

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

La sorveglianza epidemiologica dello screening dei tumori della
mammella nella Regione Emilia Romagna

Seminario di studio

Bologna 7 Aprile 2014

**Benefici e danni nell'ambito dello screening
alla luce delle controversie in corso:
che ricadute sulla comunicazione**

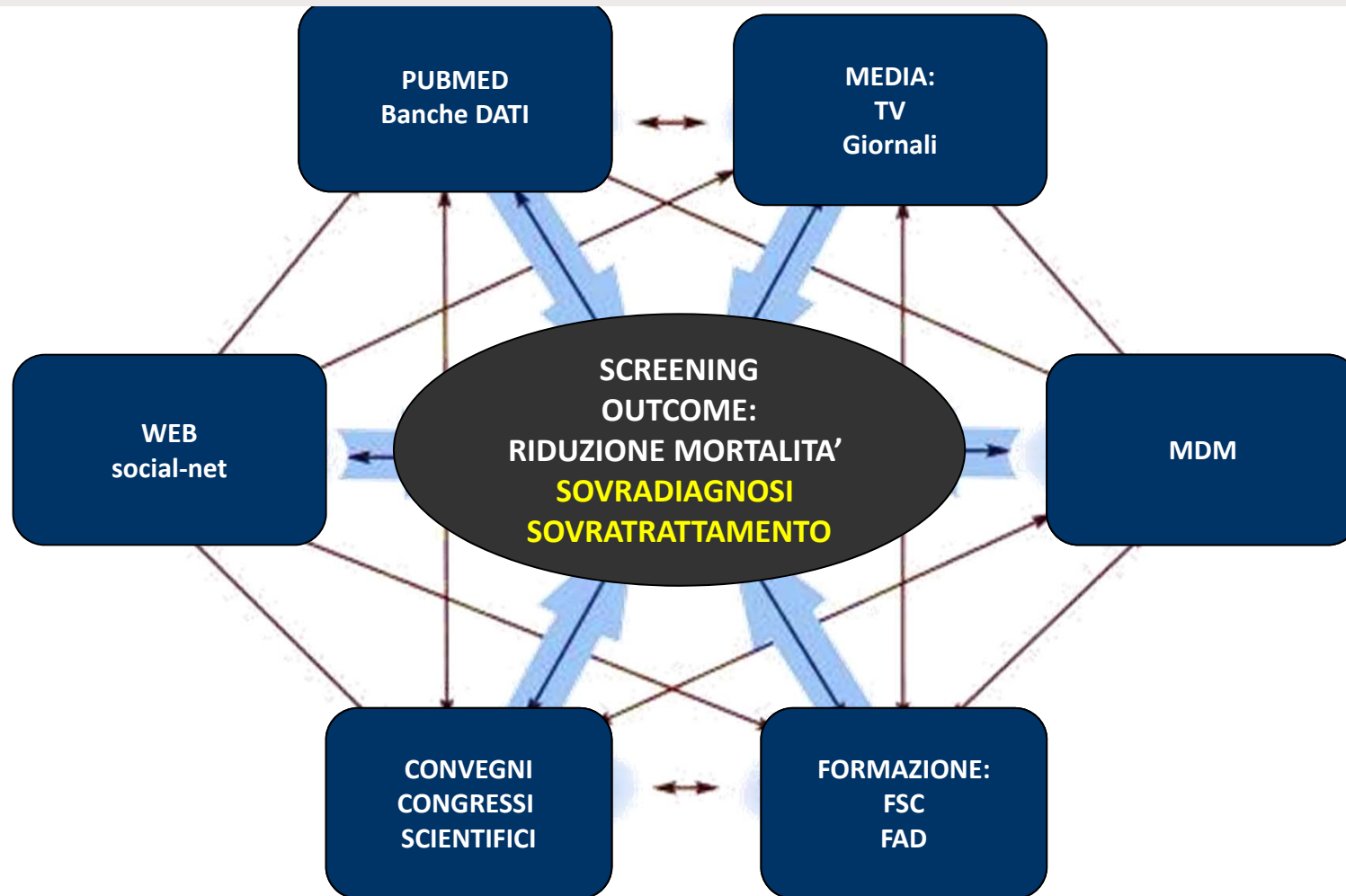
Donatella Santini

Anatomia Patologica

