



LAZIOSANITÀ - AGENZIA DI SANITÀ PUBBLICA

**WORKSHOP CONGIUNTO GISMA-ONS
Sovradiagnosi e Sovratrattamento
Bologna, 4 Maggio 2010**

**Eugenio Paci,
Area Direzione Scientifica
ASP Laziosanità**



LAZIOSANITÀ



REGIONE
LAZIO

DEFINIZIONE

- **La proporzione di casi di cancro confermati istologicamente e diagnosticati a seguito di un episodio di screening che non sarebbero giunti all'attenzione clinica se non fosse stato eseguito.**

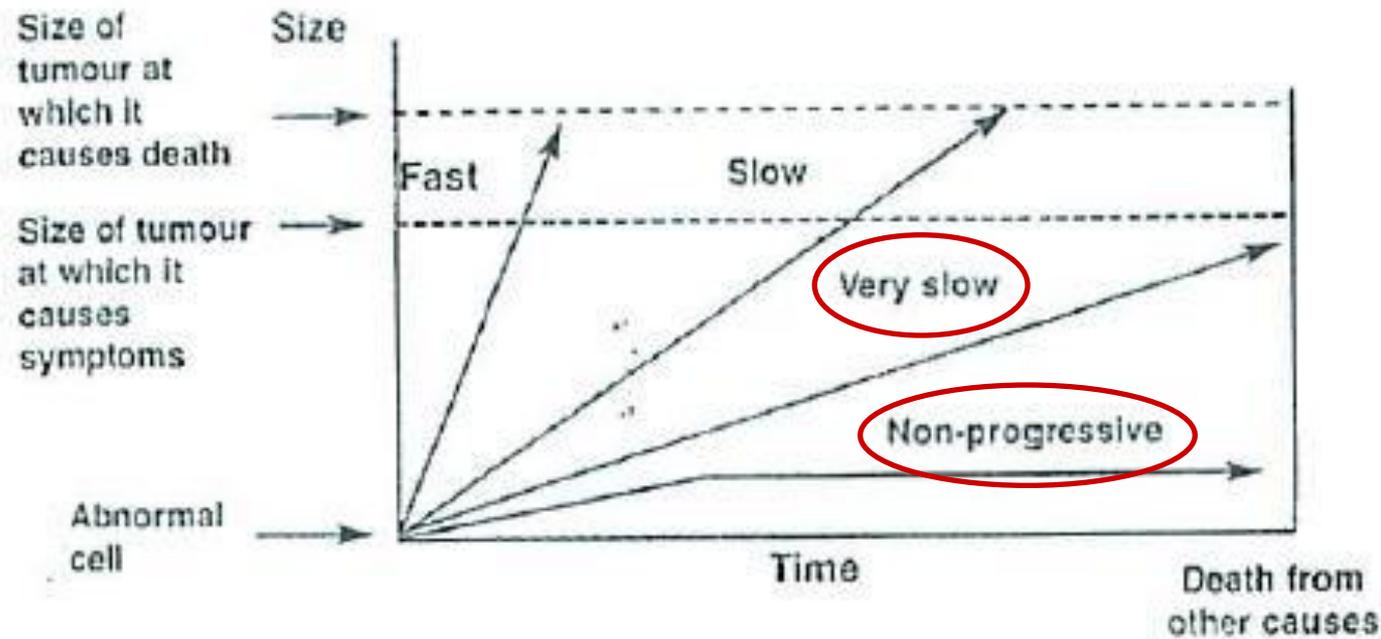
Sovradiagnosi e tumore della mammella

"

E' una combinazione di cause (e può essere considerata da diverse prospettive)

- 1) La storia naturale della malattia (basso o nessun potenziale di progressione a malattia sintomatica
- 2) la storia epidemiologica , funzione della durata di vita della donna o di rischi competitivi di morte per altre cause)

Growth rates of cancers (IARC, 2002)



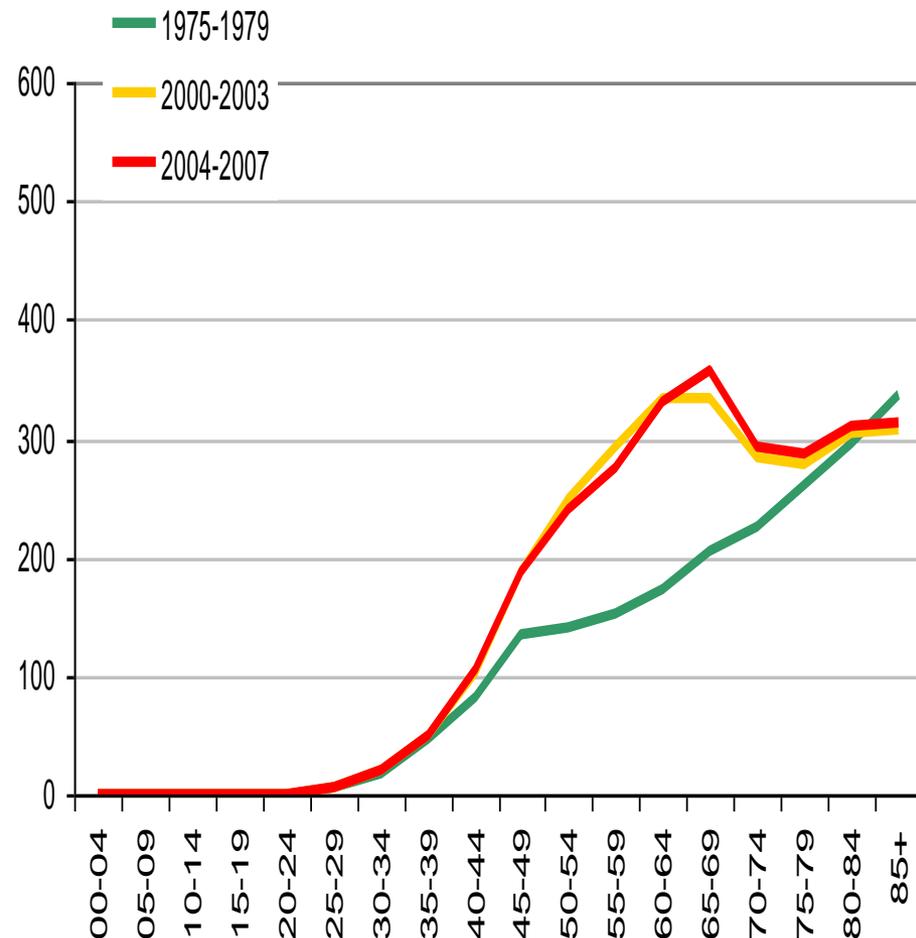
The diagnosis of these cancers (very slow and non-progressive), that Morrison (1975) have called "pseudodisease", is overdiagnosis.

