

I carcinomi di intervallo quali indicatori di performance di un programma di screening

Interval cancers as indicators of performance in screening programmes

Gruppo di studio italiano per lo screening mammografico (GISMa): Stefano Ciatto, Carlo Naldoni, Antonio Ponti, Livia Giordano, Daniela Giorgi, Alfonso Frigerio, Marcello Vettorazzi, Lauro Bucchi, Luigi Bisanti, Marco Petrella, Eugenio Paci, Gianni Saguatti, Dolores Santini, Marco Rosselli Del Turco, Marco Zappa, Paolo Giorgi Rossi, Vittorio Corsetti, Luisella Milanese, Priscilla Sassoli de' Bianchi

Corrispondenza: stefano.ciatto@gmail.com

Cosa si sapeva già

■ I carcinomi di intervallo consentono la valutazione più precisa della sensibilità di un programma di screening, indicatore indiretto dell'efficacia e per questo è utile valutarne l'incidenza proporzionale rispetto a quella attesa in assenza di screening e rivalutare gli esami di screening precedenti il carcinoma di intervallo e repertati come negativi per valutare eventuali errori diagnostici

Cosa si aggiunge di nuovo

■ L'identificazione dei carcinomi di intervallo è ottenibile con difficoltà tramite registri tumori, poco diffusi sul territorio nazionale, ma più facilmente tramite la consultazione delle schede di dimissione ospedaliera (SDO), piuttosto aggiornate e disponibili ovunque. La rivalutazione dei radiogrammi di screening secondo modalità cieca è più indicata e maggiormente garantista, poichè riproduce meglio lo scenario del supposto errore e classifica meno casi come errori, anche per le valutazioni peritali in caso di contenzioso medico-legale.

Riassunto

Il GISMa analizza il problema dei carcinomi di intervallo (CI) fornendo indicazioni e standard di riferimento (aggiuntive a quanto già suggerito dalle linee guida UE) per la valutazione del fenomeno. L'identificazione dei CI si basa sui Registri tumori (RT) di popolazione o di patologia, ove esistenti, o in alternativa sulle schede di dimissione ospedaliera (SDO). La misura ottimale della frequenza dei CI (inversamente proporzionale alla sensibilità) è l'incidenza proporzionale (CI osservati/carcinomi attesi in assenza di screening). Altre formule (CI/CI + carcinomi diagnosticati allo scree-

ning; tasso di CI per 1.000 soggetti negativi a screening) appaiono meno affidabili. Lo stadio alla diagnosi dei CI (se disponibile un RT) deve essere confrontato con lo stadio dei casi diagnosticati dallo screening e nelle non rispondenti. La revisione delle mammografie di screening precedenti il CI (codifica: errore di screening, segni minimi, occulto) dovrebbe essere condotta preferibilmente secondo modalità cieca (CI mescolati a controlli negativi) in quanto più rispettosa dello scenario originale e più garantista per il radiologo. (*Epidemiol Prev* 2008; 32(2): 93-98)

Parole chiave: carcinoma mammario, diagnosi, screening, carcinomi di intervallo

Abstract

GISMa analyses the interval cancer (IS) topic providing guidelines and reference standards in addition to CE recommendations. IC identification is based on Cancer Registries (CR), if existing, or on hospital discharge records, in alternative. The optimal measure of IC frequency (inversely correlated with sensitivity) is the IC proportional incidence (observed IC / carcinomas expected in absence of screening). Other formulas (IC/IC + screen detected cancers; IC rate per 1,000 negative screens)

*look less reliable. IC stage at diagnosis (if available through CR) must be compared with screen detected cancer and cancer detected in non-attenders. Review of mammograms preceding the IC (coded as screening error, minimal signs, or occult) should be done mainly with a blind procedure (IC mixed with negative controls), as this procedure is more representative of the original scenario and more respectful of radiologist's rights. (*Epidemiol Prev* 2008; 32(2): 93-98)*