Azienda Ospedaliera Universitaria S. Orsola-Malpighi

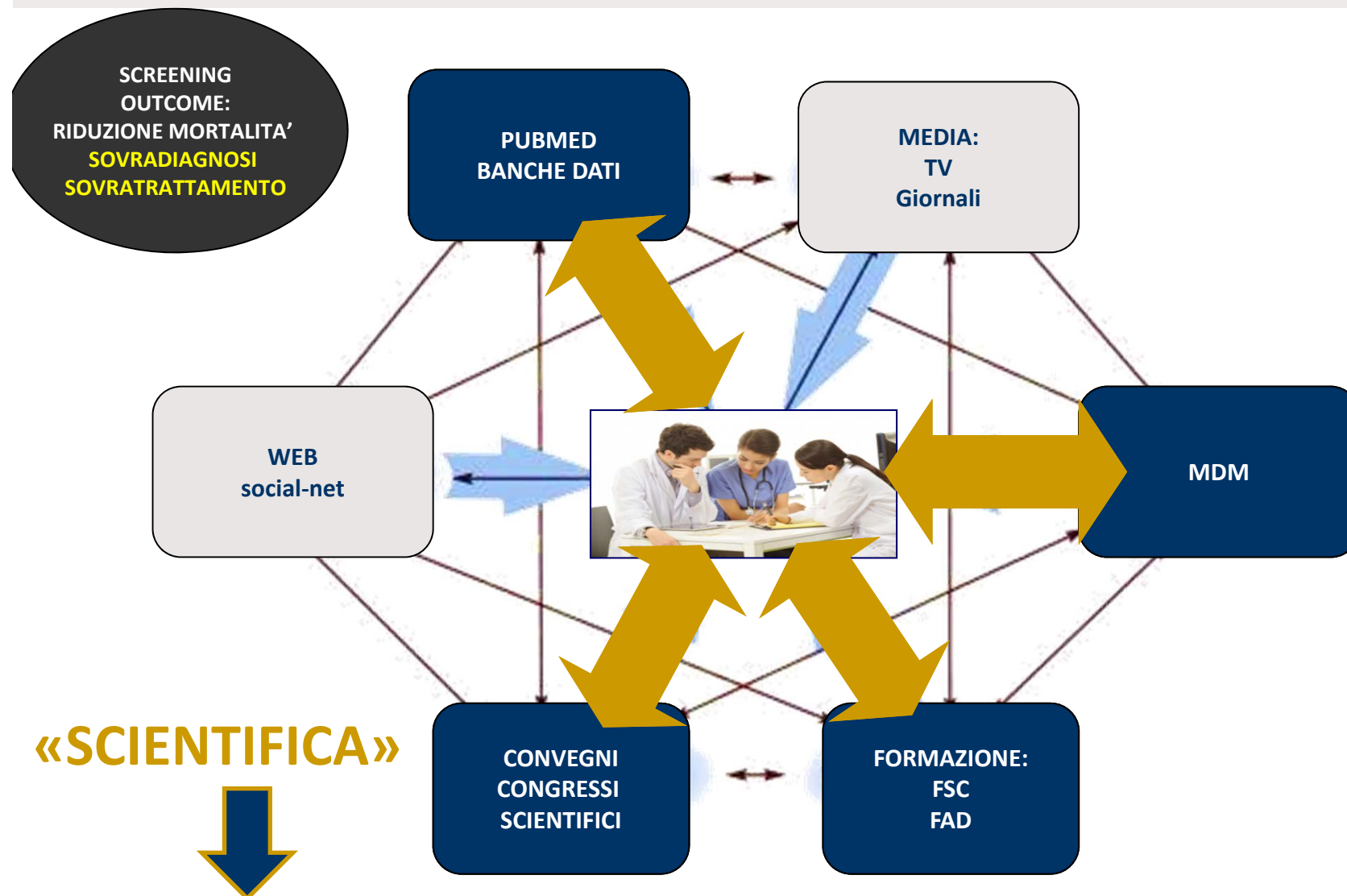
Bologna

Panorama della COMUNICAZIONE che cambia
«SCIENTIFICA» vs social media, wiki, e altri canali di comunicazione
multidirezionale.



Panorama della comunicazione che cambia

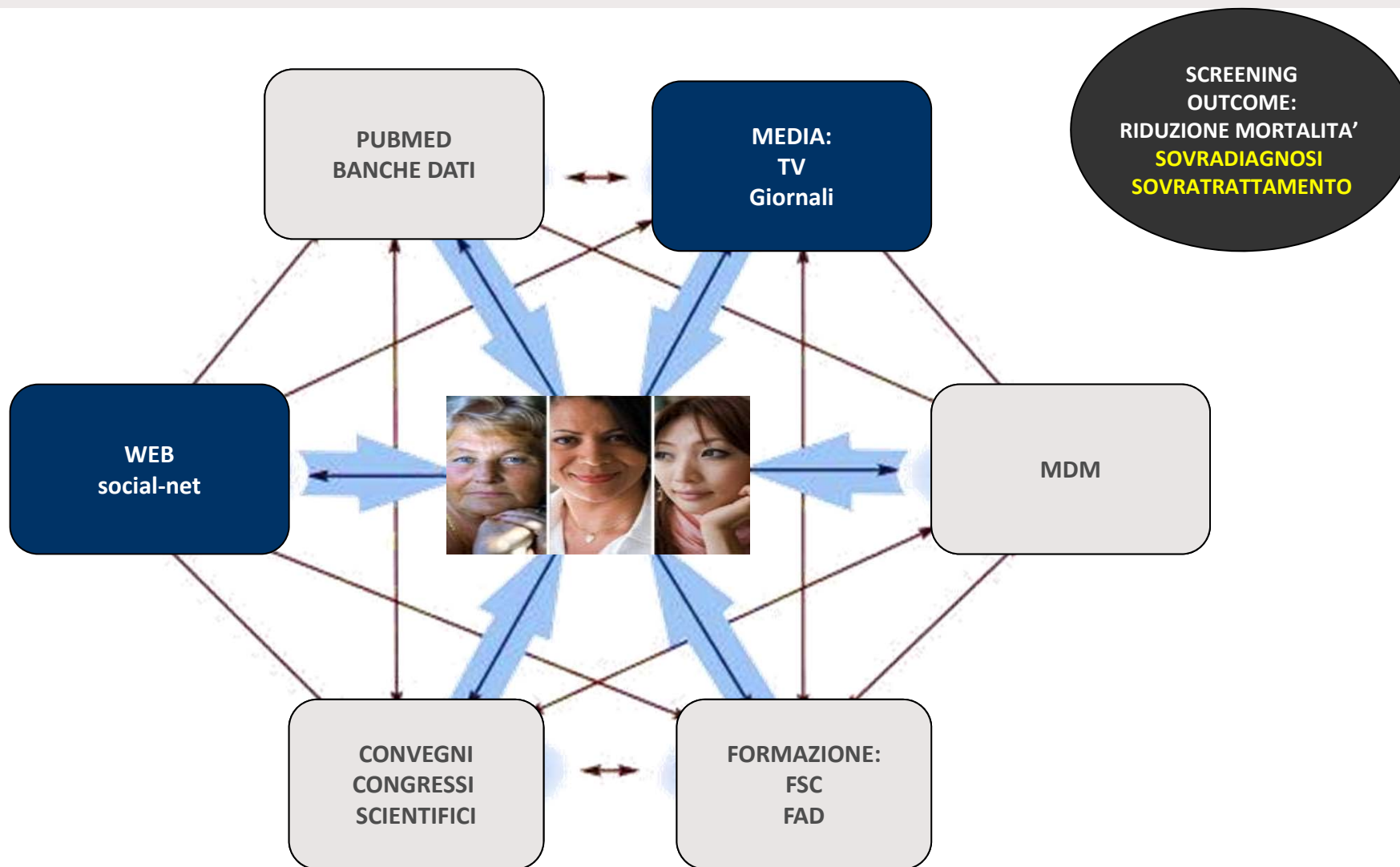
«SCIENTIFICA» vs social media, wiki, tablet e altri canali di comunicazione multidirezionale.