Il tempo

1. Lo screening funziona perchè anticipa la diagnosi , quindi un eccesso di incidenza dopo l'inizio di un programma di screening è non solo atteso , ma anche voluto (Lead time)
2. Solo i casi identificati allo screening possono avere un beneficio. Occorrono molti anni per garantire la copertura della popolazione, e essa è funzione della sensibilità (casi di intervallo) e della partecipazione (non rispondenti)

FIGURE 1B. Breast cancer. Incidence rates by age and period
NORDCAN-Nordic countries (EU)

- Con l'avvio del programma di screening (50-69 anni) si verifica un aumento dei casi di malattia.
- Questo eccesso di incidenza continua se lo screening continua
- Se lo screening si interrompe (69 anni) la probabilità di ammalare nel corso di una vita per una donna dovrebbe essere uguale a quella in assenza di screening.
- La diagnosi che persiste nel tempo, diagnosi futile, è la sovradiagnosi



Review

Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer

Overdiagnosis in randomised controlled trials of breast cancer screening

Sue Moss

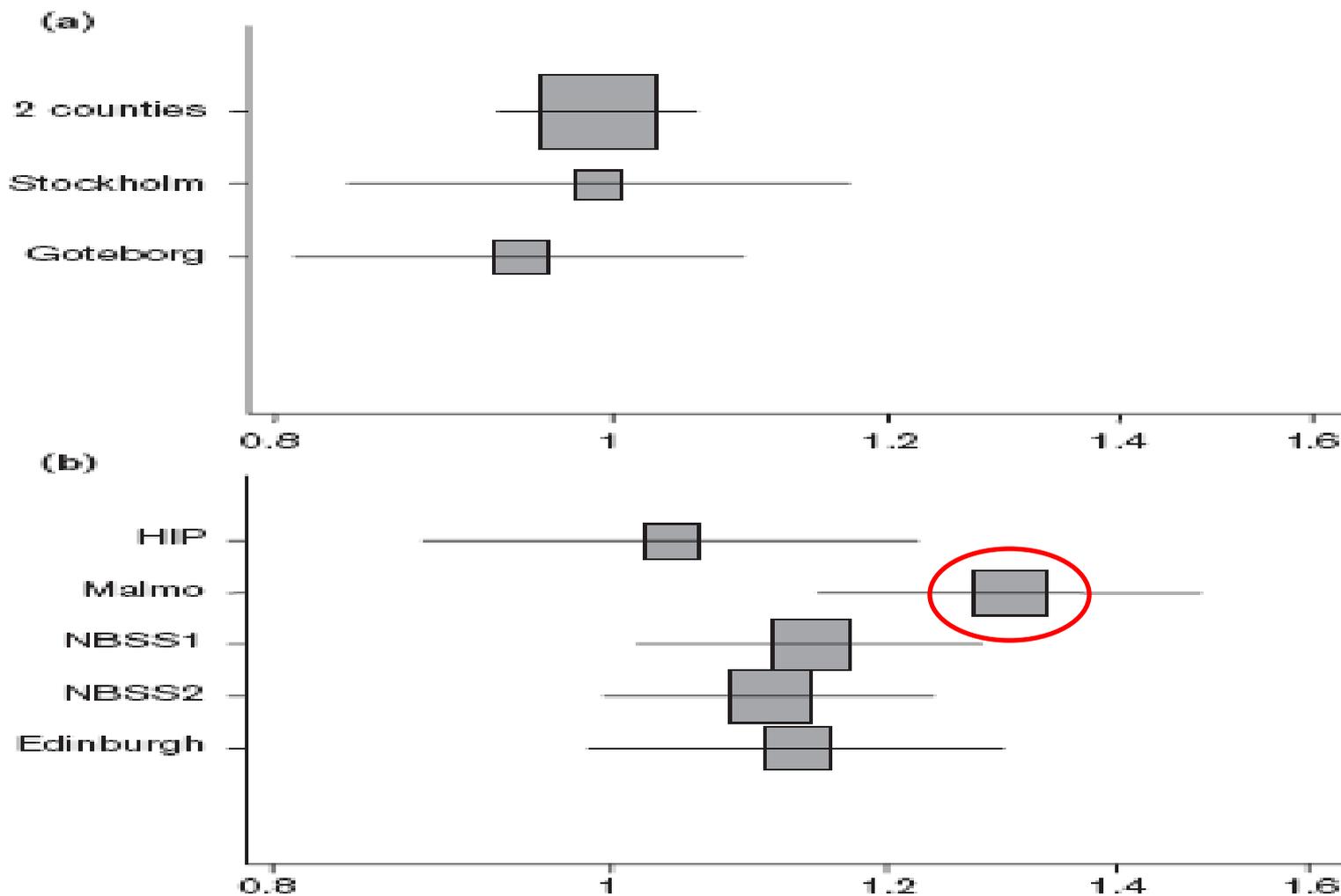
Cancer Screening Evaluation Unit, Institute of Cancer Research, Sutton, Surrey, UK

Corresponding author: Sue Moss, sue.moss@icr.ac.uk

Published: 25 August 2005
This article is online at <http://breast-cancer-research.com/content/7/5/230>
© 2005 BioMed Central Ltd

