

# Quale guadagno in aspettativa di vita con gli screening oncologici ?

Marco Zappa



# Conflitti di interesse

- Nessun conflitto economico da dichiarare
- Ho lavorato per molti anni nella valutazione e nella implementazione dei programmi di screening oncologici

# Come e su che cosa si valutano gli effetti degli screening oncologici ?

- attraverso Trial Randomizzati RCT (analysis intention to treat) (talvolta anche utilizzando studi osservazionali).
- Riduzione mortalità (a volte anche incidenza ) causa specifica

## Analysis intention to treat

Nei RCT si confronta la mortalità specifica fra gli **invitati** e i **non invitati** non fra screenati e non screenati (che invece possono essere confrontati con l'approccio osservazionale)

- a) Solo parte degli invitati partecipano (limitata compliance)
  - b) Parte dei non invitati eseguono il test per proprio conto (contaminazione)
- Sicuramente effetto sottostimato

## Breast cancer mortality

	Risk of bias	Inconsistency	Imprecision	Indirectness	Relative effect (95% CI)
s in 3) e ening s over rs	No serious concerns	No serious concerns	No serious concerns	Serious concerns*	0.79 (0.68–0.90)
vational s e)	No serious concerns	No serious concerns	No serious concerns	No serious concerns	0.62 (0.56–0.69)**

WHO POSITION PAPER ON MAMMOGRAPHY SCREENING

Studies had short follow-up (11 years), low participation rate and practice has probably significantly changed to warrant rating down for indirectness.

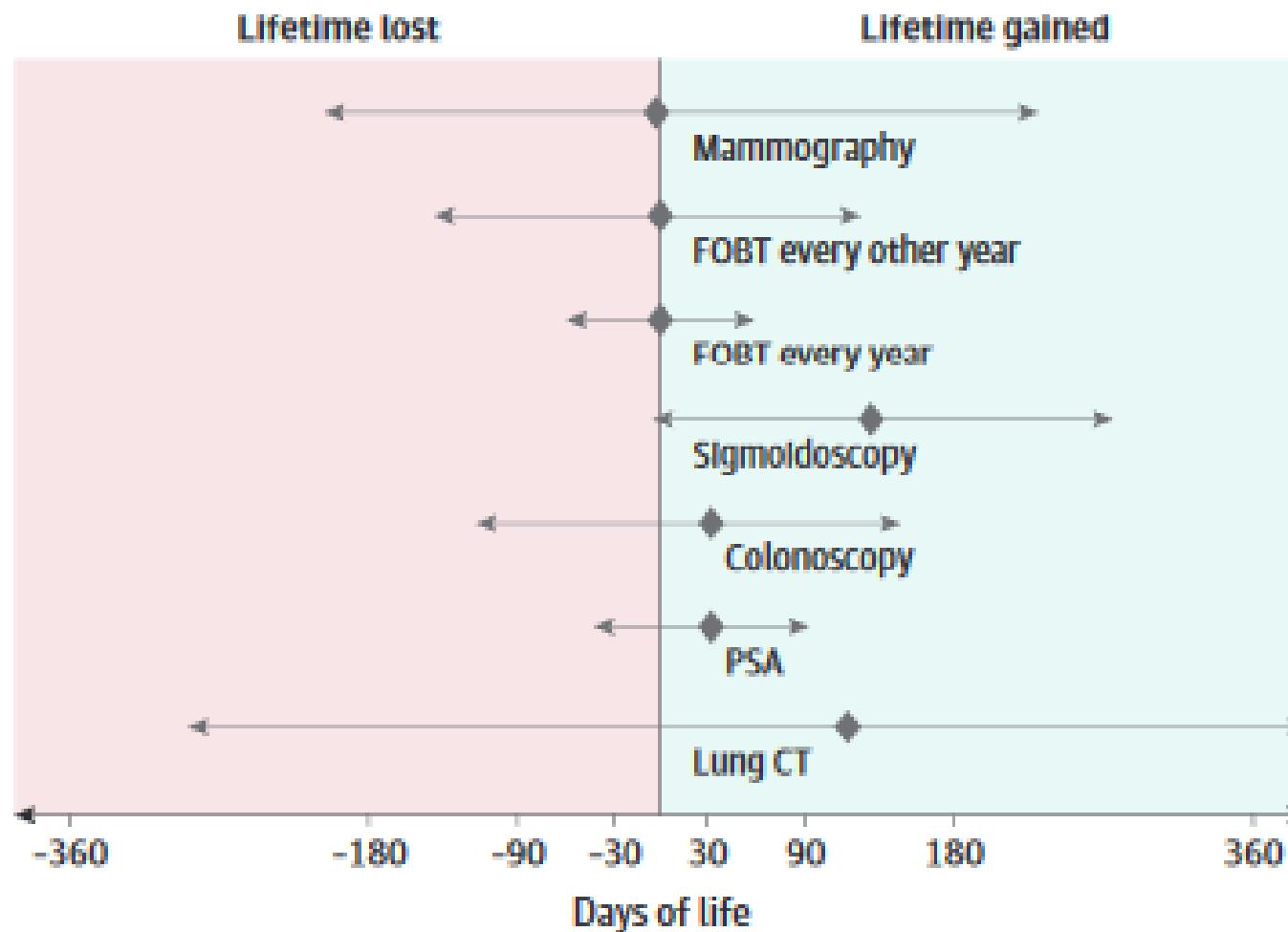
Data are from incidence-based studies in women actually screened. (19) The effect in women invited to screening is 0.75 (0.69–0.81).