- ▶▶ Medici...(specialisti, specializzandi, studenti medicina.....)
- ▶▶ Tecnici Rx Lab...operatori sanitari
- ▶▶ Partecipanti programmi screening...operatori sanitari

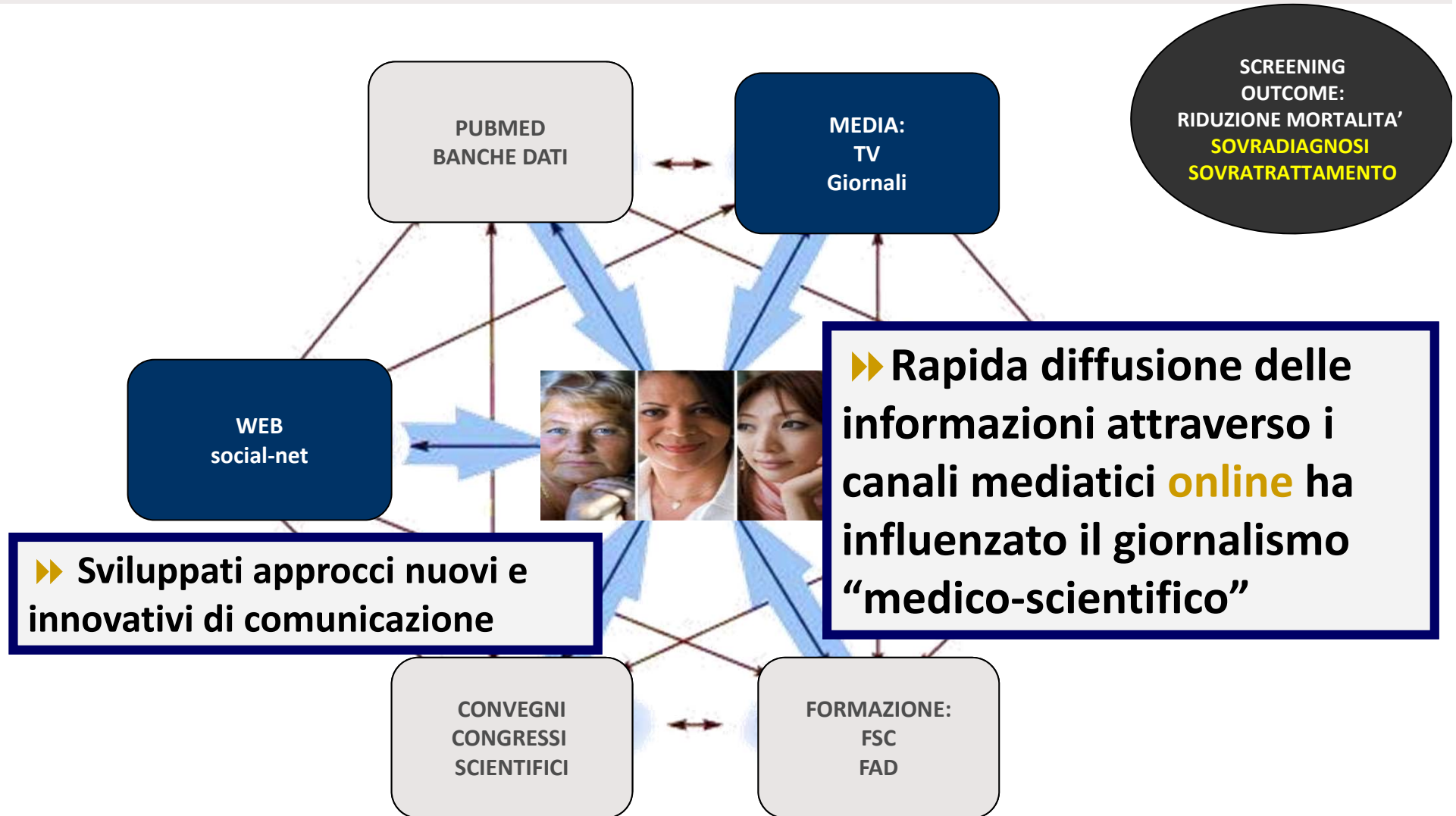
Panorama della comunicazione che cambia

«SCIENTIFICA» vs social media, wiki, tablet e altri canali di comunicazione multidirezionale.



Panorama della comunicazione che cambia

«SCIENTIFICA» vs social media, wiki, tablet e altri canali di comunicazione multidirezionale.



Panorama della comunicazione che cambia

«SCIENTIFICA» vs social media, wiki, tablet e altri canali di comunicazione multidirezionale.



- ▶▶ Modelli di promozione della salute tradizionali sono sempre più in discussione
- ▶▶ Necessità sviluppare approcci nuovi e innovativi di comunicazione

**Benefici e danni nell'ambito dello screening alla luce delle controversie in corso:
che ricadute sulla comunicazione.**

DOVE IL PROBLEMA.....

SCREENING
OUTCOME:
RIDUZIONE MORTALITA'
SOVRADIAGNOSI
SOVRATRATTAMENTO

Controversie possono creare divisioni e molteplici punti di vista

🏆 Scelte giuste abbastanza impegnative quando ci sono prove certe.....

Se le **evidenze e le **prove** sono carenti?**

😞 Scelte difficili

😞 R costo umano/sanitario quando-quanto: insufficiente o eccessivo

Panorama della comunicazione che cambia

«SCIENTIFICA» vs social media, wiki, tablet e altri canali di comunicazione multidirezionale.



**Benefici e danni nell'ambito dello screening alla luce delle controversie in corso:
che ricadute sulla comunicazione.**



