

Sovradiagnosi del carcinoma mammario

Workshop mammografico - Prevenzione Serena

Nereo Segnan

CPO Piemonte e Azienda Ospedaliero Universitaria
S.Giovanni Battista- Torino

Torino 14 settembre 2011

SOVRADIAGNOSI : QUALCHE DEFINIZIONE

Martinez-Alonso M et al. (2010)	Lo screening può causare sovradiagnosi quando identifica tumori che non sarebbero mai stati diagnosticati nella vita senza lo screening, mancando un potenziale di progressione biologica o per morte da altre cause
Duffy SW et al. (2010)	La diagnosi allo screening di un cancro che non sarebbe mai stato diagnosticato durante la vita della donna se lo screening non avesse avuto luogo
de Roos MA et al. (2007)	Siccome i DCIS non sono precursori obbligatori di un carcinoma invasivo e quindi hanno una natura relativamente benigna, DCIS diagnosticati allo screening rappresentano una sovradiagnosi
Olsen AH et al. (2006)	La sovradiagnosi può essere definita come una forma estrema di length bias, per cui il tumore si sviluppa così lentamente che non avrebbe mai dato luogo a sintomi durante la vita del portatore

Il dibattito

Lo screening può ridurre le morti per cancro ma può aumentare le morti per altre cause , molto probabilmente in seguito alla sovradiagnosi, un rischio legato allo screening del cancro , sempre più riconosciuto

Apprezzare la discrepanza tra l'impatto atteso dello screening e quello reale e riconoscere la sovradiagnosi come potenziale danno è fondamentale per comprendere e prevedere il potenziale impatto dello screening del cancro.

Newman DH.

Screening for breast and prostate cancers: moving toward transparency.

J Natl Cancer Inst. 2010 Jul 21;102(14):1008-11

La sovradiagnosi — insieme al successivo, non necessario trattamento, con i conseguenti rischi — è verosimilmente il più importante effetto dannoso associato alla diagnosi precoce.

L'impatto di un test falso positivo è largamente transitorio, ma l'impatto della sovradiagnosi può durare per tutta la vita e modifica negativamente il senso di benessere dei pazienti, la loro possibilità di avere una assicurazione sanitaria, la loro salute fisica e anche la loro speranza di vita.

In generale non c'è una risposta giusta per lo scambio che deriva dall'evitare una possibile morte per cancro e il rischio di sovradiagnosi. Invece devono essere considerate la situazione specifica e le scelte personali.

Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer.
J Natl Cancer Inst. 2010 May 5;102(9):605-13

Interpreting overdiagnosis estimates in population-based mammography screening.
[de Gelder R](#), [Heijnsdijk EA](#), [van Ravesteyn NT](#), [Fracheboud J](#), [Draisma G](#), [de Koning HJ](#).

Epid Rev 2011

Source

Department of Public Health, Erasmus MC, Room AE-137, P.O. Box 2040, 3000 CA Rotterdam, The Netherlands. r.degelder@erasmusmc.nl

Abstract

Estimates of overdiagnosis in mammography screening range from 1% to 54%. This review explains such variations using gradual implementation of mammography screening in the Netherlands as an example. Breast cancer incidence without screening was predicted with a micro-simulation model. Observed breast cancer incidence (including ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer) was modeled and compared with predicted incidence without screening during various phases of screening program implementation. Overdiagnosis was calculated as the difference between the modeled number of breast cancers with and the predicted number of breast cancers without screening. Estimating overdiagnosis annually between 1990 and 2006 illustrated the importance of the time at which overdiagnosis is measured. Overdiagnosis was also calculated using several estimators identified from the literature. **The estimated overdiagnosis rate peaked during the implementation phase of screening, at 11.4% of all predicted cancers in women aged 0-100 years in the absence of screening. At steady-state screening, in 2006, this estimate had decreased to 2.8%.** When different estimators were used, the overdiagnosis rate in 2006 ranged from 3.6% (screening age or older) to 9.7% (screening age only). The authors concluded that the estimated overdiagnosis rate in 2006 could vary by a factor of 3.5 when different denominators were used. Calculations based on earlier screening program phases may overestimate overdiagnosis by a factor 4. Sufficient follow-up and agreement regarding the chosen estimator are needed to obtain reliable estimates.

Benefits	Harms
One woman will avoid a breast cancer death (36)	Between two and 10 women will be overdiagnosed and treated needlessly Between five and 15 women will be told that they have breast cancer earlier than they would otherwise yet have no effect on their prognosis Between 200 and 500 women will have at least one "false alarm" (50–200 will be biopsied)
* Among one thousand 50-year-old women undergoing annual mammography for 10 years. See Supplementary Technical Appendix (available online).	

