

Convegno Nazionale Osservatorio Nazionale Screening Verona 14-15 Dicembre 2010

Eugenio Paci

Epidemiologia Clinica e Descrittiva

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 screening. Inoltre 5 donne saranno falsamente rassicurate dallo 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).

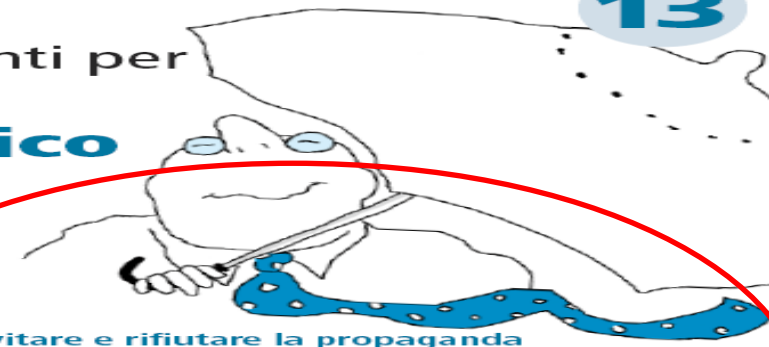
5 Evitare e rifiutare la propaganda

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 ?

Scenario and Contents of the balance sheet

	Welch, NEJM 2010	Welch, JNCI 2010	Duffy, J Med Screen 2010	Gotzsche, BMJ 2009	Florence, <i>in progress</i>
Scenario	2500 50-year-old women screened every year for 10 years	1000 50-year-old women screened every year for 10 years	1000 50-years-old women screened every two years for 20 years	2000 50-years-old women screened every two years for 10 years	1000 50-year-old women screened every two years for 20 years and followed until 79 years old
Contents of benefits and harms	Benefit: Reduction in mortality Harm: 1. Overdiagnosis 2. False positive	Benefit: a) Reduction in mortality Harm: b1) Overdiagnosis b2) The useless advance knowledge of BC b3) False positive	Benefit: Reduction in mortality Harm: Overdiagnosis	Benefit: Reduction in mortality Harm: 1. Overdiagnosis 2. False positive	Benefit: Reduction in mortality Harm: 1. Overdiagnosis 2. False positive
Measures of benefits and harms	Absolute number of: a) lives saved b) healthy women experienced an harm (cancer diagnosis, false alarm)	Absolute number of: a) lives saved b) healthy women experienced an harm (cancer diagnosis, poorer quality of life, false alarm)	Absolute number of: a) lives saved b) healthy women experienced an harm (cancer diagnosis)	Absolute number of: a) lives saved b) healthy women experienced an harm (cancer diagnosis, false alarm)	Absolute number of: a) lives saved b) healthy women experienced an harm (cancer diagnosis, false alarm)
TRADE-OFF: N° overdiagnosed cases for every life saved	5-15	2-10	0.4-0.5	10	0.75