MEDIA:
TV
Giornali
WEB



DIBATTITO

**Benefici e danni nell'ambito dello screening alla luce delle controversie in corso:
che ricadute sulla comunicazione.**



**Benefici e danni nell'ambito dello screening alla luce delle controversie in corso:
che ricadute sulla comunicazione.**

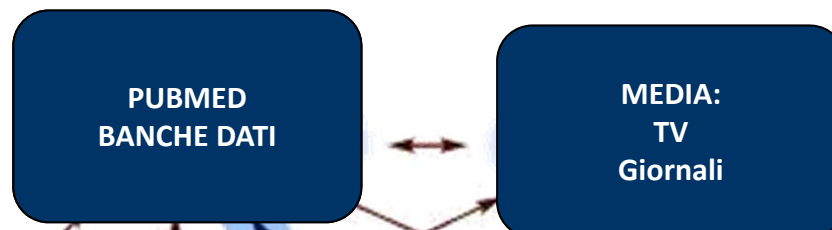


DIBATTITO

Quali DOMANDE e quali RISPOSTE

Quali CERTEZZE e quali INCERTEZZE

Benefici e danni nell'ambito dello screening alla luce delle controversie in corso: che ricadute sulla comunicazione.



Screening mammografico

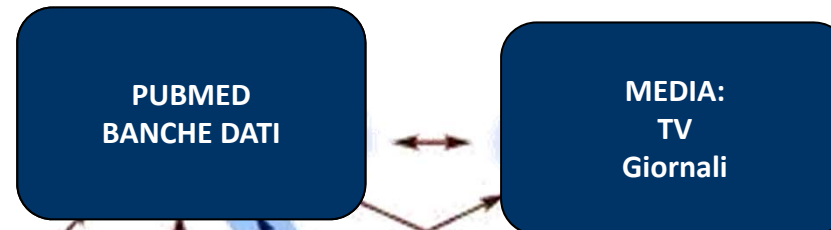
- ▶▶ Anticipazione diagnostica è necessaria per intervenire e trattare precocemente
- ▶▶ Gli studi randomizzati, confermati da studi osservazionali nei programmi di screening Europei, hanno dimostrato che questa anticipazione diagnostica, e il trattamento successivo, RIDUCONO LA MORTALITÀ per tumore della mammella
- ▶▶ Uno dei principali danni dello screening è la SOVRADIAGNOSI di tumore della mammella (invasivi e in situ)

SCIENTIFICI

FAD

Quali CERTEZZE e quali incertezze

**Benefici e danni nell'ambito dello screening alla luce delle controversie in corso:
che ricadute sulla comunicazione.**

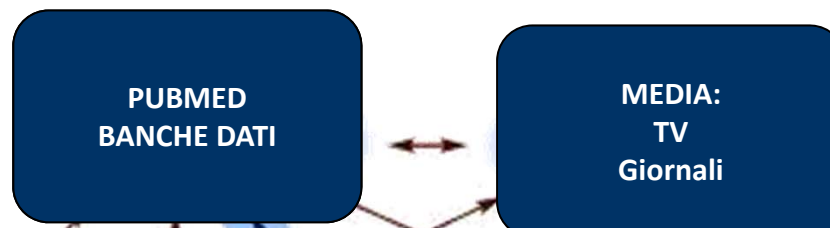


Screening mammografico
Sovradiagnosi vs Sovratrattamento

- ▶▶ Rilevazione da parte dei programmi di screening di tumori meno aggressivi, per esempio, in situ, o di tumori invasivi in fase di sviluppo molto precoce.
- ▶▶ Rilevazione di lesioni B3.