Key words: breast cancer, diagnosis, screening, interval cancer

Presentazione

Il carcinoma di Intervallo (CI) è un'entità patologica che viene descritta solo nell'ambito dei programmi di screening organizzato. In genere, agli occhi dell'opinione pubblica e in particolare dei mass media, assume un significato molto negativo, di grave errore del programma, con riflessi che

possono diventare problematici sull'andamento del programma stesso. Ma anche gli operatori, e in particolare i radiologi, temono questo pur inevitabile fenomeno (legato sia ai limiti del test, quindi alla possibilità di avere falsi negativi, sia all'errore umano sempre in agguato nella pratica medica) per i suoi effetti sulla propria immagine pro-

fessionale e per le implicazioni medico-legali e assicurative cui esso può portare.

L'impostazione dei programmi di screening, che comporta per definizione il monitoraggio dell'intervento in tutti i suoi momenti, consente però di poter verificare la dimensione dello stesso, le sue caratteristiche e di poter quindi intervenire per migliorare gli aspetti organizzativi, tecnici e professionali per tenere più bassa possibile la percentuale di falsi negativi (quindi di CI), aumentando così la qualità del test e conseguentemente la sua sensibilità.

Tale caratteristica si deve connotare perciò, rovesciando l'atteggiamento comune critico nei confronti di questo dato, come un fatto decisamente vantaggioso per valutare la qualità del programma e del professionista che consente di ottimizzarne la qualità, di verificare costantemente le proprie prestazioni e di conseguenza di migliorarle (apprendimento dagli errori). Va quindi considerato come un valore aggiunto molto importante dello screening organizzato per verificare se esistono le premesse scientifiche e biologiche per arrivare a ottenere l'obiettivo di diminuire la mortalità organo-specifica nella popolazione interessata.

Descrizione del fenomeno

Lo screening mammografico, dimostratosi efficace nel ridurre significativamente la mortalità per carcinoma mammario (CM), è correntemente raccomandato come procedura di sanità pubblica e, in Italia, è in via d'implementazione la copertura nazionale della popolazione femminile dai 50 ai 69 anni.¹

L'efficacia dello screening, peraltro, è ben lungi dall'essere assoluta e la riduzione della mortalità è solo del 20-30% nelle diverse metanalisi.² Questo dipende da molti motivi, anzitutto dal fatto che i *trial* randomizzati confrontano i soggetti invitati allo screening (solo parte dei quali si sottopongono alla mammografia) con quelli non invitati (parte dei quali si sottopongono a mammografia su base volontaria). La riduzione di mortalità conseguente non all'invito, ma all'esecuzione della mammografia, come suggerito da diversi studi caso controllo, è verosimilmente maggiore, dell'ordine del 40%.

Un limite certo dello screening è comunque la sua sensibilità non ottimale. Lo screening, che in base al protocollo di riferimento (linee guida UE) utilizza la mammografia biennale, non diagnostica tutti i CM. Da un terzo a un quinto di essi, infatti, non viene diagnosticato dallo screening ma compare, per lo più per la presenza di sintomi soggettivi, nell'«intervallo» tra uno screening negativo e la successiva mammografia di screening, programmata dopo due anni.^{3,4,5} Questi carcinomi vengono per questo definiti «di intervallo» (CI).

Sul piano biologico i CI non sembrano essere sostanzialmente diversi dai carcinomi che compaiono nella popolazione in assenza di screening. Una teoria, in realtà, vorrebbe che i CI fossero più aggressivi, con una velocità di crescita elevata, che

farebbe sì che da piccole dimensioni, al di sotto della soglia della visibilità mammografica, crescano rapidamente fino a dare sintomi soggettivi, prima dello screening successivo. Questa teoria (*length bias sampling*) che postula per i CI un tempo di soggiorno e una fase di diagnosticabilità preclinica più breve della media, non sembra però essere confermata da diverse osservazioni: innanzitutto i CI non differiscono dalla media dei carcinomi clinici per stadio e grado di differenziazione; inoltre, la sopravvivenza dalla diagnosi, a parità di stadio, non è diversa da quella dei carcinomi clinici. Queste evidenze tenderebbero a negare l'ipotesi di una maggiore aggressività e velocità di crescita per i CI, che sarebbero CM «normali», semplicemente non riconosciuti dallo screening per vari motivi.