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.**

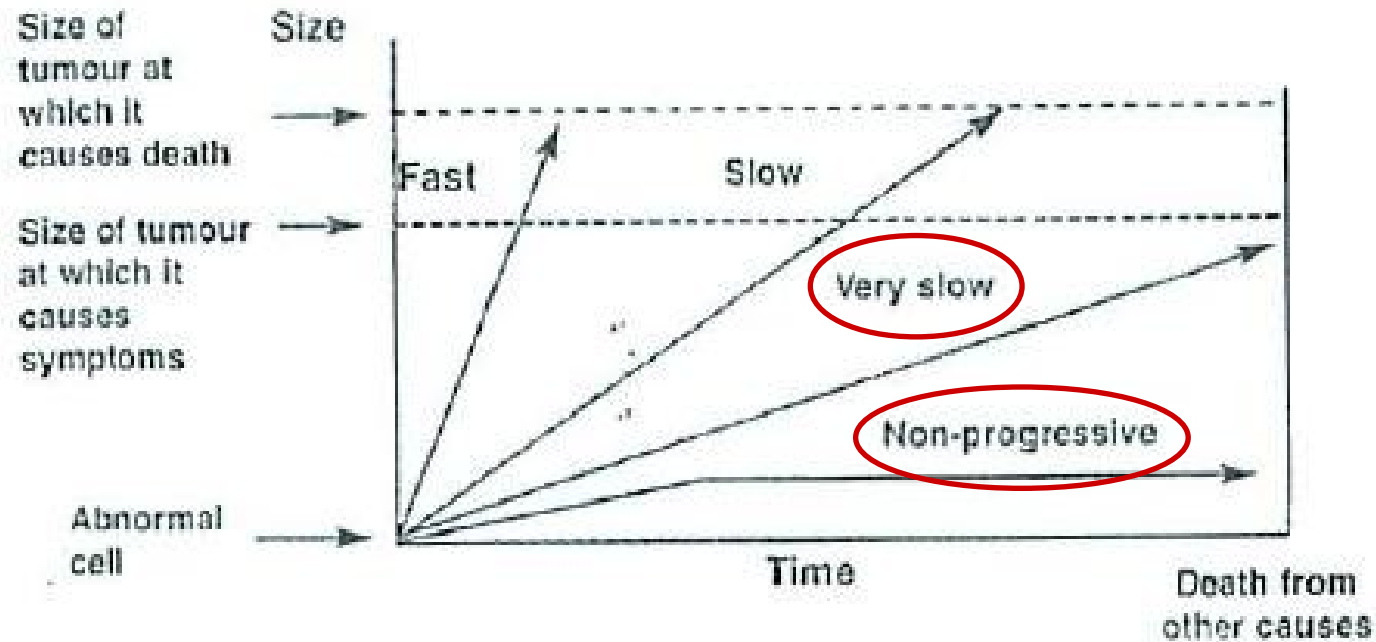
Sovradiagnosi e tumore della mammella

“

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)



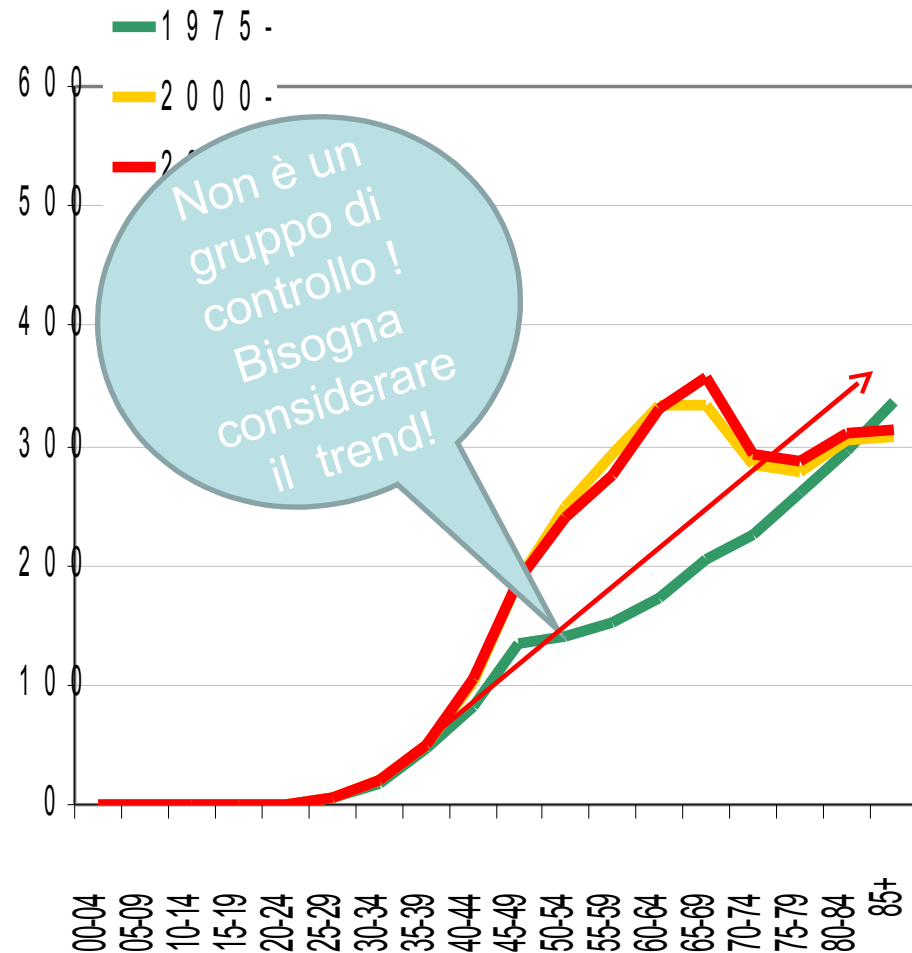
The diagnosis of these cancers (very slow and non-progressive), that Morrison (1975) have called "pseudodisease", is overdiagnosis.