Quali certezze e quali INCERTEZZE

**Benefici e danni nell'ambito dello screening alla luce delle controversie in corso:
che ricadute sulla comunicazione.**

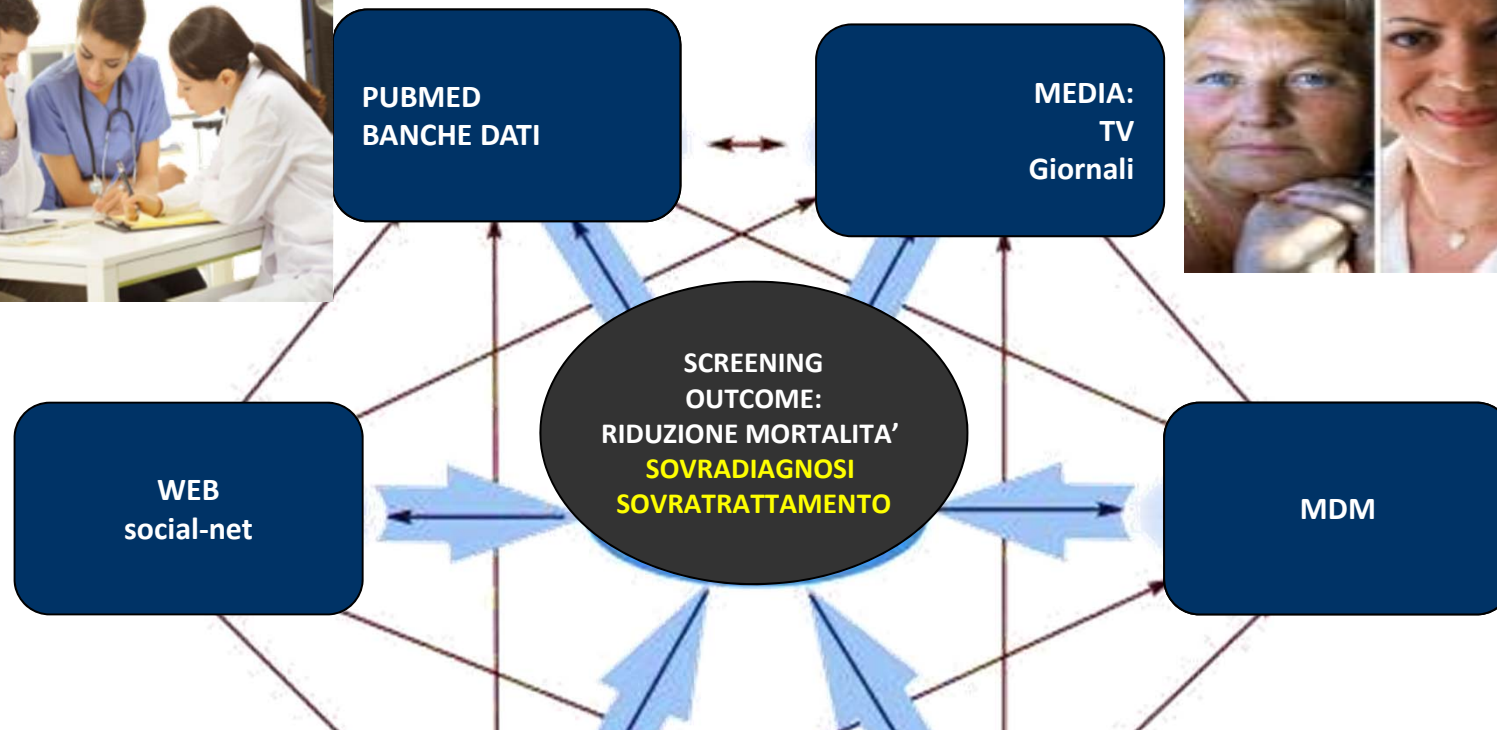


Screening mammografico

Sovradiagnosi vs Sovratrattamento

- ▶▶ Conoscenze attuali **impediscono** di distinguere tra i tumori che diventeranno aggressivi e quelli che non costituiscono una minaccia per la vita.
- ▶▶ Difficile **stabilire i confini** tra trattamento appropriato e Over / Under trattamento