Breast Cancer Research 2005, 7:230-234 (DOI 10.1186/bcr1314)

Figure 1



Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study

Sophia Zackrisson, Ingvar Andersson, Lars Janzon, Jonas Manjer, Jens Peter Garne

107

800

Stima dell'eccesso di incidenza residuo dopo 15 anni di follow up : circa 10%



Fig 2 Cumulative number of all breast cancer cases (in situ and invasive) per year and group for total follow-up of women born during 1908-22 (unscreened control group) and 1923-32 (controls groups invited to screening from 1990 onwards)

Service screening and overdiagnosis

- Excess of incidence and Geographical comparisons
 - *Peeters et al. , IJE, 1989 Nijmegen program*
 - *Ahtila et al. , JMS, 2002 Finland*
 - *Olsen et al. , BJC, 2003 Denmark*
 - *Zahl et al, BMJ, 2004, Norway & Sweden*
 - *Jorgensen et al , BMJ , 2009*
 - *Morrel et al , CCC, 2009*
- Modelling of population-based data
 - *Yen et al , EJC, 2003 (dcis)*
 - *Mc Cann , JMS, 2004*
 - *Jonsson et al, IJC, 2005 Sweden*
 - *Paci et al. , JMS, 2004 Florence*
 - *Moller et al., EJC Prev., all Nordic countries*
 - *Paci and Impact group, BCR, Italy*
- Microsimulation
 - *De Koning et al, BCR, 2006 MiSCAN, Netherlands*

**Metodologie molto diverse , stime quantitative differenti ,
difficoltà di stima anche per la storia
ancora breve dei programmi di screening**

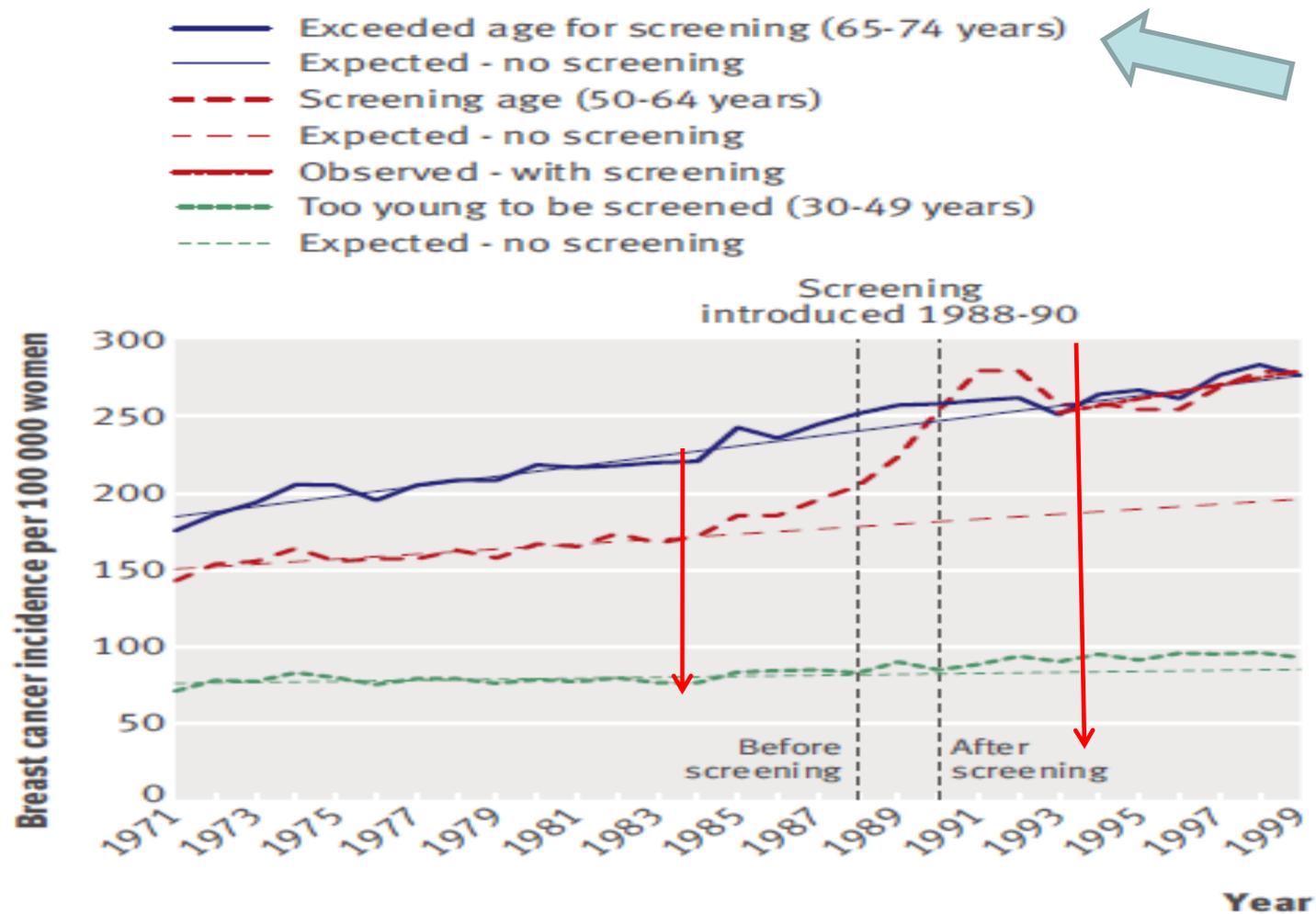
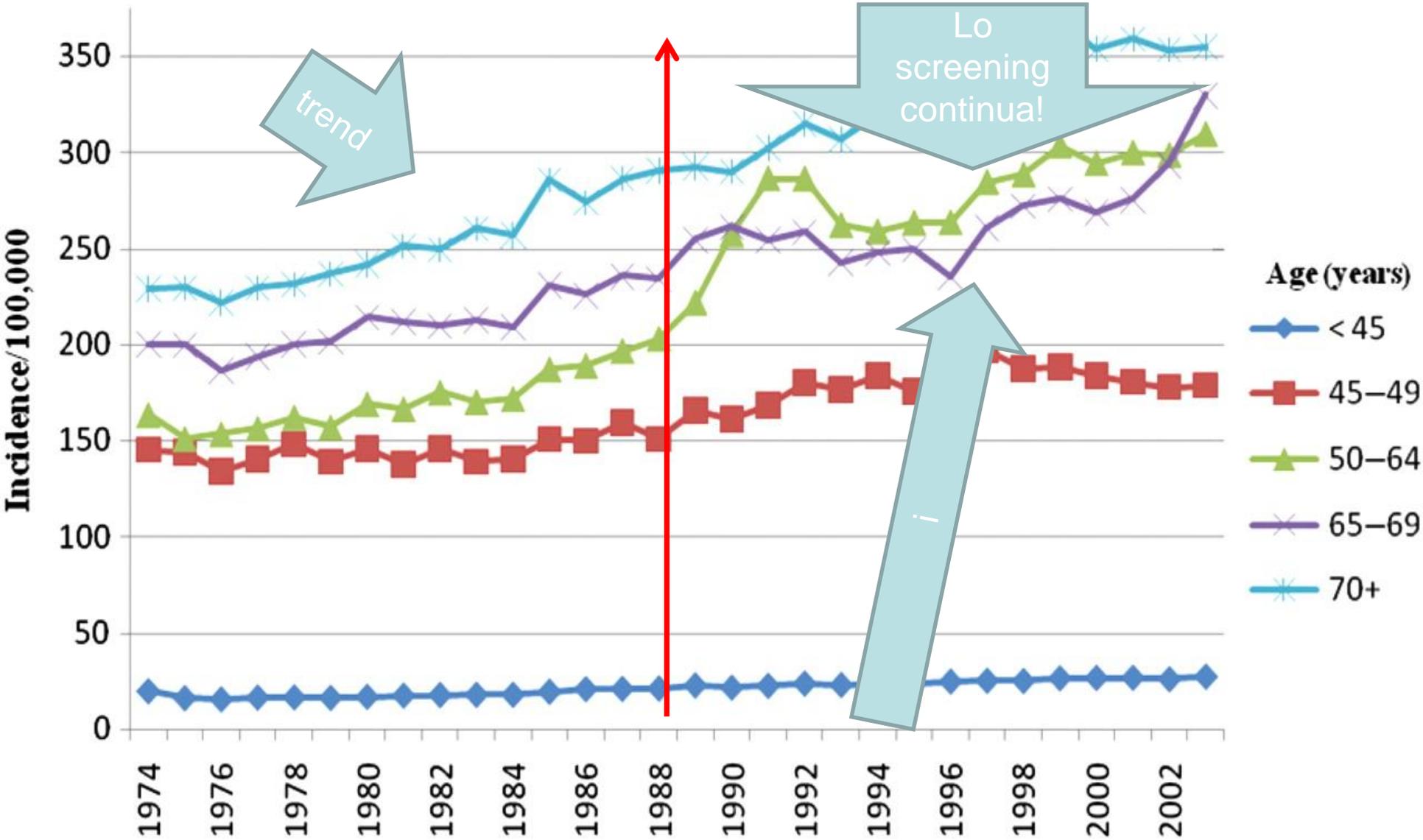


