

XXXIII Congresso  
Associazione italiana di Epidemiologia  
Modena, 22-24 ottobre 2009

# Stima della sovradiagnosi dello screening del tumore mammario

Donella Puliti, Marco Zappa,  
Guido Miccinesi, Patrizia Falini,  
Emanuele Crocetti e Eugenio Paci

## La mammografia di screening:

.. pur essendo la tecnologia di diagnosi precoce che ha avuto lo sviluppo più virtuoso in accordo ai canoni della Evidence Based Medicine,

a partire dagli anni 2000 è stata oggetto di duri attacchi che hanno prima messo in dubbio l'efficacia nel ridurre la mortalità (Gotzsche et al, 2000)

e poi hanno messo l'accento su tutti i potenziali effetti negativi, in particolar modo sulla sovradiagnosi, sostenendo che dal bilancio dei benefici e degli effetti negativi emerge un quadro piuttosto sfavorevole allo screening (Gotzsche et al, 2009; Jorgensen and Gotzsche, 2009; Domenighetti, 2009).

## Sovradiagnosi e carcinoma della mammella

“Diagnosi di una lesione tumorale che, seppur confermata istologicamente, non sarebbe stata diagnosticata nel corso della vita del soggetto in assenza di screening”

E' la combinazione di due cause:

1. la storia naturale della neoplasia (scarsa o nessuna progressività di certe lesioni)
2. la presenza di rischi competitivi di morte (tale che il soggetto morirà per un'altra causa prima che il tumore possa comparire clinicamente)

## Ma come si stima la sovradiagnosi?

Un aumento dell'incidenza dopo l'inizio dello screening è un effetto atteso sulla base della teoria dello screening.

Deve quindi essere fatta una chiara distinzione tra:

l'eccesso di incidenza dovuto all'anticipazione diagnostica,

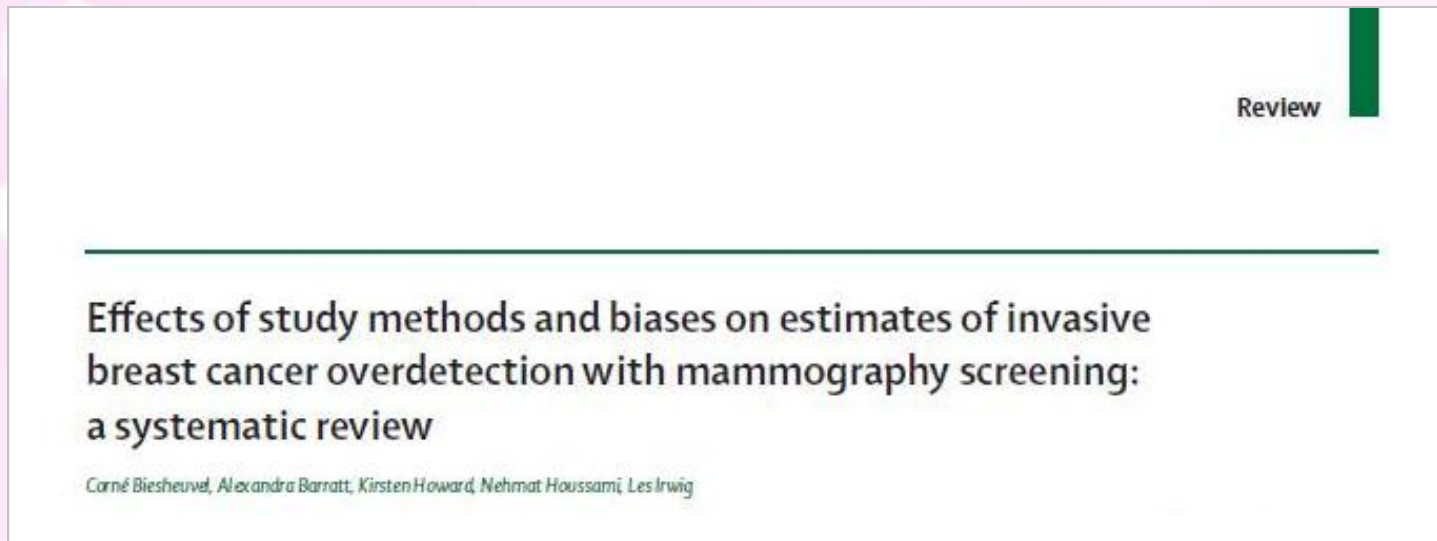
un effetto dello screening che è **necessario** perché si ottengano dei risultati

e

la possibile sovradiagnosi,

cioè la quota di tumori che non sarebbero comparsi nella vita della donna se non ci fosse stato lo screening