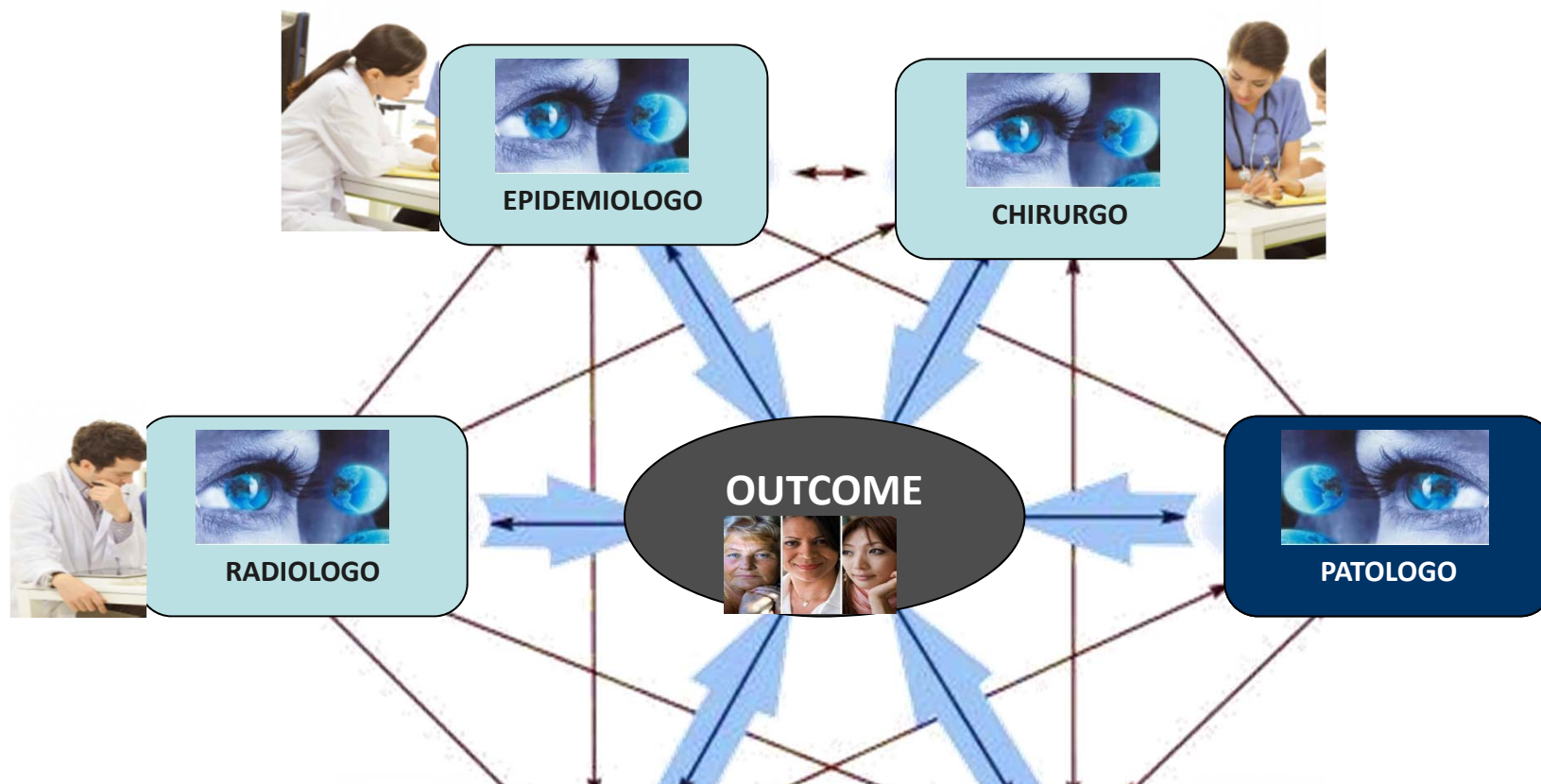
Quali CERTEZZE e quali INCERTEZZE



► Quali evidenze vs grado di incertezza della evidenze scientifiche disponibili

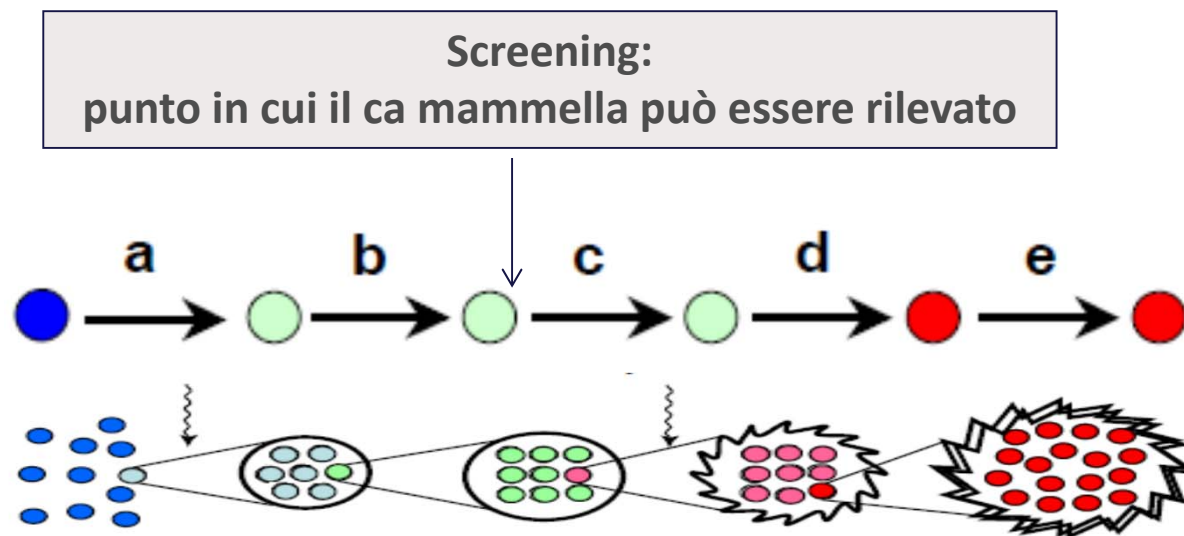
► Mancanza elementi riferimento DIFFICILE assistere le scelte della paziente e le politiche sanitarie