Fig 2 | Incidence of invasive breast cancer per 100 000 women in UK

UK Incidence , by age group (Cancer UK Duffy,2010)



Eccesso di incidenza e Lead time

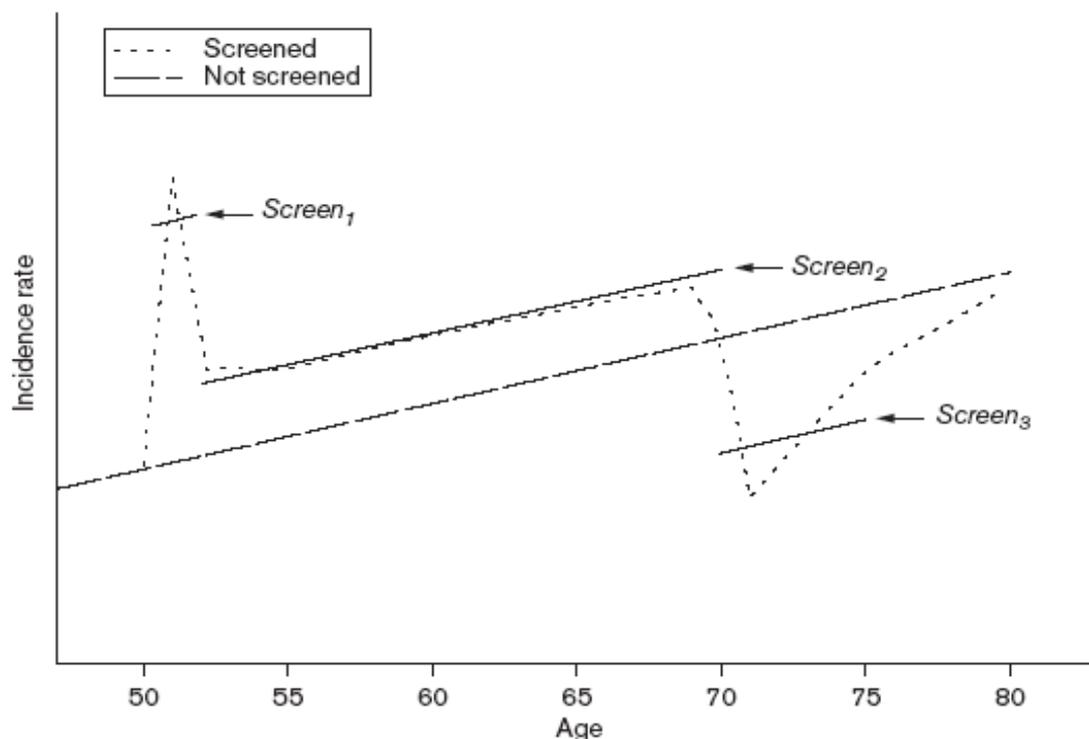
- Non si deve confondere l'eccesso di incidenza , che è necessario perché lo screening funzioni , con la sovradiagnosi
- L'eccesso di incidenza permane fintanto che persiste lo screening (organizzato o spontaneo)
- Il riassorbimento non può essere valutato in studi descrittivi se non dopo molti anni dall'inizio dello screening. E' studiabile con approcci coorte o con modelli che considerino il lead time.