Premesso che, dati i tempi di crescita del carcinoma mammario, un CI che compaia entro due anni da uno screening negativo era certamente «presente» in quel momento, esso può non essere stato riconosciuto perché non era effettivamente riconoscibile (dimensioni troppo piccole, mascheramento da parte del seno radiologicamente denso) o perché, pur riconoscibile, non lo è stato per errore (più o meno evitabile) del radiologo, o perché, pur essendo stato riconosciuto come sospetto, questo non è stato confermato dagli accertamenti diagnostici di secondo livello. Queste diverse possibilità hanno evidentemente importanti implicazioni sia sul piano delle possibilità d'intervento (per esempio miglioramento dell'accuratezza della mammografia, addestramento dei radiologi, ottimizzazione degli accertamenti di secondo livello) sia di quelle medico-legali.

Qualsiasi sia la motivazione della loro genesi, i CI rappresentano in ogni caso un insuccesso del programma di screening che, in teoria, mira a diagnosticare tutti i carcinomi in fase di screening e a non consentire la comparsa di CI. Quindi non stupisce che l'analisi dei CI (frequenza di comparsa nel tempo, caratteristiche morfologiche e cliniche, revisione della precedente mammografia di screening) sia stata proposta come un momento fondamentale della valutazione di performance dello screening.⁶

Definizioni

Si intende per CI un carcinoma successivo a un processo di screening negativo e comparso prima del passaggio di screening successivo. In accordo alle linee guida UE, la dizione di CI spetta sia alle forme invasive sia a quelle in situ, per cui appare opportuno che, dove possibile, siano registrati anche i carcinomi in situ, se non altro per una revisione retrospettiva dell'esame di screening precedente ai fini della valutazione dell'eventuale errore interpretativo. Dal momento che i RT non includono i carcinomi in situ nel calcolo dell'incidenza, i medesimi saranno esclusi dall'indicatore sull'incidenza proporzionale (vedi dopo). Pur essendo i carcinomi in situ in parte lesioni non evolutive (sovradiagnosi) o a lenta evoluzione in invasivo (quindi di probabi-

le diagnosi precoce anche allo screening successivo), una minoranza di essi (forme poco differenziate) hanno un rischio elevato di evoluzione rapida in forme invasive altrettanto aggressive e l'efficacia dello screening dipende anche dalla diagnosi di queste lesioni.

Nell'accezione più classica il CI ha una mammografia di screening negativa e viene diagnosticato entro due anni da questa. Esistono peraltro delle limitate estensioni e varianti al concetto che vanno definite perché devono essere considerate al fine di confrontare diverse casistiche.

■ **CI oltre i due anni:** è possibile (in genere per problemi organizzativi o per scelta a priori come, per esempio, in UK), che l'intervallo di screening sia superiore a due anni, e quindi che esistano CI del terzo anno. Se l'intervallo triennale è voluto, il tasso proporzionale di CI sarà calcolato anche per il terzo anno. Altrimenti i casi intervallo del terzo anno fungeranno da indicatore del mancato mantenimento della cadenza di screening e saranno comunque utilizzati per la revisione radiologica.

■ **Errori di assessment:** può capitare che il test di screening sia positivo ma che l'approfondimento fallisca e che il carcinoma sia poi diagnosticato nell'intervallo. Essendo sfuggito al «processo» di screening esso viene considerato un CI, anche se sarà dovuto a una carenza della fase di approfondimento e non di screening.

■ **Early recall:** s'intende come tale un approfondimento non conclusivo con rinvio a controllo ravvicinato. I cancri emergenti a tale controllo sono da considerare *screen detected* e non d'intervallo (linee guida UE). In caso di diagnosi prima del controllo ravvicinato il caso è codificato come CI. Infine, i carcinomi diagnosticati oltre la data dell'*early recall* in donne che non vi hanno aderito non vengono considerati CI, ma vengono attentamente monitorati e sono soggetti a revisione radiologica.