# METODI DI STIMA DELLA SOVRADIAGNOSI DEL K MAMMELLA

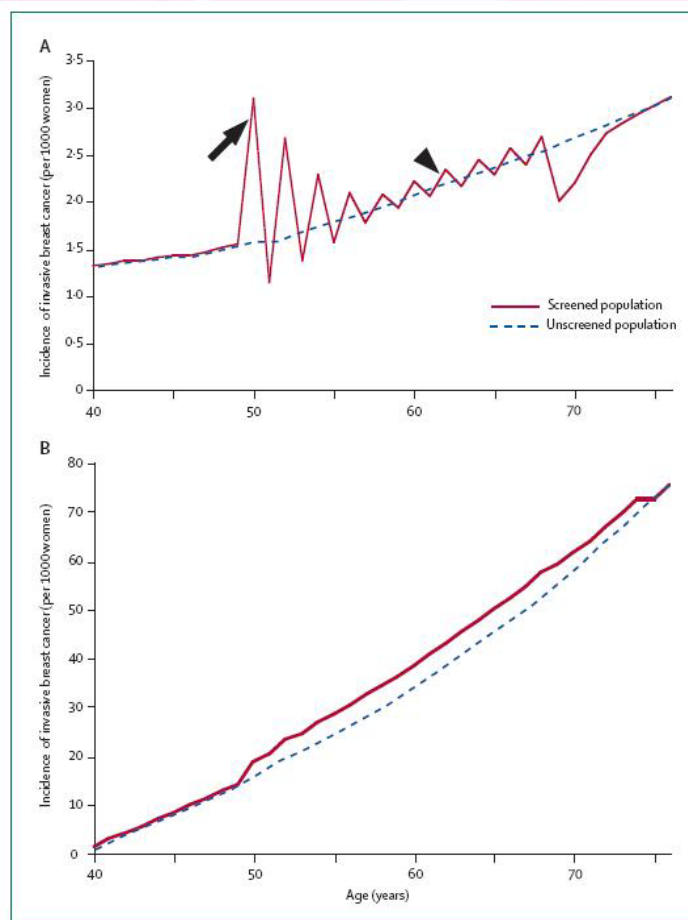


“The theoretically most robust method to estimate overdetected is the **cumulative-incidence approach** with data from a randomised controlled trial, in which there is more than several years of follow-up after screening stops, and the control group is never screened.”

“If there is little or no follow-up after the last screen, there will be lead-time bias that should be adjusted for statistical methods, otherwise the estimate of overdetected will be too high.” (**adjusted for lead-time method**)

## Figura 1.

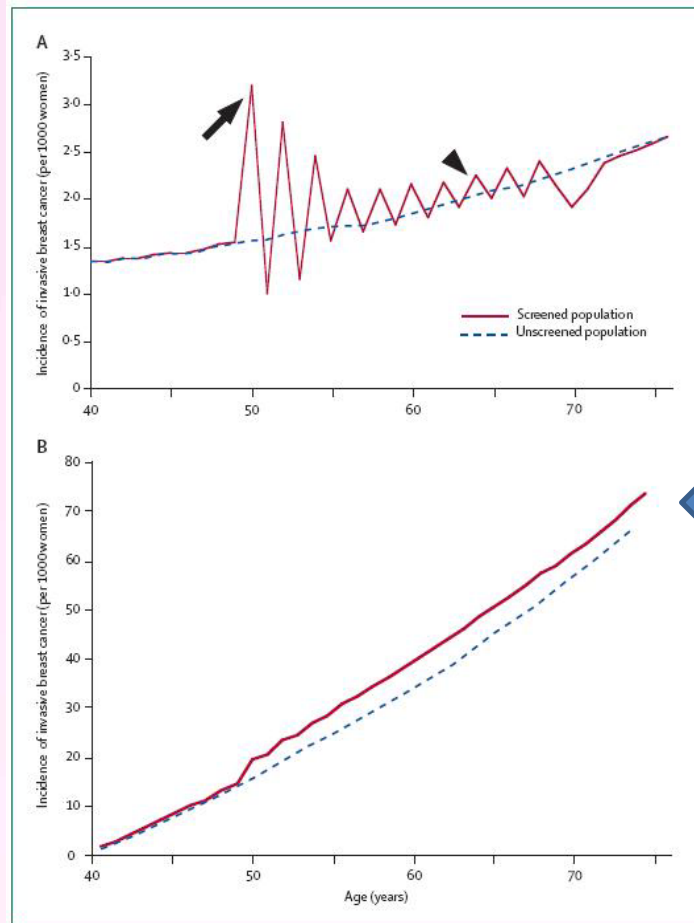
Effetto dello screening in donne tra i 50 ed i 68 anni sulla incidenza di k della mammella in assenza di sovradiagnosi.