The influence of mammographic screening on national trends in breast cancer incidence

B Møller¹, H Weedon-Fekjær¹, T Hakulinen², L Tryggvadóttir³,
H H Storm⁴, M Talbäck⁵ and T Haldorsen¹

European Journal of Cancer Prevention 2005, 14:117–128

Fig. 1



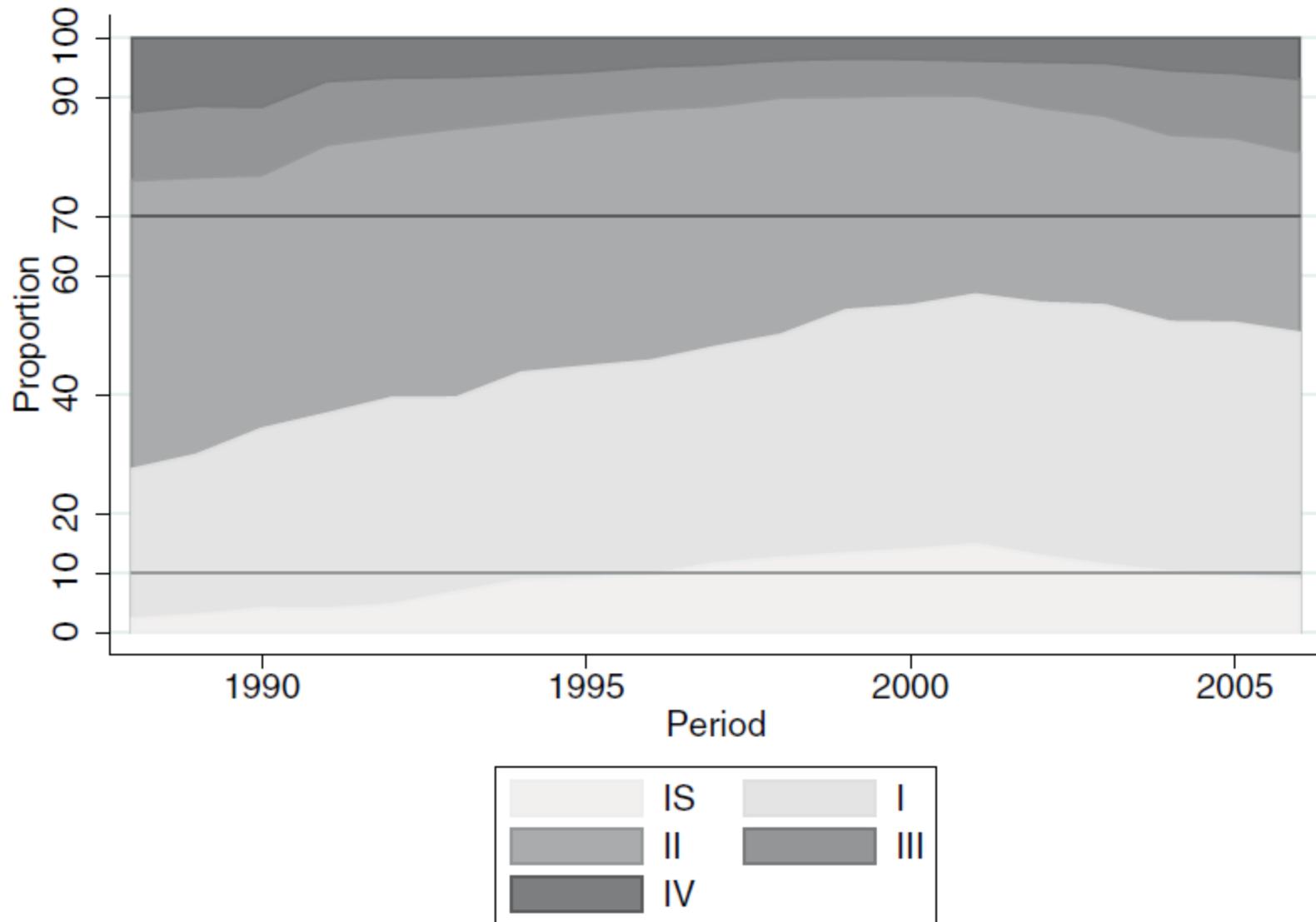
Hypothetical impact of screening women every 2 years between 50 and 69 years of age. *Screen₁*, *screen₂* and *screen₃* are the effects of the initial screening round, subsequent screening rounds, and post screening, respectively.

Lo screening spontaneo e lo screening organizzato

- Lo screening organizzato aggiunge il suo impatto a quello dello screening spontaneo , forse con diversa sensibilità , specificità, sovradiagnosi e efficacia
- Lo screening spontaneo è raramente valutato, ma è ipotizzabile un effetto sull'incidenza e mortalità negli anni 90. .