■ **Early recall ripetuti:** qualora l'*early recall* sia reiterato, con diagnosi oltre l'anno dalla mammografia di screening, è discutibile considerarlo *screen detected*. Simili casi, pur non considerati CI, si dovrebbero valutare separatamente perché il processo diagnostico, sia pure iniziato da un test di screening positivo, è stato sostanzialmente scorretto e l'anticipazione diagnostica si è fortemente ridotta. Se non come CI, andrebbero almeno misurati come indicatore di iter diagnostico non adeguato.

■ **Follow-up non-attenders:** soggetti con test di screening positivo che non si presentano all'approfondimento presso il programma (o lo sospendono prima della conclusione), e sono diagnosticati nell'intervallo o perché provvedono all'approfondimento fuori del programma, o perché diventano sintomatici. Nel primo caso una diagnosi precoce è stata comunque «innescata» dalla positività allo screening, nel secondo la responsabilità non è del programma (anche se questi casi devono far riflettere sulla modalità con cui viene offerto l'approfondimento). In entrambi i casi queste neoplasie

sono considerate *screen detected*.

■ **Lapsed attenders:** carcinomi insorti oltre due anni dopo un test negativo in donne che non hanno aderito all'invito successivo: non vengono considerati CI, e si raccomanda che siano monitorati separatamente.

■ **Carcinomi prevalenti:** carcinomi metacroni ipsi- o controlaterali in soggetti già diagnosticati con carcinoma mammario che permangano nelle liste d'invito. Molti programmi escludono questi soggetti dallo screening, affidandoli ai curanti per la sorveglianza di *follow-up*, i cui ritmi e modalità differiscono da quelli dello screening. Non si consiglia l'inclusione di questi soggetti come CI, non essendo formalmente eleggibili per lo screening stesso. Sono invece da includere nella revisione radiologica.

Le donne che escono dallo screening (per raggiunti limiti di età o per emigrazione) andrebbero seguite per un periodo di tempo pari all'intervallo di screening tra due *rounds*, e bisognerebbe registrare gli eventuali CI che compaiono.

In merito alle note sopra si può fare riferimento anche al documento del programma inglese (NHSBCSP publication n. 6, 2 aprile 2006, pag. 7) dove si indica che i CI possono essere ulteriormente suddivisi in sottocategorie:

■ **screen interval cancer** (CI successivi a un test/processo di screening negativo);

■ **assessment interval cancer** (CI successivi a un test di screening positivo e a un approfondimento falso negativo);

■ **interval cancers in follow-up non attenders** (CI successivi a un test di screening positivo con mancata presentazione all'approfondimento).

Rilevazione

La durata effettiva dell'intervallo viene misurata dalla data della mammografia negativa di screening e la data della diagnosi istologica (o in mancanza di questa, quella della registrazione al RT). La diagnosi citologica (C5) potrebbe essere presa in considerazione dato il suo elevatissimo valore predittivo positivo se non fosse per il fatto che un C5 può benissimo derivare da un carcinoma in situ, come tale non da considerare CI. Di fatto i RT assumono come riferimento la data della prima istologia di cancro invasivo. Assumere l'istologia come riferimento è più universale (i RT spesso ignorano se e quando è stato formulato il primo sospetto diagnostico che ha portato alla diagnosi e ci sono casi di CI in cui l'unico dato è di fatto il dato di registro). Considerando i possibili ritardi tra diagnosi e biopsia/intervento la su indicata regola può costare lo slittamento di una minoranza di casi dal primo al secondo e dal secondo al terzo anno.