**Benefici e danni nell'ambito dello screening alla luce delle controversie in corso:
che ricadute sulla comunicazione.**



**Le incertezze scientifiche e le controversie:
con quale metodo scientifico si definiscono?
Come si affrontano?
Cosa ci dice la biologia?**

**Benefici e danni nell'ambito dello screening alla luce delle controversie in corso:
che ricadute sulla comunicazione.**



- ▶ Se il tumore non viene rilevato, allora può continuare a crescere e possibilmente metastatizzare
- ▶ In generale, ci aspettiamo tumori individuati **in stadio più avanzato** in una **popolazione non screenata** a fronte di una popolazione sottoposta a screening.

Screening = **identificazione tumori in stadio precoce**

Downstaging nel gruppo screening è **evidente**

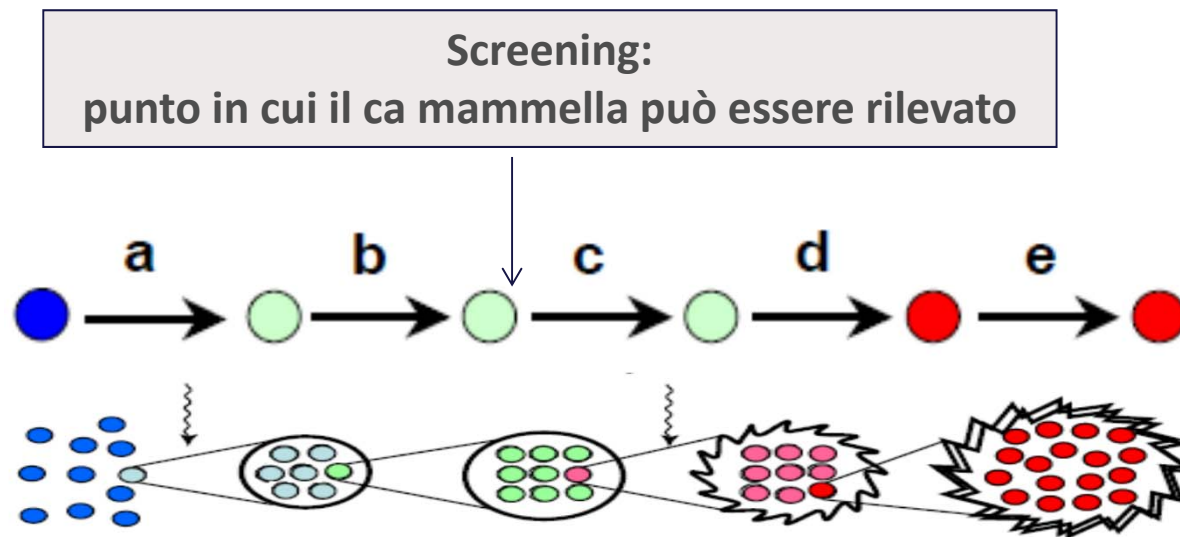
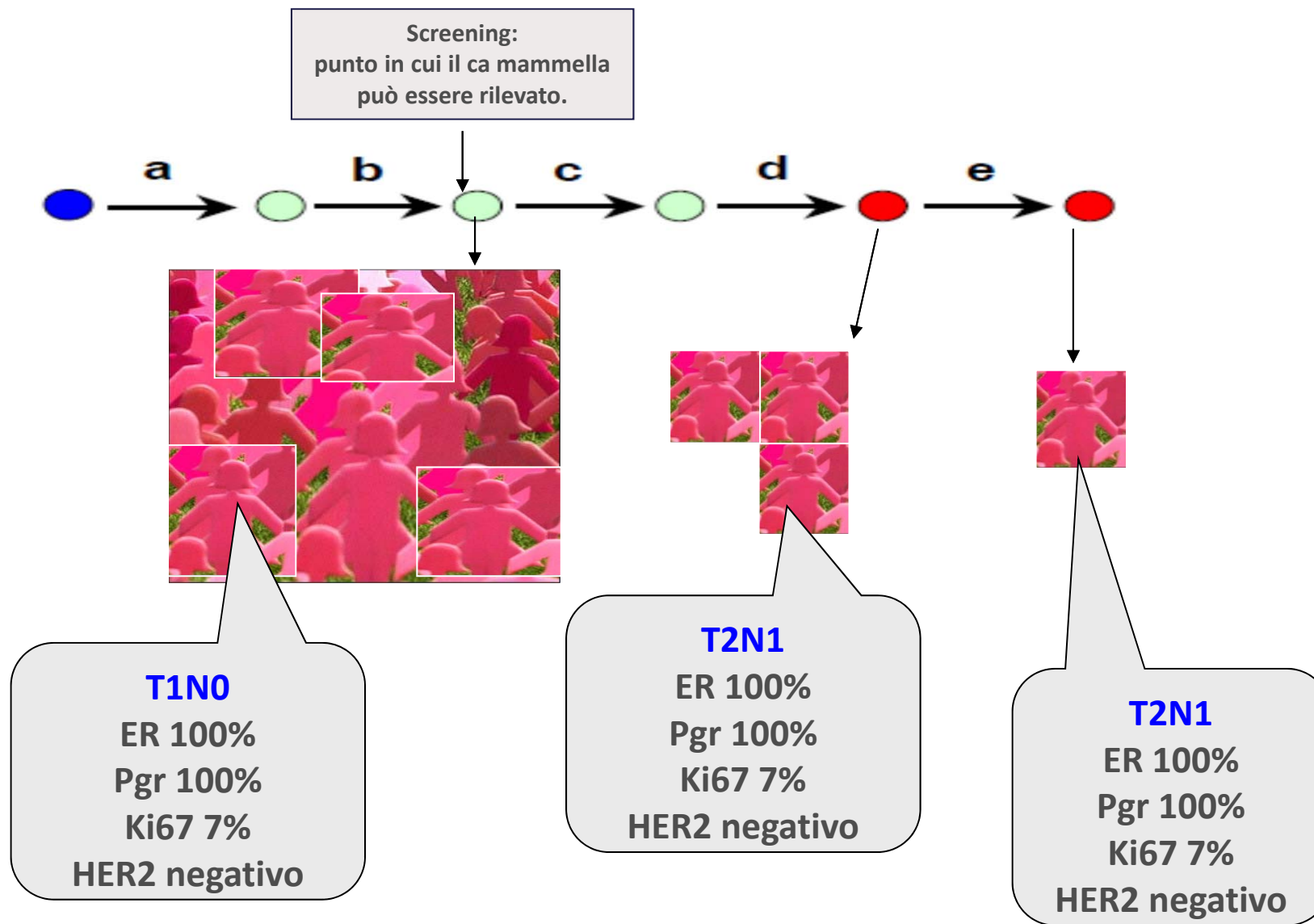