Breast cancer incidence and mortality in Tyrol/Austria after fifteen years of opportunistic mammography screening

Willi Oberaigner^{1,2,3*}, Wolfgang Buchberger^{2,4†}, Thomas Frede^{5†}, Rudolf Knapp^{6†}, Christian Marth^{7†}, Uwe Siebert^{2,3,8,9†}



La sovradiagnosi e la clinica

- La sovradiagnosi è un concetto epidemiologico, ma rimanda a marcatori di lesioni a bassa potenziale di progressione
- Radiologia: differenza dai falsi positivi
- Patologo: la questione delle lesioni borderline , come differenziare le lesioni aggressive
- Trattamento chirurgico e oncologico: dove si annida il sovratrattamento

Breast screening: the facts— or maybe not

Peter Gøtzsche and colleagues argue that women are still not given enough, or correct, information about the harms of screening

Summary from evidence based leaflet

- It may be reasonable to attend for breast cancer screening with mammography, but it may also be reasonable not to attend because screening has both benefits and harms
- If 2000 women are screened regularly for 10 years, one will benefit from the screening, as she will avoid dying from breast cancer
- At the same time, 10 healthy women will, as a consequence, become cancer patients and will be treated unnecessarily. These women will have either a part of their breast or the whole breast removed, and they will often receive radiotherapy and sometimes chemotherapy
- Furthermore, about 200 healthy women will experience a false alarm. The psychological strain until one knows whether it was cancer, and even afterwards, can be severe

Va pensiero- Newsletter

13

How to... Le 5 cose importanti per lo screening mammografico

1 È ragionevole partecipare allo screening mammografico, ma è altrettanto ragionevole non parteciparvi

Lo screening ha contemporaneamente effetti positivi ed effetti negativi. Essi non sono di regola menzionati e nemmeno quantificati in modo comprensibile per la presa di decisione individuale sugli opuscoli ed i depliant di invito allo screening.

2 Quali i benefici?

Considerando 1000 donne di cinquanta e più anni di età che si sottopongono ogni due anni e per 10 anni allo screening mammografico il numero assoluto di donne che avranno evitato il decesso per tumore al seno sarà pari a 0,5 unità (visione "pessimista", 1) o al massimo a 2 unità (visione "ottimista", 2), rispetto a 1000 donne che non si sono sottoposte allo screening. Quindi 999,5 donne (rispettivamente 998) sulle 1000 che hanno partecipato allo screening non avranno nessun beneficio in termini di mortalità evitata.

3 Quali gli effetti negativi?

Sempre tra le 1000 donne citate che scelgono di sottoporsi allo screening, tra 2 e 10 riceveranno una diagnosi di forme pre-invasive di cancro al seno che non avrebbero causato dei sintomi o dei decessi nel corso della loro vita (sovra-diagnosi). Esse saranno quindi trattate inutilmente come se avessero un tumore al seno. Tra 10 e 15 donne avranno una diagnosi anticipata di cancro senza che questo fatto abbia un'influenza sulla prognosi, infine tra 100 e 500 donne sperimenteranno dei falsi allarmi (falsi positivi) che per circa il 50% daranno luogo ad un secondo esame. Inoltre 5 donne saranno falsamente rassicurate dal screening mammografico (falsi negativi).

4 Screening mammografico: un delicato bilancio

Partecipare o non partecipare allo screening mammografico significa operare a **livello individuale** un delicato bilancio tra benefici ed effetti negativi e quindi le scelte possono essere ragionevoli sia a favore che contro la partecipazione ad un programma di screening (4).

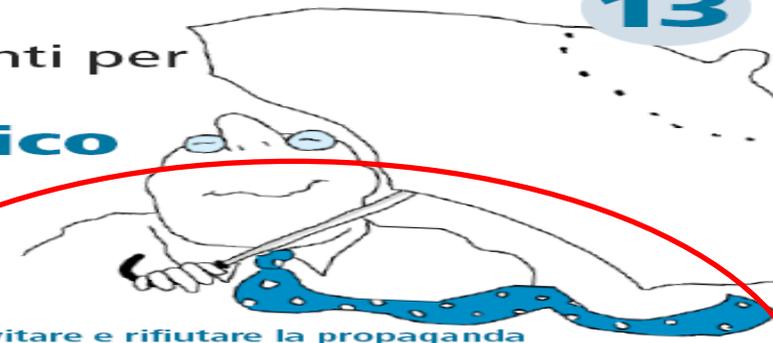
5 Evitare e rifiutare la propaganda

Oggi giorno i contenuti della quasi totalità degli opuscoli, dei depliant e delle lettere di invito allo screening mammografico tutti silenti sulla elencazione e sulla quantificazione dei benefici e degli effetti negativi, non promuovono l'autonomia ad operare delle scelte individuali bensì essi non costituiscono che della propaganda. Il materiale informativo non dovrebbe essere redatto dai promotori dello screening (per evidenti motivi di conflitto di interesse) bensì da agenzie neutre sulla base dei più rigorosi criteri scientifici (5). Due opuscoli, uno danese (in inglese) e l'altro svizzero (in lingua italiana) rispondono in modo soddisfacente a questi criteri (6,7).

Gianfranco Domenighetti
Professore di Comunicazione,
Economia e Politica sanitaria
Università della Svizzera Italiana e di Losanna

Note dell'autore

1. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev 2006; 4:CD001877
2. Barrat A, Howard K, Irwig L, et al. Model of outcomes of screening mammography: information to support informed choices. BMJ 2005; 330: 936-8.
3. Welch G. Overdiagnosis and mammography screening. BMJ 2009;339: b1425
4. Heath I. It is not wrong to say no. BMJ 2009; 338: b2529
5. Agency for Healthcare Research and Quality. Breast cancer screening. Summary of the evidence <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/breastcancer/bcscrsum1.htm#results>
6. www.screening.dk
7. La mammografia: un aiuto per capire e per decidere. Opuscolo del Dipartimento della sanità e della socialità, Bellinzona 2008. www.ti.ch/dss/dsp/sezs/UffPVS/progetti/Diritti_dei_pazienti/pdf/OpuscoloMammografia.pdf

