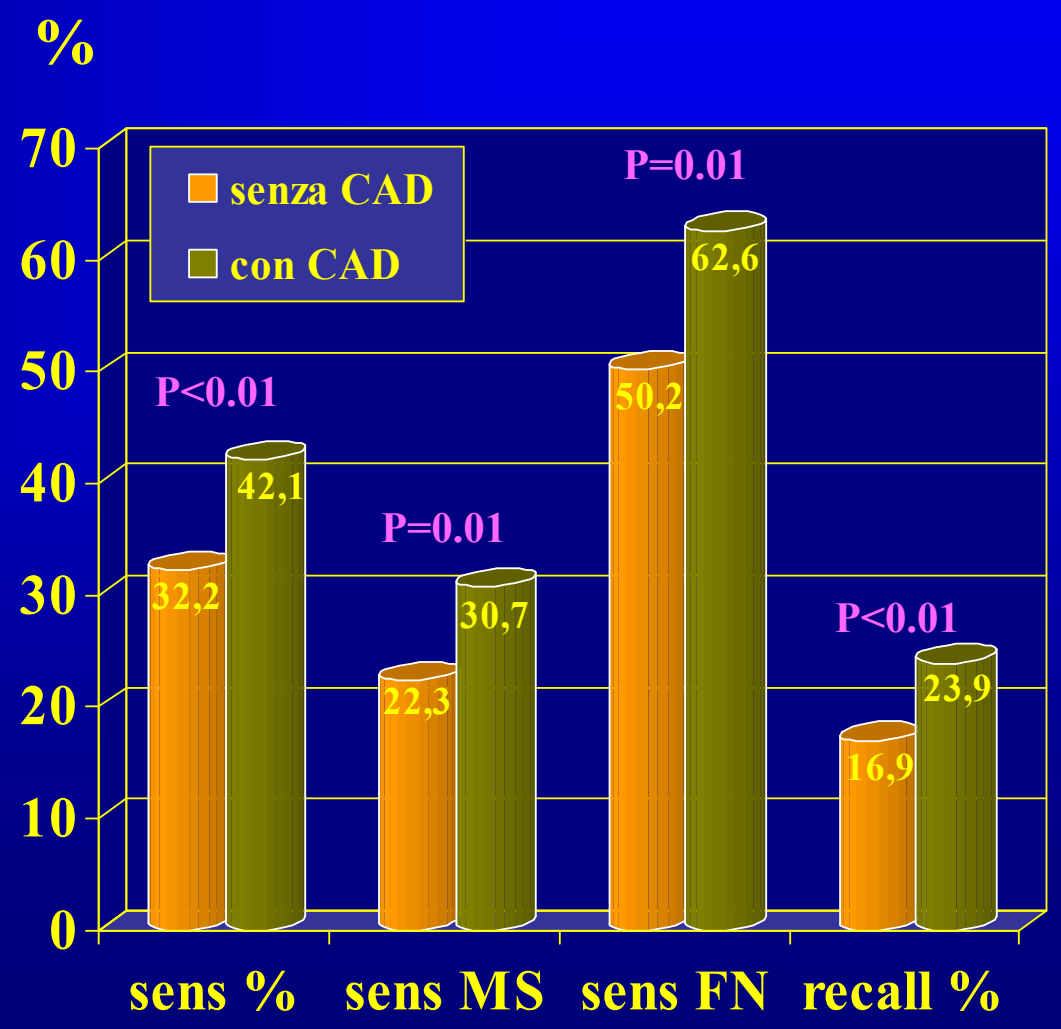
LETTURA

- **19 Radiologi**
- **senza e con CAD**
  - 1691 letture di casi negativi
  - 589 letture di cancri

CARCINOMI DI INTERVALLO E CAD
Studio "CAD 4"

RISULTATI

con CAD considerevole incremento della sensibilità (specie per i FN), ma discreto aumento del tasso di richiami (risultati medi)