I CI vengono diagnosticati per lo più perché divengono sintomatici e la paziente si presenta alla consultazione senologica oppure, in numero limitato di casi, per la ripetizione anticipata della mammografia su base spontanea (tipicamente alla scadenza dell'anno dall'esame di screening). Quando la diagnosi avviene al di fuori del programma di scree-

ning, da parte del centro diagnostico o della paziente non si provvede sistematicamente alla segnalazione del CI al programma di screening. Questo comporta che non tutti i CI siano noti al centro di screening al momento della diagnosi. Per poter rilevare tutti i CI è necessario ricercarli attivamente in vario modo: anzitutto vanno considerati i casi diagnosticati presso il centro screening (che spesso opera anche come centro senologico per pazienti a presentazione spontanea). La proporzione di casi intervallo diagnosticati dal centro di screening stesso è un buon indicatore della capacità del programma di comunicare correttamente con le assistite e di mantenere un ruolo di riferimento anche a seguito di test negativo, e anche del fatto di poter disporre sollecitamente della possibilità di rivedere casi utili ai fini della formazione permanente.

Per l'identificazione dei CI non diagnosticati al centro di screening l'ideale è disporre di un registro tumori, che è lo strumento deputato a rilevare l'incidenza e tende a ignorare solo i casi (molto pochi, in genere) diagnosticati al di fuori del SSN. L'incrocio con gli archivi del RT non deve limitarsi ai soli casi incidenti, ma anche ai tumori in donne che avevano già avuto un carcinoma della mammella e ai carcinomi in situ. Questi due ultimi casi dovrebbero essere registrati separatamente e non utilizzati nel calcolo dell'incidenza proporzionale, in quanto entrambi vengono esclusi dal denominatore (incidenza di riferimento, vedi oltre) e dunque non devono essere inclusi nemmeno al numeratore: i primi perché non incidenti per definizione, i secondi (carcinomi in situ) data la probabilità non assoluta di progressione e la possibilità di sovradiagnosi.

Nelle aree (ancora buona parte del Paese) non coperte da RT un valido surrogato può essere la creazione di un RT di patologia (monitorando i servizi di anatomia patologica dell'area) in considerazione dell'improbabilità di un carcinoma mammario privo di una diagnosi istologica. Un simile strumento, tuttavia, tende a ignorare i casi che vengono diagnosticati e trattati al di fuori dell'area di riferimento.

Molto utile è la consultazione delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) che coprono il territorio regionale e, in via differita, registrano anche i ricoveri dei propri residenti in altre regioni. Un simile strumento tende a ignorare solo i casi che siano stati trattati completamente al di fuori del SSN e/o non ospedalizzati, il che è poco probabile dato che il carcinoma mammario nella stragrande maggioranza dei casi, viene trattato chirurgicamente in regime di ricovero.^{7,8}

La rilevazione quanto più completa dei CI secondo le modalità suesposte è compito del programma di screening, nella sua funzione deputata alla verifica di qualità della propria performance. Di tutte le misure comunemente messe in atto per monitorare la performance di un programma, la valutazione dei CI, probabilmente anche per le sue difficoltà, è stata finora la più negletta, nonostante sia uno degli indicatori più affidabili.

Indicatori

La frequenza di comparsa nel tempo dei CI è comunemente misurata come la frazione (incidenza proporzionale) di CI osservati rispetto ai carcinomi attesi, in assenza di screening (incidenza di base, *underlying incidence*). Questi ultimi, sono noti direttamente solo in aree servite da un RT di popolazione o di patologia, ma stime d'incidenza, ricavate in base alla mortalità e all'incidenza di RT geograficamente adiacenti, sono disponibili pressoché ovunque in Italia. I carcinomi attesi sono calcolati attribuendo agli anni-persona per classi di età dei soggetti con screening negativo i tassi di incidenza età specifici.

Idealmente uno screening perfetto non ha CI e quindi l'incidenza proporzionale è pari a zero. Viceversa uno screening pessimo (o la sua assenza) prevede tanti CI quanti sono i carcinomi attesi e una incidenza proporzionale del 100%. Tanto più sensibile è lo screening, tanto meno CI compariranno, tanto più bassa sarà l'incidenza proporzionale. Il tasso di incidenza proporzionale costituisce il complemento a 1 (o al 100%) della sensibilità: per esempio un tasso di incidenza proporzionale (osservati/attesi) del 30% (30 CI osservati/100 attesi) nel primo anno dell'intervallo corrisponde a una sensibilità (a 1 anno) del 70% ($100 - 30$).