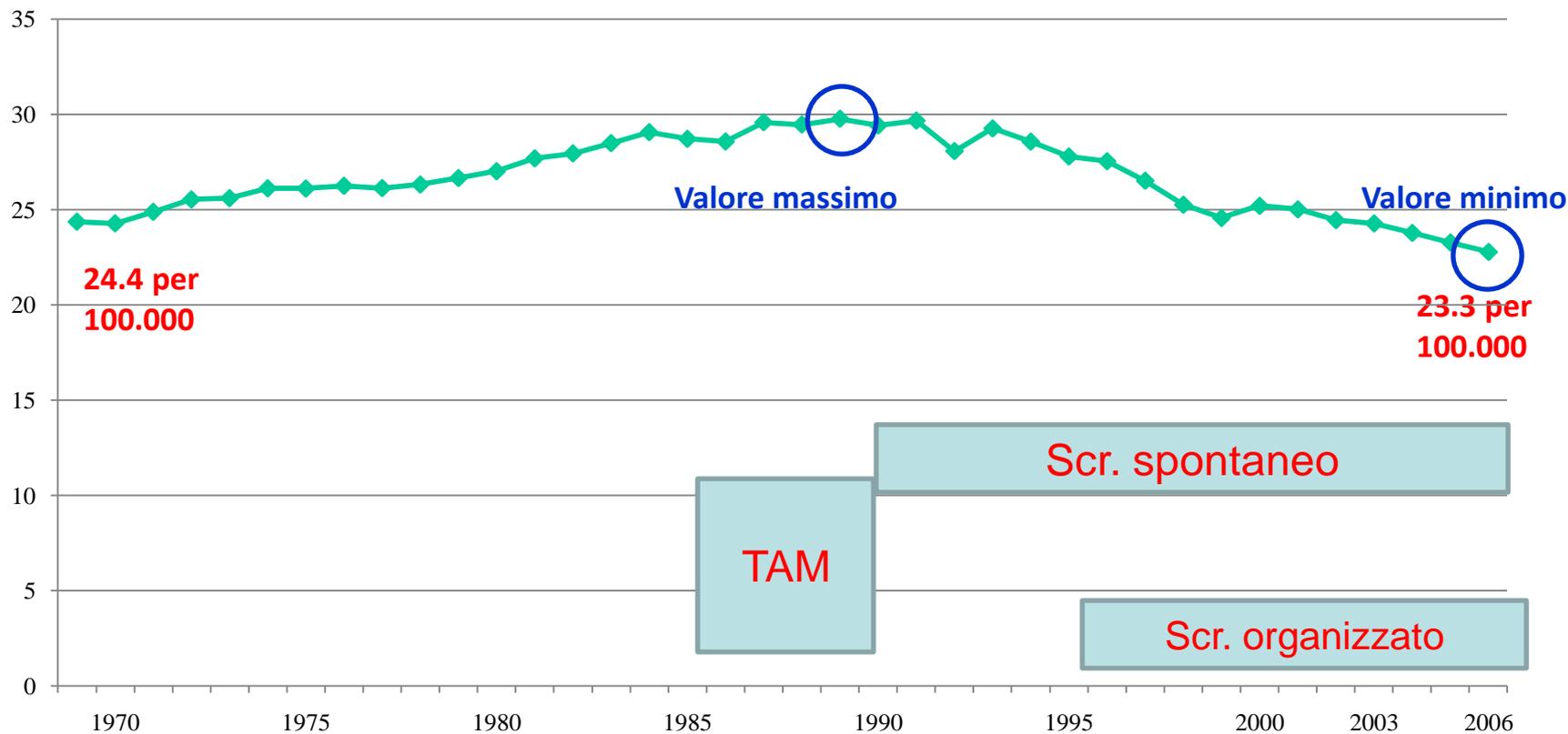


Comunicare si, ma che cosa?

- E' corretto che una posizione che diviene autorevole perché è ospitata sui principali media scientifici internazionali, ma è considerata da molti come metodologicamente e scientificamente insostenibile , sia considerata il vero messaggio da comunicare?
- Un buon numero di ricercatori ritiene le stime del gruppo Gotschtze (Cochrane?) inaccurate e sbagliate: è giusto informare , ma come si informa su una questione così controversa ?