Draft balance sheet for screening mammography in 50-year-old women, among 1000 50-year-old women undergoing annual mammography for 10m years.

Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer.
J Natl Cancer Inst. 2010 May 5;102(9):605-13

Lo studio di Welch and Black non porta “cattive notizie” ma “buone notizie” dato che evidenzia una soluzione. Primo, dobbiamo accettare che lo screening di popolazione e gli strumenti diagnostici rilevino numeri sostanziali di tumori indolenti e di lesioni benigne oltre che malattie potenzialmente letali. Secondo, dobbiamo chiarire che possiamo e dobbiamo affrontare il problema.

Il riconoscimento di questo fatto ci può aiutare a definire delle soglie migliori di intervento e intervalli di screening più appropriati. Se uno screening meno frequente è efficace quanto uno più frequente e produce meno procedure diagnostiche, questa dovrebbe essere accolta come una buona notizia e non accantonata perché impaurisce.

Esserman L, Thompson I.
Solving the overdiagnosis dilemma.
J Natl Cancer Inst. 2010 May 5;102(9):582-3

La soluzione non è quella di aumentare la soglia del richiamo mammografico ma *di fermare il sovratrattamento delle lesioni indolenti* come il carcinoma tubulare invasivo e il carcinoma duttale in situ di basso grado, *in particolar modo nelle donne più anziane.*

Il cancro alla mammella è più indolente nelle donne più anziane, che presentano tumori benigni di grado istologico inferiore e sono più spesso positive ai recettori estrogeni.

Ciò abbinato a *una speranza di vita decrescente* significa che la sovradiagnosi diventerà un problema ancora maggiore con l'estensione dello screening alle donne ultrasettantenni.

Evans A, Cornford E, James J. Breast screening overdiagnosis.
Stop treating indolent lesions.
BMJ. 2009 Aug 11;339

Sovradiagnosi e screening mammografico

Il punto non è più se, ma quanto spesso, accadrà.

L'informazione che probabilmente influenzerà la scelta di molte donne consisterà nei dati sul bilanciamento tra il numero di morti da cancro della mammella evitate e il numero di tumori sovradiagnosticati.

È necessario fare ulteriore ricerca per confermare o per smentire questa asserzione al fine di determinare quanto le scelte delle donne siano sensibili alle varie stime del bilanciamento.

Welch HG.
Overdiagnosis and mammography screening.
BMJ. 2009 Jul 9;339

Numeri assoluti di vite salvate e sovradiagnosi nello screening mammografico, da un trial randomizzato nel programma di screening inglese Duffy SW et al J Med Screen 2010;17:25–30

Le stime dei benefici assoluti dello screening sono **8.8 e 5.7 morti da cancro alla mammella evitate per 1000 donne** screenate per 20 anni, dai 50 anni di età, rispettivamente nel Trial svedese Two-County e nel programma di screening inglese.

Le stime corrispondenti sui casi sovradiagnosticati sono **4.3 e 2.3 per 1000** nel corso di 20 anni.

Ciò implica che in una coorte screenata ogni 3 anni nell'arco di 20 anni a partire dai 50 anni di età, tra **9% e 13%** di casi diagnosticati abbiano la vita salvata e che tra **4% e 7%** di casi siano **sovradiagnosticati**.

Tra 2 e 2.5 vite vengono salvate per ogni caso sovradiagnosticato.

Così, i benefici in termini di numero di morti evitate sono circa il doppio dei rischi in termini di sovradiagnosi.

L'analisi di entrambi i dataset mostra una riduzione sostanziale e significativa delle morti per cancro della mammella in associazione allo screening mammografico.

Table 2 Breast cancer mortality rates in England by age group, 1974–2004, with RRs, 95% CIs and observed/expected numbers of deaths in 1995–2004

Age group	Quantity	1974–1988	1989–1994	1995–2004	Observed (expected) number of deaths 1995–2004
<50	OR	1.00	0.99	0.82	12,623 (15,394)
	95% CI	(–)	(0.96–1.02)	(0.80–0.84)	
	Rate/100,000	9.4	9.3	7.7	
50–69	OR	1.00	0.97	0.73	38,201 (52,330)
	95% CI	(–)	(0.95–0.99)	(0.72–0.74)	
	Rate/100,000	97.7	94.6	71.5	
70+	OR	1.00	1.14	1.01	58,536 (57,956)
	95% CI	(–)	(1.12–1.16)	(0.99–1.03)	
	Rate/100,000	170.6	194.3	172.2	
50–69 (adjusted for other ages)*	OR	NA	0.84	0.72	38,201 (53,057)
	95% CI		(0.82–0.86)	(0.70–0.74)	