Dopo un certo periodo di tempo dalla fine dello screening, se non c'è sovradiagnosi, l'incidenza cumulativa nel gruppo di donne screenate sarà uguale a quelle del gruppo di donne non screenate.

## Figura 2.

Effetto dello screening in donne tra i 50 ed i 68 anni sulla incidenza di k della mammella in presenza di di sovradiagnosi.



### Cumulative incidence method:

L'eccesso in termini di incidenza cumulativa che permane dopo un periodo di follow-up sufficientemente lungo dopo l'interruzione dello screening è una valida stima della sovradiagnosi.

## Applicazione del metodo dell'incidenza cumulativa alla casistica di Firenze

EJC 7214  
27 June 2009 Disk Used

ARTICLE IN PRESS


No. of Pages 6, Model 7


EUROPEAN JOURNAL OF CANCER XXX (2009) XXX-XXX

available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

 ScienceDirect

journal homepage: [www.ejconline.com](http://www.ejconline.com)

 ELSEVIER

 EJC

**An estimate of overdiagnosis 15 years after the start of mammographic screening in Florence**

*Puliti Donella, Zappa Marco, Miccinesi Guido, Falini Patrizia, Crocetti Emanuele, Paci Eugenio\**

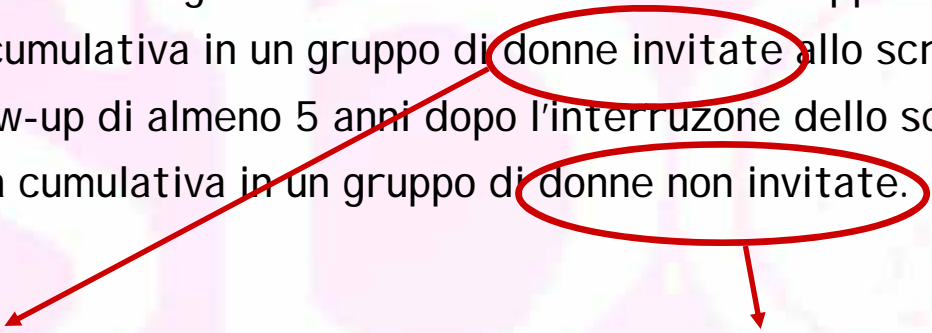
*Clinical and Descriptive Epidemiology Unit, ISPO – Cancer Prevention and Research Institute, via San Salvi 12, 50135 Florence, Italy*

**Obiettivo:** Stima della sovradiagnosi di tumore mammario nella città di Firenze dopo 15 anni dall'introduzione del programma di screening mammografico (Settembre 1990).



**Metodo:** Metodo dell'incidenza cumulativa

**Misura:** La misura di sovradiagnosi è stata calcolata come il rapporto tra l'incidenza cumulativa in un gruppo di **donne invitate** allo screening con un follow-up di almeno 5 anni dopo l'interruzione dello screening e l'incidenza cumulativa in un gruppo di **donne non invitate**.



**Gruppo invitato (osservato):**

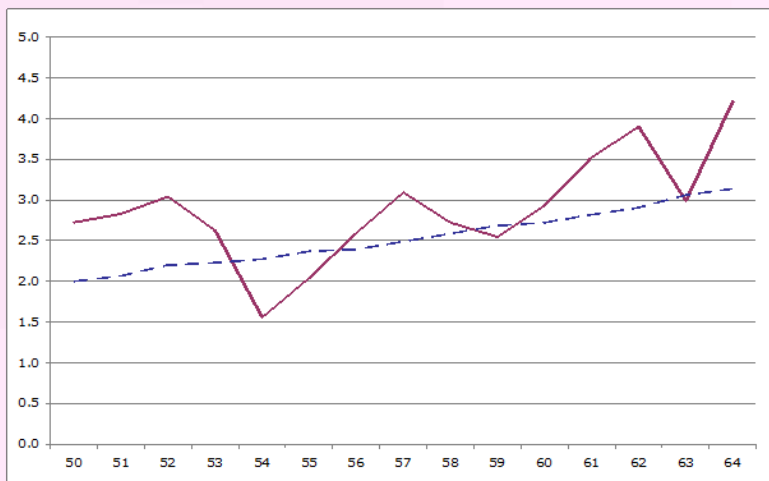
Coorte delle donne 50-69enni nell'anno di inizio screening (61.568 donne) e seguite per incidenza di tumore mammario nei 15 anni successivi.