Nelle linee guida UE⁶ viene suggerito per il calcolo della sensibilità il rapporto: carcinomi diagnosticati dallo screening/carcinomi diagnosticati dallo screening + carcinomi di intervallo. Tale formula può essere criticata: confronta infatti 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. Questo indicatore consente di includere nel calcolo i tumori in situ, sia al numeratore sia al denominatore (sia quelli che compaiono come intervallo sia quelli che compaiono come casi *screen detected*). Si raccomanda di indicare sempre se si sono compresi i carcinomi in situ, dato che per queste lesioni l'anticipazione diagnostica è mediamente maggiore. Tale definizione della sensibilità risulta inevitabilmente sovrastimata, rispetto alla sensibilità vera e premia inevitabilmente la sensibilità di programmi al round di prevalenza. D'altro canto anche l'incidenza proporzionale ha i suoi limiti, soprattutto per la possibile difficoltà di stimare l'incidenza di base in assenza di screening:

- per la mancanza di un registro;
- per la disponibilità di dati di incidenza pre-screening di molti anni prima, con incidenza non rappresentativa di quella odierna;
- per l'effetto sull'incidenza di base dello screening spontaneo;
- per la limitata affidabilità di tassi di incidenza calcolati per aree più vaste o più limitate che non l'area del programma di screening, quindi limitatamente rappresentative;
- per la necessità di escludere dal calcolo gli in situ.

Se è quindi possibile usare entrambe le formule per il calcolo

lo della sensibilità, è essenziale che confronti tra diversi scenari siano fatti in base allo stesso metodo di calcolo.

Nelle linee guida UE viene suggerito come indicatore anche il tasso di CI /10.000 donne sottoposte a screening. Tale valore, alla stregua della tasso diagnostico di carcinomi allo screening, è un indicatore imperfetto, in quanto fortemente condizionato dall'incidenza di base. Ove lo si volesse usare per confronti tra diversi scenari dovrebbe essere aggiustato in base all'incidenza attesa. Tale indicatore può essere utilizzato senza necessità di aggiustamento per l'incidenza attesa per confronti interni a un programma di screening (tra centri o tra lettori). Inoltre, per valutare l'impatto dei CI sull'efficacia dello screening, potrebbe essere impiegato come indicatore anche il tasso delle sole forme avanzate (T2+ o stadio II+), che non risulta influenzato dalla diagnosi comunque precoce di CI conseguente alla pressione diagnostica spontanea (per esempio mammografie intermedie annuali spontanee).

L'incidenza proporzionale viene abitualmente misurata separatamente per il primo e per il secondo anno dell'intervallo o complessivamente per il biennio. Le linee guida della UE indicano come standard di riferimento per l'incidenza proporzionale dei CI un tasso massimo del 30% al primo anno, del 50% al secondo anno, del 40% nel biennio.

E' poi opportuno che tutti gli indicatori sui casi intervallo siano stratificati o aggiustati per età (classi quinquennali o decennali). Non è invece normalmente considerata importante, per i CI, la distinzione tra primo e successivi test di screening.

Stadio alla diagnosi

Le linee guida UE⁶ raccomandano la raccolta dell'informazione relativa allo stadio alla diagnosi dei CI, confrontato a quello dei casi *screen detected* e dei casi insorti nelle non rispondenti. Il dato consente di stimare indirettamente l'esistenza di un *length bias* e l'impatto dei CI sulla efficacia dello screening ma, per essere completo, non può prescindere da una fonte di informazione dettagliata, quale un RT, al momento non sempre disponibile.

Revisione radiologica

Connessa all'identificazione dei CI è la revisione dei radiogrammi di screening precedenti, uno degli strumenti più efficaci per il miglioramento della qualità della lettura mammografica. Il vantaggio di questa procedura consiste nell'essere applicabile anche in caso di identificazione incompleta dei CI per carenza di fonti informative o di mancata disponibilità dei radiogrammi di screening precedenti, in quanto queste condizioni, in genere, non configurano un *bias* di selezione quanto a tipologia di errore diagnostico. Necessita però dei radiogrammi sui quali è stato poi diagnosticato il CI, spesso non disponibili nel centro di screening.