RR, relative risk; OR, odds ratio, NA, not applicable

*Adjusted RR for 1995–2004 is calculated as the unadjusted RR compared with 1974–1988 in the 50–69 age group, divided by the corresponding RR calculated for the other age groups

Table 3 Observed cases of breast cancer in England 1989–2003, with expected cases calculated by extrapolation of pre-1988 trends and standardized to the age group <45 years

Age group	Observed (O) cases	Expected (E) cases*	O – E	RR (95% CI)
<45	54,780	54,780	0	1.00 (–)
45–49	42,962	40,467	2,495	1.06 (1.04–1.08)
50–64	168,253	145,706	22,547	1.15 (1.13–1.17)
65–69	47,044	49,844	–2,800	0.94 (0.92–0.96)
70+	168,656	184,837	–16,181	0.91 (0.90–0.92)

RR, relative risk

* Standardized to the age group <45

There was an excess of a total of 25,042 tumours in age groups 45–64, but a deficit of 18,981 in ages 65 years and over. The net excess was therefore 6061 breast cancers.

Taking this as the estimate of overdiagnosis from the 52 million person years of screening, we estimate 2.3 cases overdiagnosed per 1000 women screened for 20 years

Sovradiagnosi: alcune domande

1. Quali sono i determinanti della sovradiagnosi?

Quali azioni possono ridurre il tasso di sovradiagnosi ?

-Lesioni a crescita lenta: la velocità del processo neoplastico nel raggiungere la soglia tumorale è più lenta della velocità di altre cause competitive di morte. Questa componente cruciale della sovradiagnosi è dovuta al lead time: più il lead time è lungo, più è elevata la probabilità di sovradiagnosi.

-**Proposte:** classificare le lesioni neoplastiche considerando ,non solo la classificazione morfologica, ma anche i biomarcatori come proxy della velocità della progressione. Non classificare queste lesioni come neoplastiche di potenziale maligno sconosciuto e non trattarle come cancro o trattarle in modo non aggressivo.

-**Studiare la sopravvivenza per stadio e biomarcatori prognostici. Modulare la terapia di conseguenza.**

Sovradiagnosi: alcune domande

1. Quali sono i determinanti della sovradiagnosi?

Quali azioni possono ridurre il tasso di sovradiagnosi ?

-Nei tumori screen-detected la proporzione di lesioni a crescita lenta è più elevata della proporzione delle lesioni a crescita veloce se paragonata ai tumori identificati clinicamente, a causa del length bias. Questo fa aumentare la verosimiglianza della sovradiagnosi.

- **Proposte: utilizzare intervalli più lunghi tra gli episodi di screening, riconsiderare il bilanciamento tra tumori intervallo e sovradiagnosi.**

-**Studi di modellizzazione del PYLG a seconda dei diversi intervalli di screening**

Sovradiagnosi: alcune domande

1. Quali sono i determinanti della sovradiagnosi?

-Errore diagnostico: l'accuratezza dello screening e del relativo processo diagnostico è limitato dalle caratteristiche intrinseche dei test e degli esami adottati. La riproducibilità delle scale di classificazione può essere rafforzata.

-Il training e il controllo di qualità possono ridurre gli errori dovuti all'interpretazione dei test e alla mancanza o all'inadeguatezza dei controlli di qualità. La compliance alle linee guida e agli standard e la magnitudine degli errori diagnostici devono essere stimati.

Variabilità diagnostica

Progetto multicentrico italiano “Impatto”

Base di popolazione 1988-2006

11 Aree età 50-69

Cancro non screen detected

DCIS: range 4%-9% di tutti i cancro

MI: range 0.9%-2.7% di tutti i cancro

Variabilità diagnostica

Studio multicentrico europeo “Eunice”

Casi screen detected 2005-2007

24 Aree età 50-69

(test consecutivi)

Ulteriori accertamenti: 1.2%-10.5%

DCIS: range 4%-23% dei cancri screen detected

DCIS: range 0.1-1.1 per 1000 test di screening

Cancro invasivo DR: 2.4-6.8 per 1000 test

Sovradiagnosi: alcune domande

1. Quali sono i determinanti della sovradiagnosi?

- Per alcune neoplasie (DCIS grado 1 e 2 o invasive or micro-invasive, cancro di basso grado inferiori di 1 cm o 1.5 cm) il trattamento (intervento chirurgico, radioterapia, chemioterapia) viene effettuato senza conoscere il tasso di fatalità delle condizioni:
- il divario tra morfologia e biologia del cancro sembra aumentare nonostante la disponibilità di biomarcatori e fattori prognostici: l'utilizzo dei biomarcatori sembra vada solo in una direzione, cioè quando può essere offerto un trattamento più efficace a seconda delle caratteristiche biologiche della neoplasia. Non nell'altra, cioè quando i biomarcatori possono identificare lesioni a crescita lenta e non aggressive.
- la variabilità del trattamento nei diversi programmi di screening può rafforzare i rischi della sovradiagnosi.