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 in
NORDCAN-Nordic countries

- 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



Estimates of overdiagnosis with cumulative-incidence method

Study	Type of study	Country	Age at entry	N° invitations	Years of follow-up*	Estimate of overdiagnosis
Miller, 2002	Canadian trial I	Canada	40-49	5 annual	5	14%
Miller, 2002	Canadian trial II	Canada	50-59	5 annual	5	11%
Zackrisson, 2006	Malmo trial	Sweden	55-69	7 biennial	15	10%
Puliti, 2009	Observational	Italy	60-69	3 biennial	7	1-13%

(*) Years of follow-up after screening ends

Notes:

Measure = BC cases among Invited / BC cases among Not-invited

All estimates are referred to all breast cancers (invasive and insitu)

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%

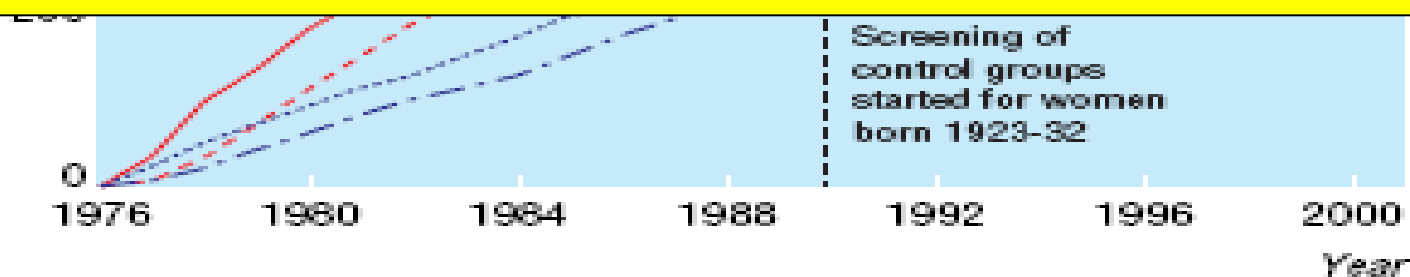


Fig 2 Cumulative number of all breast cancer cases (in situ and invasive) per year and group for total follow-up of women born during 1908-22 (unscreened control group) and 1923-32 (controls groups invited to screening from 1990 onwards)

Estimates with statistical methods to adjust for lead-time

- Incidence shifted (forward or backward?) to take into account the lead time

Authors	Country	Expected incidence	Observed incidence	Lead time	Estimate of overdiagnosis
Paci, 2004	Italy	pre-screening incidence	corrected for lead time	Exponential distribution	5%
Paci, 2006	Italy	expected incidence (annual trend)	corrected for lead time	Exponential distribution	5%
Morrell, 2009	Australia	expected corrected for lead time	screening incidence	Average	30-42%

Authors	Country	Expected incidence	Observed incidence	Lead time	Excess risk adj for lead time
Jonsson, 2005	Sweden	expected incidence (annual trend)	corrected for lead time	Average x % screen-detected	21-54%

Estimates with statistical methods to adjust for lead-time

- Compensatory drop in incidence above the age limits for screening, microsimulations, fitting multistate models to the screening data, etc..