JAMA Internal Medicine | **Original Investigation**

# Estimated Lifetime Gained With Cancer Screening Tests A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials

Michael Bretthauer, MD, PhD; Paulina Wieszczy, MSc, PhD; Magnus Løberg, MD, PhD;  
Michał F. Kamiński, MD, PhD; Tarjei Fiskergård Werner, MSc; Lise M. Helsingør, MD, PhD; Yuichi Mori, MD, PhD;  
Øyvind Holme, MD, PhD; Hans-Olov Adami, MD, PhD; Mette Kalager, MD, PhD

**Figure 2. Lifetime Gained With Commonly Used Cancer Screening Tests**



The diamonds indicate point estimates of life days gained or lost for each screening test. Left and right arrows indicate 95% CIs. CT indicates computed tomography; FOBT, fecal occult blood testing; and PSA, prostate-specific antigen.

**Table 1. Randomized Clinical Trials Included In Main**

Source <sup>a</sup>	Follow-up time, mean, y
<b>Colonoscopy</b>	
Bretthauer et al. <sup>9</sup> 2022	10.0
<b>Sigmoidoscopy</b>	
Atkin et al. <sup>10</sup> 2017	17.1
Miller et al. <sup>11</sup> 2019	15.8
Segnan et al. <sup>12</sup> 2011	11.4
Holme et al. <sup>13</sup> 2018	14.8
Juul et al. <sup>14b</sup> 2022	15.0
<b>Biennial FOBT</b>	
Mandel et al. <sup>15</sup> 1999	18.0
Scholefield et al. <sup>16</sup> 2012	19.5
Jøgensen et al. <sup>17</sup> 2002	13.0
Lindholm et al. <sup>18</sup> 2008	15.5
<b>Annual FOBT</b>	
Mandel et al. <sup>15</sup> 1999	18.0
<b>PSA testing</b>	
Martin et al. <sup>19</sup> 2018	10.0
Schröder et al. <sup>20</sup> 2014	13.0
Lundgren et al. <sup>21</sup> 2018	20.0
Andriole et al. <sup>22</sup> 2012	10.0-13.0 <sup>c</sup>
<b>Lung CT<sup>d</sup></b>	
de Koning et al. <sup>23</sup> 2020	10.0
Wille et al. <sup>24</sup> 2016	10.0
Paci et al. <sup>25</sup> 2017	9.3
<b>Mammography</b>	
Miller et al. <sup>26</sup> 2014	21.9
Tabar et al. <sup>27</sup> 1989	9.0
Tabar et al. <sup>27</sup> 1989	9.0

...measures based on all-cause mortality including lifetime gained with screening in most cases lead to apparently limited or even trivial results because potentially important gains in a few individuals (i.e. cancer-specific deaths prevented with screening) are averaged for all screened (i.e. lifetime gained is calculated for the whole screened cohort).



About cancer screenings and saving lives: measuring the effects of cancer screening programs through meta-analyses -A comment to the meta-analysis "Estimated Lifetime Gained With Cancer Screening Tests" Bretthauer et al. (2023)

Fabrizio Stracci<sup>1</sup>, Domenico Martinelli<sup>2\*</sup>, Maria F. Anedda<sup>3</sup>, Marta Caminiti<sup>4</sup>, William Mantovani<sup>5</sup>, Valentina Pettinicchio<sup>6</sup>, Alessandra Sinopoli<sup>7</sup>, Francesco Vitale<sup>8</sup>, Roberta Siliquini<sup>9</sup>, Walter Mazzucco<sup>8</sup>

# Le ragioni della mortalità totale e degli anni di vita guadagnati

# I vantaggi della valutazione basandosi sulla mortalità per tutte le cause

La mortalità per tutte le cause include le morti dovute al trattamento del tumore e non è soggetta agli eventuali bias nell'attribuzione delle cause di morte