**Gruppo non invitato (atteso):**

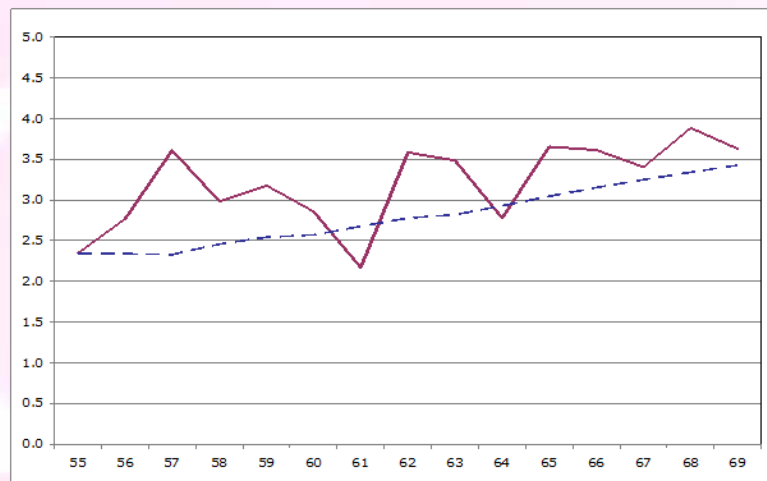
Un modello di regressione di Poisson (con l'età e l'anno di calendario) è stato adattato ai dati pre-screening di Firenze ed il trend annuale è stato forzato a 1.2% (stima pooled della casistica del progetto IMPATTO).

**FIGURA 1.** Tassi di incidenza per tumore della mammella in donne invitate (osservato) e non invitate (atteso) per età nell'anno di inizio screening.