Authors	Study design	Country	Method	Estimate of overdiagnosis
Zahl, 2004	Observational study	Norway, Sweden	compensatory drop	33%
de Koning, 2005	Microsimulation model	The Netherland	modelling	3%
Duffy, 2005	Two County and Gothenburg trial	Sweden	multistate modelling	2%
Olsen, 2006	Observational study	Denmark	multistate modelling	5%
Jorgensen, 2009	Observational study	5 countries	compensatory drop	52%
Jorgensen, 2009	Observational study	Denmark	compensatory drop	33%
Duffy, 2010	Observational study	UK	compensatory drop	4%
Duffy, 2010	Two County trial	Sweden	modelling	9%

1) The cohort of women 50-69 years old at the beginning of service screening

EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 45 (2009) 3166–3171



ELSEVIER

available at www.sciencedirect.com



journal homepage: www.ejconline.com



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

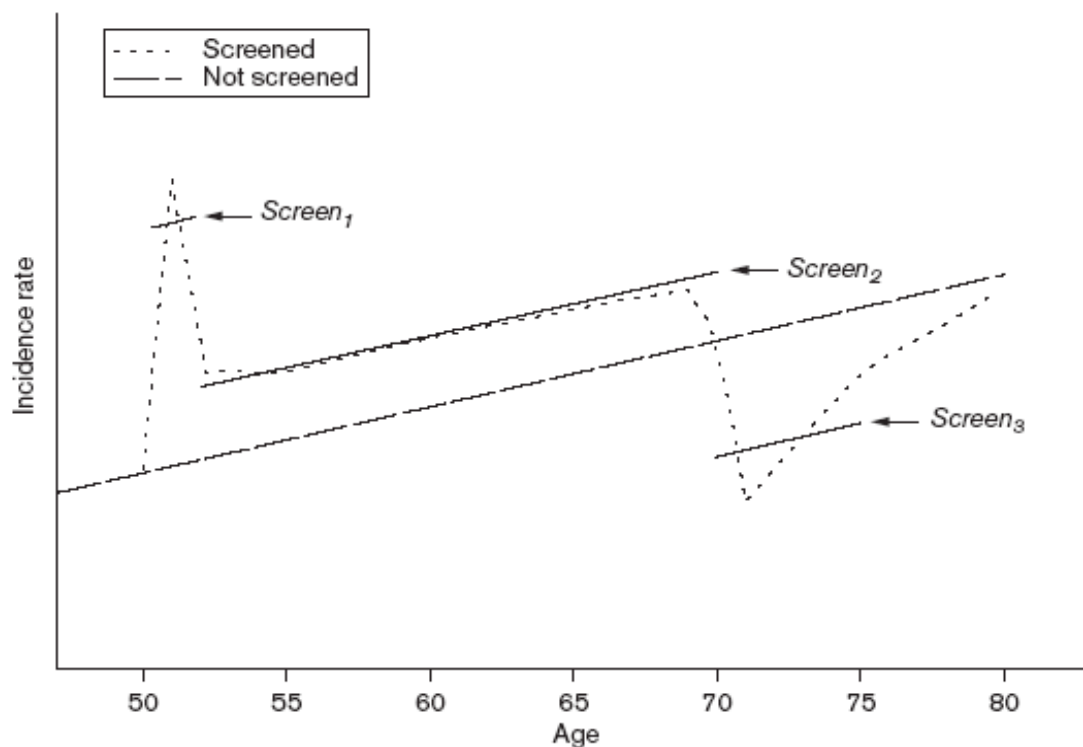
Objective: To evaluate the degree of overdiagnosis of breast cancer 15 years after the introduction of mammographic service screening in Florence in the year 1991.

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.

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.

Problemi principali

- **Quantificazione della sovradiagnosi (in parte è inevitabile per caratteristiche proprie di una iniziativa di anticipazione diagnostica)**
- **Valutazione del suo impatto in rapporto al conseguente sovratrattamento**
- **Valutazione di cost/ effectiveness**
- **Implicazione per le decisioni informate**