Variabilità del trattamento

**Studio multicentrico europeo “Eunice”
Casi screen detected 2005-2007
24 Aree età 50-69
(test consecutivi)**

Biopsie chirurgiche benigne: 0.34-1.4 per 1000 test di screening
B/M ratio 0.09-0.38

Tasso di mastectomia: 0.5-1.8 per 1000 test di screening

Chirurgia conservativa della mammella: 32%-90% dei cancri
screen detected

Variabilità del trattamento

**Progetto multicentrico italiano “Osservatorio Nazionale
Screening - QT”**

Casi screen detected 2006-2008 (qualsiasi test)

40 Aree età 50-69

Diagnosi pre-operative: 12.5%-96.8% dei cancri screen detected

Chirurgia conservativa della mammella : 75%-97.9% di DCIS <
=20mm

Chirurgia conservativa della mammella : 78%-100% di cancri
invasivi <= 20mm

SLN solo 63%-100% di cancri pN0

Sovradiagnosi: alcune domande

PROPOSTE:

RCT per comparare terapia assente o limitata e terapia meno aggressiva a quella convenzionale. Quando può essere raccomandata la sola chirurgia (e il FU)?

RCT con trattamenti diversi

Sovradiagnosi: alcune domande

2. Qual'è la probabilità per una donna con una mammografia di screening positiva di venire classificata come un caso (sovradiagnostico) di cancro alla mammella nei diversi programmi?

Se la variabilità è significativa, quale proporzione di casi di cancro (sovradiagnostici) non riproducibili è evitabile, adottando classificazioni più affidabili e protocolli più rigorosi per la diagnosi e il trattamento?

Sovradiagnosi: alcune domande

- Quali e quanti casi sono oggetto di accertamenti successivi nei programmi di screening?
- Come sono classificati i casi di cancro alla mammella nei programmi di screening?
- Quanti DCIS vengono identificati?
- Quali biomarcatori vengono misurati e come sono utilizzati per decidere sul trattamento?
- Quali controlli di qualità vengono adottati per ridurre l'errore diagnostico, specialmente per i casi borderline?
- Quali e quanti casi vengono trattati ed in che modo?

Sovradiagnosi: alcune domande

PROPOSTE:

- Utilizzare i dataset disponibili/accessibili per comparare le classificazioni adottate ed i protocolli diagnostici e di trattamento, e le linee guida europee di quality assurance nei programmi di screening mammografici.
- Provare a stimare la frazione evitabile di tumori alla mammella sovradiagnosticati, attraverso classificazioni più attendibili e controlli di qualità più rigorosi.

Sovradiagnosi: alcune domande

3. Qual è il bilanciamento tra riduzione della mortalità e sovradiagnosi?

I rischi della sovradiagnosi dipendono dagli effetti collaterali del trattamento e dall'impatto psicologico di essere un ammalato di cancro. Quali sono, quanto sono frequenti e quanto sono forti questi effetti collaterali?

Ridurre,, minimizzare I rischi cambierebbe il peso della sovradiagnosi. Sarebbe sensato caratterizzare le stime di 1:1, 1:2,5 casi di sovradiagnosi per morte evitata, descrivendo a quali rischi sono sottoposti i casi di sovradiagnosi e di quanto la vita sia stata prolungata per gli altri.

Sovradiagnosi: alcune domande

3. Qual è il bilanciamento tra riduzione della mortalità e sovradiagnosi?

In pratica, dato che non sarebbe possibile identificare i casi sovradiagnostici (a parte i falsi positivi dovuti agli errori diagnostici) e i sopravvissuti, grazie allo screening, tra tutte le donne sopravvissute al cancro alla mammella quali sono i criteri per definire e pesare i rischi della sovradiagnosi e i benefici per le persone sopravvissute?

Studiare i valori e le preferenze della popolazione. Rendere possibili le decisioni informate. Rispettare le decisioni degli individui.

Conclusioni

- Questi sono alcuni dei problemi di cui dovremmo essere consapevoli.
- Non siamo in grado di risolvere questi problemi.
- Se possiamo chiarire o (difficilmente) risolvere alcuni di essi dobbiamo tenere in considerazione il contesto generale delle domande senza risposta.