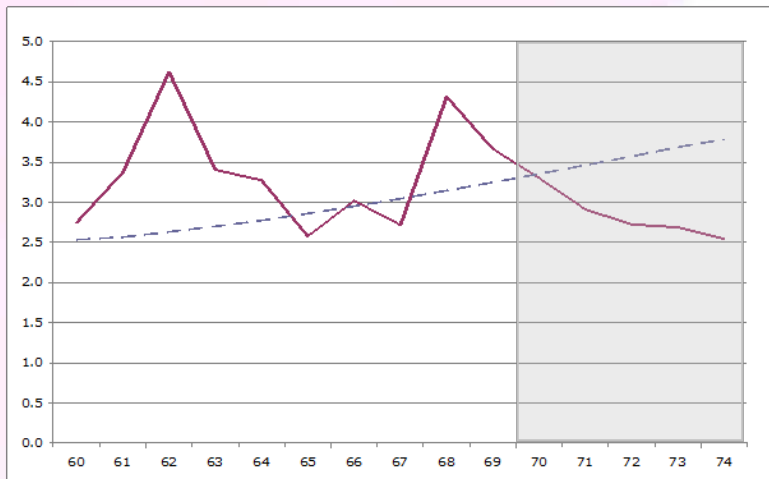
a) 50-54 years



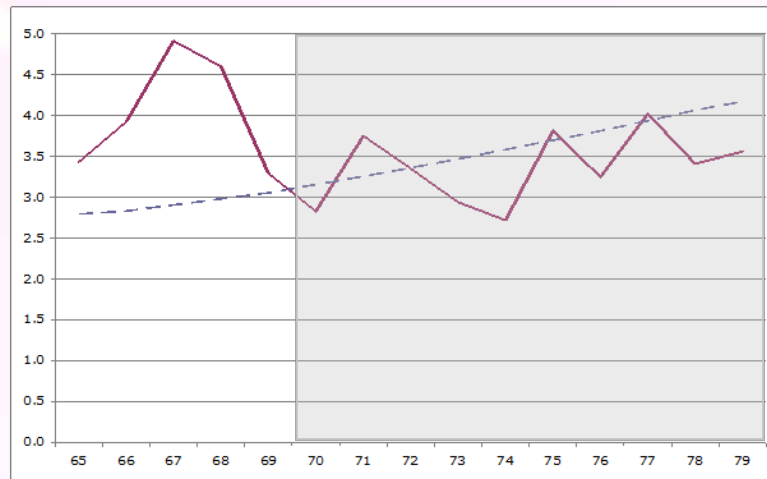
b) 55-59 years



c) 60-64 years

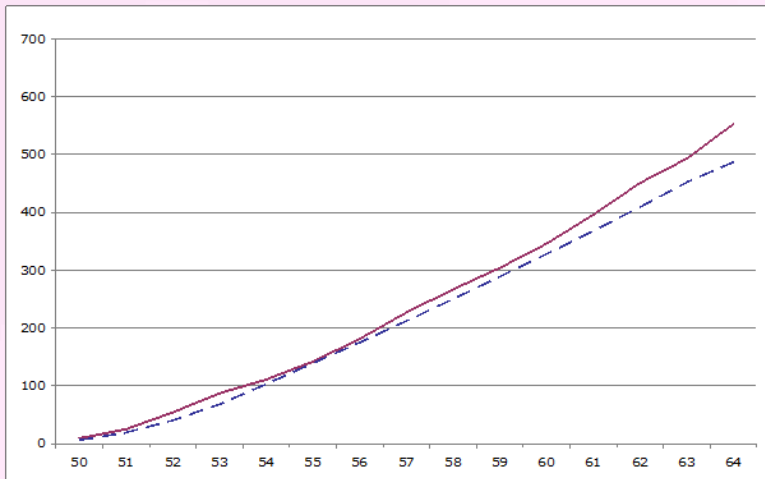


d) 65-69 years

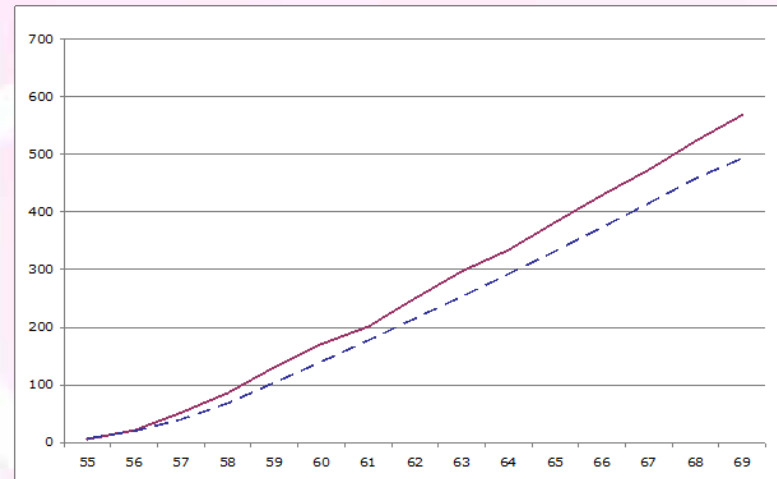


**FIGURE 2.** Numero cumulativo di casi di tumore della mammella in donne invitate (osservato) e non invitate (atteso) per età nell'anno di inizio screening.