La revisione dei radiogrammi dovrebbe essere eseguita più

correttamente con modalità «cieca», cioè mescolando i radiogrammi precedenti i CI con controlli negativi, non riconoscibili come tali, in rapporto 1:4-1:5. In tale modo la revisione si avvicina di più alla condizione in cui potrebbe essere stato commesso l'errore diagnostico ed è certamente più corretta (e garantista nei confronti del radiologo) rispetto alla revisione parzialmente (revisione dei soli CI) o completamente informata (revisione di CI con disponibilità dei radiogrammi diagnostici per confronto). Queste due modalità (l'ultima in particolare) sono a oggi le più seguite anche in ambito di perizia medico-legale e tendono a sopravvalutare l'eventuale errore diagnostico per la facilità di riconoscere, con «il senno del poi», alterazioni minime alle quali di fatto nella pratica corrente non si dà importanza.

In ordine di preferenza la revisione «cieca» è certamente la migliore, seguita dalla parzialmente informata, comunque ammissibile, e dalla completamente informata, da scartare. La prima, peraltro, è più complessa e potrebbe non essere facile da applicare per revisioni a livello regionale e nazionale per l'elevato numero di casi da rivedere. Resta il fatto che la modalità di revisione deve essere specificata e i confronti tra diversi programmi sono possibili solo quando sia stata impiegata la stessa modalità di revisione.

Alla revisione i radiogrammi devono essere classificati come negativi («occulti», *true interval*, eventualmente radiologicamente occulti anche alla diagnosi, escludono una responsabilità del radiologo), o deve essere indicata con precisione sul radiogramma una o più lesioni focali, che in seguito un arbitro verifica coincidere o meno con il CI. Quando il revisore indica una lesione deve definire se si tratta di lesione certamente meritevole di approfondimento («errore di screening» o «falso negativo», implica una responsabilità del radiologo) o se si tratta di alterazione minore (segni minimi, non configura una responsabilità del radiologo), che non necessariamente comporta l'indicazione all'approfondimento diagnostico e che il revisore segnala con l'attenuante che, essendo comunque conscio di eseguire una revisione, è verosimile che la propria soglia del sospetto diagnostico risulti involontariamente abbassata. I segni minimi sono soprattutto utili sul piano dell'apprendimento, in quanto consentono al radiologo di verificare come il carcinoma possa avere manifestazioni subdole e minimali e gli permettono di affinare le proprie categorie diagnostiche di riferimento.

Dopo la revisione, un arbitro indipendente verifica quali delle lesioni segnalate corrispondano di fatto a CI e quali no e definisce un valore di sensibilità (tasso dei CI riconosciuti come «errori di screening») e di specificità (tasso di controlli negativi classificati come «occulti» o segni minimi). E' evidente che il valore di sensibilità assume significati diversi se associato a una specificità alta o bassa.

Studi di riproducibilità delle revisioni dimostrano che questa è in qualche misura soggettiva. Per tale motivo, anche se la procedura può risultare assai più complessa, potrebbe es-

sere opportuno che la revisione fosse condotta non da uno ma da un numero dispari di revisori, con definizione delle controversie a maggioranza.

La procedura della revisione dei radiogrammi, oltre all'obiettivo del miglioramento continuo della qualità delle letture attraverso il confronto dei radiogrammi di screening e diagnostici, può avere (in alcuni casi) anche lo scopo di accertare se vi sia stata imperizia o meno da parte del radiologo nella lettura di screening. Appare evidente da quanto detto che per questo secondo scopo la modalità di revisione preferibile è la revisione «cieca».

Le linee guida UE⁶ indicano come standard di riferimento un tasso di CI classificati come «errore di screening» non superiore al 20%. Le linee guida UE, relativamente alla revisione dei CI, si limitano a fornire le categorie diagnostiche per la revisione e lo standard di riferimento, ma non entrano nei dettagli di come dovrebbe essere fatta la revisione (cieca, informata, singola, multipla con consenso o a maggioranza). Senza queste specifiche la variabilità dei risultati può essere tale che i confronti intercentro possono essere largamente inaffidabili.