Tassi standardizzati di mortalità per tumore della mammella

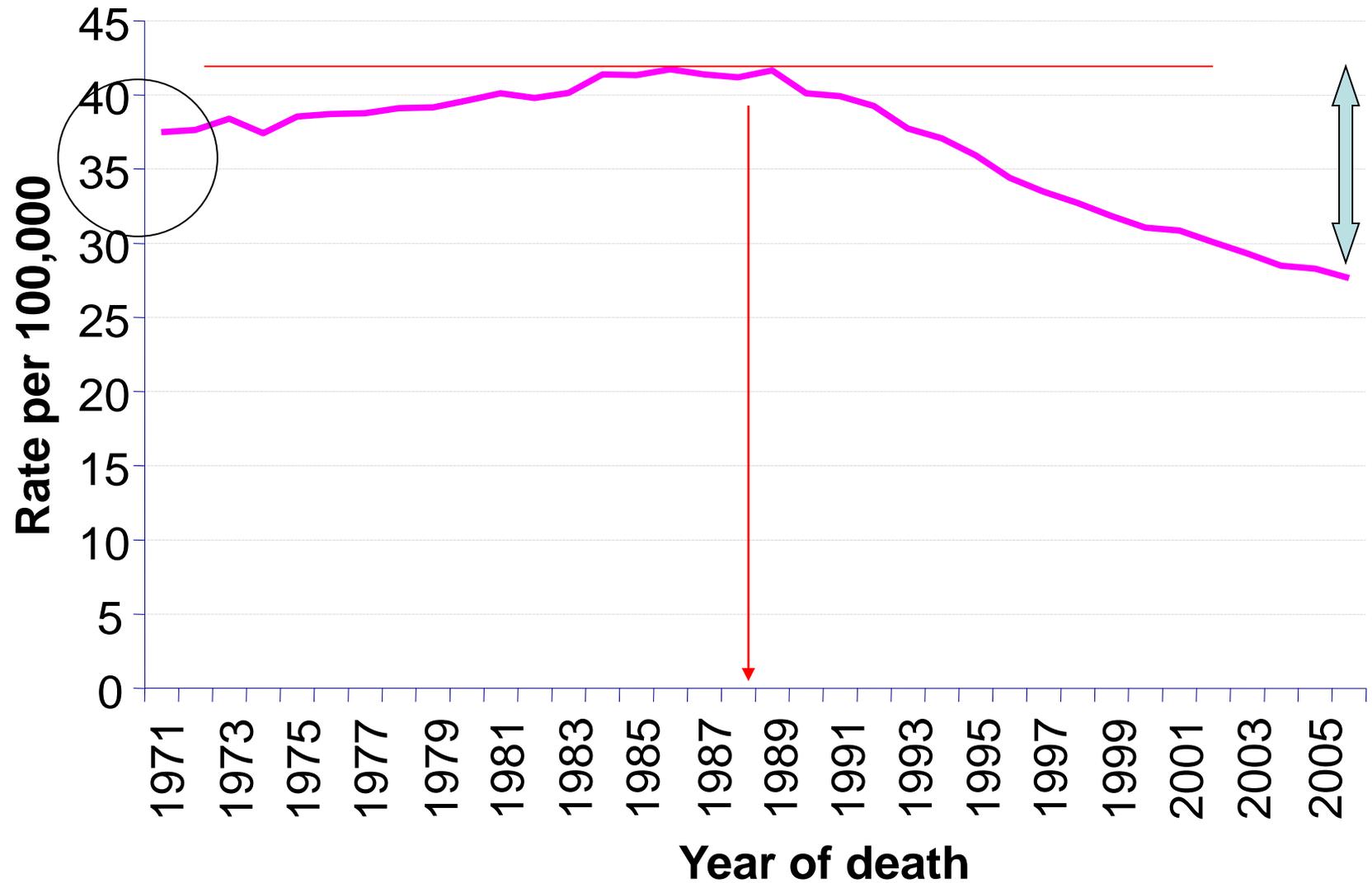
(Italia 0-99 anni) -ISS ISTAT IMPATTO



Tassi standardizzati * 100.000 - Popolazione standard: Europa



Age-standardised (European) mortality rates, breast Breast cancer , females, UK 1971-2006



Lo scelta informata , basato sui dati dei programmi di screening Italiani

- **In uno scenario di 20 anni , che è quello più convincente , vi sarebbero 9 donne salvate dall'essersi sottoposte allo screening a confronto con 19 decessi attesi per tumore della mammella in assenza di partecipazione allo screening ogni 1000 donne screenate.**
- **Nota:studio caso controllo, Progeto Impatto, BJC, 2008**

Results A substantial and significant reduction in breast cancer mortality was associated with screening in both the Two-County Trial ($P < 0.001$) and the screening programme in England ($P < 0.001$). The absolute benefits were estimated as 8.8 and 5.7 breast cancer deaths prevented per 1000 women screened for 20 years starting at age 50 from the Two-County Trial and screening programme in England, respectively. The corresponding estimated numbers of cases overdiagnosed per 1000 women screened for 20 years were, respectively, 4.3 and 2.3 per 1000.

Conclusions The benefit of mammographic screening in terms of lives saved is greater in absolute terms than the harm in terms of overdiagnosis. Between 2 and 2.5 lives are saved for every overdiagnosed case.

BILANCIO DEI BENEFICI E DEI POTENZIALI DANNI DI UN PROGRAMMA DI SCREENING

Beneficio: riduzione della mortalità per TM = 25% (Puliti D et al, 2008)

Danno: overdiagnosi = 1% (best evidence) - 13% (no trend)

In una popolazione dove il rischio di sviluppare un tumore alla mammella tra i 50 ed i 79 anni è del 6.5% ed il rischio di morire per tumore della mammella nella stessa classe di età è del 2.5%, invitare allo screening 1000 donne:

- può prevenire 6 morti per tumore della mammella su 25 morti attese
- ma potrebbe condurre alla sovradiagnosi, nel peggior e più improbabile scenario, fino ad un massimo di 8 casi su 65 casi in situ ed invasivi attesi.

Conclusione

- Sulla base dei dati pubblicati dallo studio randomizzato di Malmo la stima è del 10%, con un numero atteso di 4 casi sovradiagnosticati quando 1000 donne sottoposte a screening sono seguite per venti anni , l'usuale finestra temporale utilizzata per valutare lo screening.
- Circa 0.5 casi sovradiagnosticati per ogni morte risparmiata
- Una stima confermata dal recente lavoro sui dati UK S.Duffy et al, JMS, 2010

Lo scelta informata , basato sui dati dei programmi di screening Italiani

- **In uno scenario di 20 anni , che è quello più convincente , vi sarebbero 9 donne salvate dall'essersi sottoposte allo screening a confronto con 19 decessi attesi per tumore della mammella in assenza di partecipazione allo screening ogni 1000 donne screenate.**
- **Nota:studio caso controllo, Progetto Impatto, BJC, 2008**

Results A substantial and significant reduction in breast cancer mortality was associated with screening in both the Two-County Trial ($P < 0.001$) and the screening programme in England ($P < 0.001$). The absolute benefits were estimated as 8.8 and 5.7 breast cancer deaths prevented per 1000 women screened for 20 years starting at age 50 from the Two-County Trial and screening programme in England, respectively. The corresponding estimated numbers of cases overdiagnosed per 1000 women screened for 20 years were, respectively, 4.3 and 2.3 per 1000.

Conclusions The benefit of mammographic screening in terms of lives saved is greater in absolute terms than the harm in terms of overdiagnosis. Between 2 and 2.5 lives are saved for every overdiagnosed case.

Conclusione

- Sulla base dei dati pubblicati dallo studio randomizzato di Malmo la stima è del 10%, con un numero atteso di 4 casi sovradiagnosticati quando 1000 donne sottoposte a screening sono seguite per venti anni , l'usuale finestra temporale utilizzata per valutare lo screening.
- Circa 0.5 casi sovradiagnosticati per ogni morte risparmiata
- Una stima confermata dal recente lavoro sui dati UK S.Duffy et al, JMS, 2010