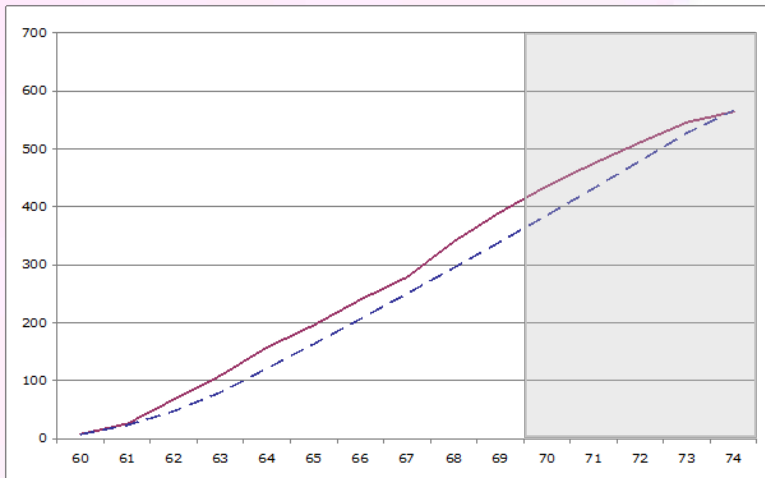
a) 50-54 years



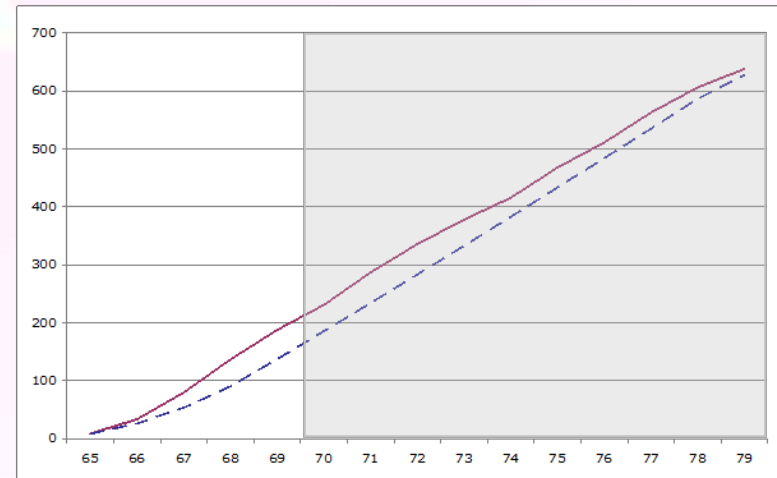
b) 55-59 years



c) 60-64 years



d) 65-69 years



## TABELLA 1.

Eccesso di incidenza e stima di sovradiagnosi per coorte di nascita.

Età nell'anno di inizio screening	Anni di attività di screening	Eccesso di incidenza nell'ultimo anno di screening	Anni dopo l'interruzione dello screening	Estimate of overdiagnosis (95%CI)
50-54	15	1.14 (1.04 to 1.23)	0	n.e.
55-59	15	1.15 (1.06 to 1.25)	0	n.e.
60-64	10	1.15 (1.04 to 1.27)	5	1.00 (0.92 to 1.08)
65-69	5	1.36 (1.17 to 1.57)	10	1.02 (0.94 to 1.10)

1.01 (0.95 - 1.07)

per carcinomi in situ ed invasivi

## Analisi di sensibilità

Per tenere in considerazione le fluttuazioni casuali nella stima del trend è stata effettuata un'analisi di sensibilità assumendo lo scenario più estremo (ed anche più improbabile): l'assenza di qualsiasi trend temporale.

In questo caso, la stima di sovradiagnosi per le donne 60-69enni nell'anno di inizio screening sale a **1.13 (1.07 - 1.19)**.

## 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.

## LE STIME DI LETTERATURA

- La misura della sovradiagnosi del tumore mammario ha dato luogo a stime molto diverse tra loro, in gran parte dovute alle differenti metodologie utilizzate.
- Dai nostri dati emerge una stima di sovradiagnosi (1-13%) che è **dentro al range delle stime ottenute dagli unici tre trial randomizzati in cui è stato applicato il metodo dell'incidenza cumulativa** secondo tutti i criteri proposti dalla review di Lancet Oncology (follow-up sufficiente dopo la fine dello screening e gruppo di controllo non screenato).

<b>Autori</b>	<b>Metodo</b>	<b>Dati</b>	<b>Stima di sovradiagnosi</b>
Zackrisson, 2006	Cumulative incidence method	Malmo Trial	10%
Moss, 2005	Cumulative incidence method	Canadian trial I	11%
Moss, 2005	Cumulative incidence method	Canadian trial II	14%

## CONCLUSIONI

- La sovradiagnosi nel programma di screening fiorentino può essere stimata solo per le donne che hanno un'età compresa tra i 60 ed i 69 anni nell'anno di attivazione del programma (e che quindi hanno fatto screening per un periodo di tempo compreso tra 1 e 10 anni).
- Sebbene la stima di sovradiagnosi è molto sensibile alle stime del trend pre-screening, i nostri dati mostrano che a 15 anni dall'introduzione del programma di screening mammografico, la sovradiagnosi è probabilmente vicino a zero e quasi sicuramente inferiore al 13% in questa fascia di età.
- Il bilancio dei benefici e dei danni supporta fortemente l'idea di continuare i programmi di screening mammografico.