- 1) La codifica della causa di morte potrebbe essere influenzata dal fatto che il tumore è stato individuato allo screening :
  - Slippery (scivoloso ) bias
  - Sticky (pregiudizio, appiccicoso) bias
- 2) Se lo screening provoca sovradiagnosi e sovratrattamento abbiamo più gente diagnosticata e trattata nel gruppo in studio. Gli effetti collaterali del trattamento in termini di mortalità potrebbero non essere considerati nella mortalità causa specifica

# Sono rischi reali ? Si possono controllare questi bias ?

- Sono rischi potenziali , i bias non è detto che giochino a favore dello screening
- Si possono controllare almeno in parte
  - ➔ Comitato indipendente per la revisione delle cause di morte
  - ➔ Le morti dovute al trattamento devono essere attribuite alla causa specifica

# Il problema della sovradiagnosi e del sovratrattamento è molto serio.

- Separare sovradiagnosi dal sovratrattamento (sorveglianza attiva screening prostatico)
- Limitare sovradiagnosi (trage con MRI-mp nello screening prostatico, valutazione velocità di crescita ,ripetizione esame nel tempo nello screening polmonare etc..)

## Problemi dei tempi di valutazione

Gli autori hanno adottato un follow up da 10 a 15 anni per valutare la mortalità per tutte le cause per tutti i programmi di screening .

In realtà per valutare la mortalità per tutte le cause occorre un follow up più lungo di 16 aa (Heijnsdijk et al. Cancer Med 2019)

A meta-analysis of the Swedish breast cancer trials (247 010 participants) showed a borderline nonsignificant effect on all-cause mortality (RR 0.98; 95%CI:0.96-1.00)

Median follow up 15.8 yrs (5-20)

Nystrom L, Andersson I, Bjurstrom N, Frisell J, Nordenskjold B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. Lancet 2002;359(9310):909-919.

# Limite di potenza dei trials per misurare la mortalità totale non superabile nella realtà

Dimensionati per evidenziare un effetto sulla mortalità specifica  
Solo una piccola percentuale di soggetti morirà per il tumore oggetto di screening, per cui la potenza per evidenziare una differenza di mortalità generale è bassa

→ I tumori più frequenti causano meno del 5% dei decessi totali. Una riduzione del 20% della mortalità specifica si traduce in una riduzione dello 1% di quella generale. In alcune fasce di età può raggiungere 1.8%.

Servirebbe quindi campione estremamente ampio per mettere in evidenza una differenza in mortalità per tutte le cause **del 2%** (screening mammografico più di 600.000 donne seguite per 15 aa.  
Stang2018)

# Conclusione 1

- La valutazione attraverso la mortalità per tutte le cause viene proposta per superare eventuali bias nell'attribuzione delle cause di morte e nella inclusione delle morti dovute al trattamento
- Una valutazione indipendente delle cause di morte può limitare questi potenziali bias.
- Ci sono problemi nella selezione degli studi e nella lunghezza del follow up a disposizione
- Praticamente è impossibile condurre RCT di una tale ampiezza per avere la potenza sufficiente per mettere in evidenza come significativi i valori attesi di differenza delle cause di morte (-del 2%)

# Programmi di screening raccomandati dalla Comunità Europea \*

- Screening Mammografico
- Screening Cervicale
- Screening Colorettale
- Screening per il tumore della prostata con PSA (+ triage con Risonanza Magnetica) e sorveglianza attiva
- Screening per il tumore del Polmone con TAC spirale a basse dosi

\* *Improving cancer Screening in the European Union .  
SAPEA Evidence Review Report N. 10 2019*

# Modello di Microsimulazione (MISCAN) dell'Erasmus University Rotterdam

- Simula storie di vita con e senza screening
- Assume che non vi siano bias nell'attribuzione delle cause di morte
- Assume che gli effetti positivi o negativi siano a carico della popolazione che si sottopone al test
- Assume che vi sia sovradiagnosi e sovratrattamento
- Permette sulla base delle assunzioni di stimare i numeri di anni di vita guadagnati per ogni morte evitata (o posticipata ) dallo screening

Numero di morti attesi senza screening, stima della riduzione della mortalità specifica screenati VS non screenati, numero di morti prevenute , anni medi di vita guadagnati per ogni morte prevenuta ottenibili da 5 protocolli di screening sulla popolazione Olandese. (De Koning H. )

	COLON FIT	POLMONE TAC SPIRALE	MAMMELLA RX	PROSTATA PSA	CERVICE HPV
A'	55-75	55-80	50-75	50-64	30-60
Intervallo	2	1		3	5-10
Morti attesi senza screening	6200	10000	2100	2750	450
Riduzione attesa mortalità partecipanti VS non partecipanti	30%	15%M) 30%(F)	40%	27,5%	50%
Numero di morti prevenute	2070	1600-2600	1000	650	225
Anni di vita media guadagnati per	11	11	16	10	22

# Grazie per l'attenzione

- zappamarco@hotmail.com