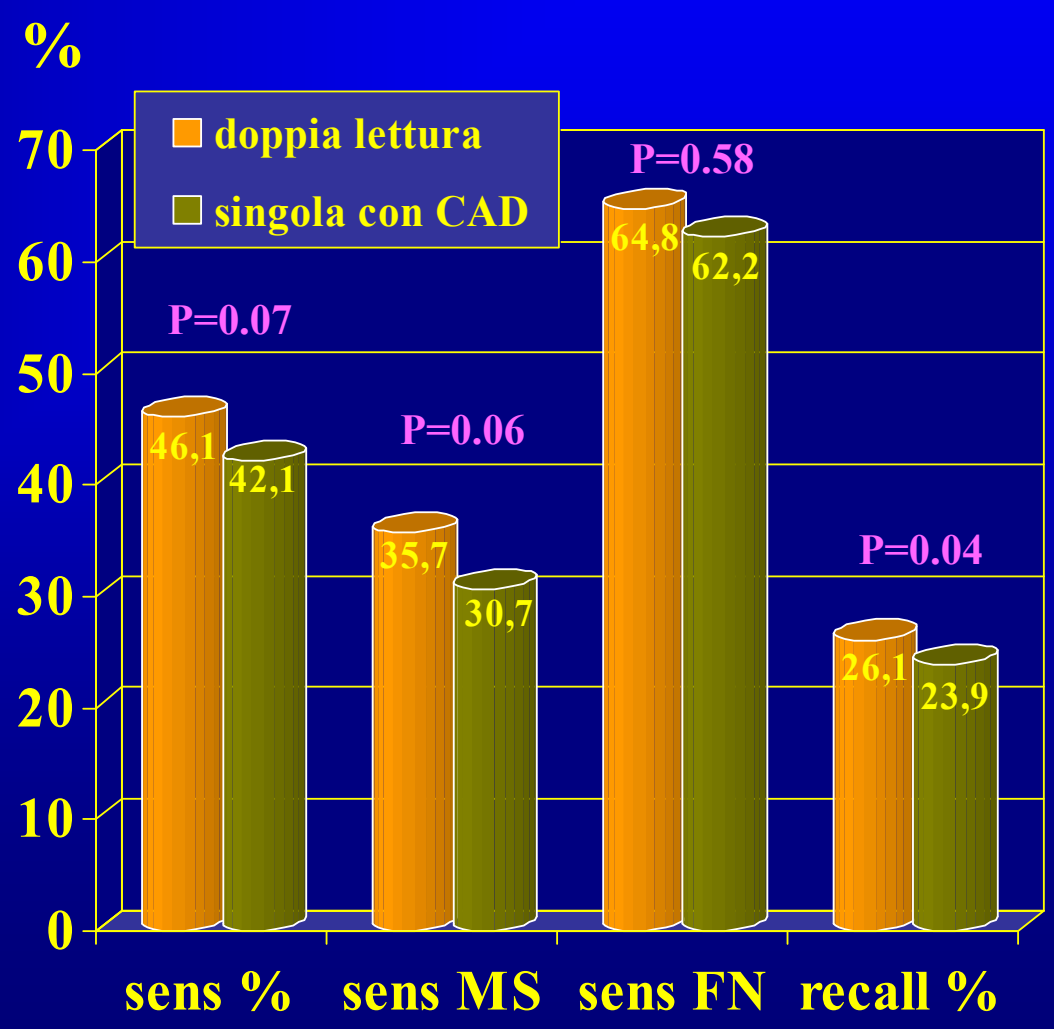


CARCINOMI DI INTERVALLO E CAD
Studio "CAD 4"

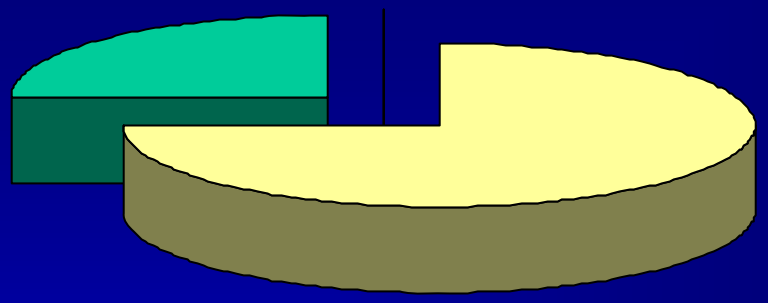
RISULTATI

Doppia lettura simulata fra i 19 Radiologi (171 possibili combinazioni) vs. lettura singola con CAD:

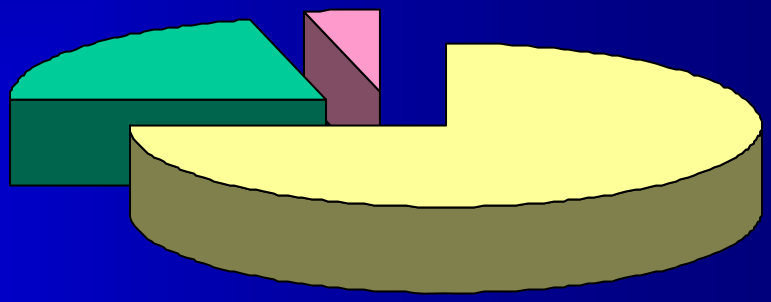
- lieve minore sensibilità complessiva della lettura singola con CAD
- quasi uguale sensibilità per i FN
- lieve maggiore specificità della lettura singola con CAD (unica differenza significativa osservata)



Lo standard di riferimento per il tasso proporzionale di CI (intervallo = 2 anni) può essere posto ragionevolmente attorno al 30% (studio svedese, Firenze)



Per centri che raggiungano questo standard, la revisione dei CI dovrebbe classificare non più del 15-20% dei casi come errori falsi negativi



Sarebbe auspicabile che, a livello nazionale, si costituisse un panel di esperti stabile per la revisione dei CI