Ove possibile la revisione, sempre con l'intento di identificare errori sistematici o più comuni d'interpretazione (e quindi di innescare i relativi correttivi), potrebbe essere estesa anche alle mammografie negative seguite da carcinomi *screen detected* al round successivo, almeno limitatamente alle forme diagnosticate in stadio avanzato.

Raccomandazione

Ogni programma di screening dovrebbe includere tra gli indicatori di performance da definire periodicamente.

Il tasso assoluto e proporzionale di CI, fornendo l'informazione relativa alle modalità adottate per la definizione sia degli attesi (incidenza di base) sia degli osservati (censimento dei CI). Ove non disponibile un RT, l'identificazione può essere fatta tramite SDO, descrivendo le modalità adottate, in attesa che ne venga proposto a livello nazionale un protocollo di utilizzo omogeneo.

Il tasso di CI rivalutati come errori di screening, fornendo l'informazione relativa alle modalità adottate (tipo di revisione, cieca o informata, numero dei revisori, definizione delle controversie).

La distribuzione per stadio alla diagnosi dei CI, confrontata con i carcinomi *screen detected* e insorti nei non rispondenti. In considerazione della complessità della definizione di tali indicatori, la loro determinazione può essere eseguita con periodicità meno frequente che annuale, anche se la revisione

radiologica dei casi (non necessariamente svolta sulla totalità dei casi intervallo) dovrebbe essere un'attività routinaria a cadenza almeno annuale.

Il GISMa individua inoltre due bisogni conoscitivi urgenti per l'implementazione su tutto il territorio nazionale di queste necessarie procedure di monitoraggio e miglioramento della qualità dei programmi di screening mammografico e raccomanda che:

■ venga costituito un gruppo di lavoro che operi con l'Associazione italiana registri tumori (AIRTum) al fine di produrre stime di incidenza attesa per le diverse aree geografiche italiane, utilizzabili per il calcolo dell'incidenza proporzionale dei casi intervallo;

■ venga costituito un gruppo di lavoro per la definizione di metodi standardizzati per l'uso delle SDO nell'identificazione dei CI nelle zone non coperte da RT di popolazione o di patologia.

Nota: il presente è un compendio esteso del documento originale di una conferenza di consenso, il cui testo integrale è scaricabile dal sito GISMa (www.gisma.it)

Conflitti di interesse: nessuno

Bibliografia

1. Ministero della Sanità. Linee guida elaborate dalla Commissione oncologica nazionale, in applicazione di quanto previsto dal Piano Sanitario Nazionale per il triennio 1994-1996, relativo all'azione programmatica "Prevenzione e cura delle malattie oncologiche", concernenti l'organizzazione della prevenzione e dell'assistenza oncologica. *Gazzetta Ufficiale* 1996; 127: 25-38.
2. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 11; 273(2): 149-54.
3. Paci E, Ciatto S, Buiatti E et al. Early indicators of efficacy of breast screening programmes. Results of the Florence District Programme. *Int J Cancer* 1990; 46(2): 198-202.
4. Ciatto S, Rosselli Del Turco M, Zappa M. The detectability of breast cancer by screening mammography. *Br J Cancer* 1995; 71(2): 337-39.
5. Peeters PHM, Verbeek ALM, Hendricks JHCL et al. The occurrence of interval cancer in the Nijmegen screening programme. *Br J Cancer* 1989; 59(6): 929-32.
6. 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.
7. Vettorazzi M, Stocco C, Chirico A et al. Quality control of mammography screening in the Veneto Region. Evaluation of four programmes at a Local Health Unit level - Analysis of the frequency and diagnostic pattern of interval cancers. *Tumori* 2006; 92(1): 1-5.
8. Burani R, Caimi F, Maggioni C et al. Quality assessment of the mammographic screening programme in the Azienda Sanitaria locale Provincia Milano 1 - Analysis of interval cancers and discussion of possible causes of diagnostic error. *Radiol Med* 2005; 109(3): 260-67.