Table 1. Distribution of cancer stages (American Joint Committee on Cancer) in screened and never-screened women

Stage	Screened (%)	Unscreened (%)
I	62	39
II	30	46
III	8	8
IV	0.3	7

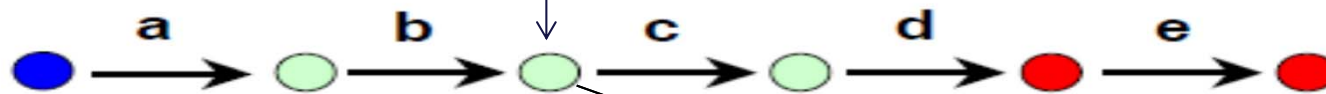
Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd on behalf of Cancer Research UK: British Journal of Cancer, advance online publication, 3 Dec 2013 (doi: 10.1038/bjc.2013.732) [11].

Aumento di tumori precoci rispetto al calo dei tumori avanzati da screening potrebbe costituire una **prova di overdetection**..... solo se, ...
.....**tutti gli altri fattori fossero costanti**





Screening:
punto in cui il ca mammella può essere rilevato.



.....tuttavia, tutti gli altri fattori **NON** sono costanti



T1N0
ER 100%
Pgr 100%
Ki67 7%
HER2 negativo



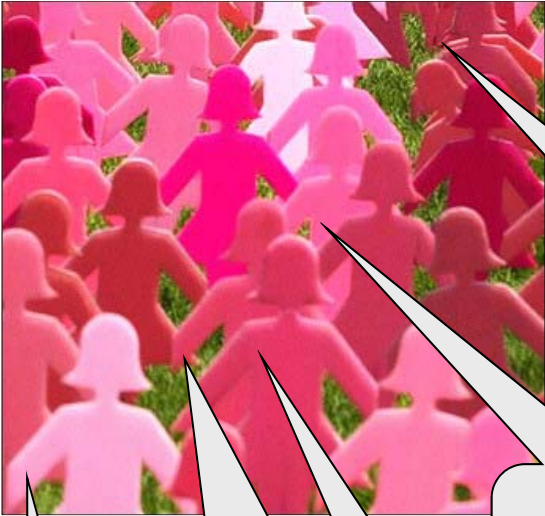
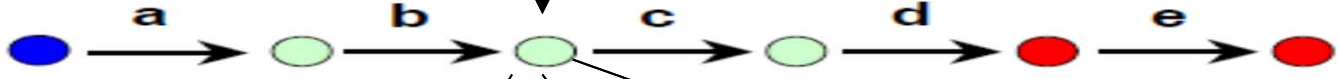
T1N0
ER 40%
Pgr 20%
Ki67 37%
HER2 +++



T1N0
ER 0%
Pgr 0%
Ki67 37%
HER2 negativo



Screening:
punto in cui il ca mammella può
essere rilevato.



T1N0
ER 100%
Pgr 100%
Ki67 7%
HER2 negativo



T1N0
ER 100%
Pgr 100%
Ki67 7%
HER2 negativo



T1N0
ER 100%
Pgr 100%
Ki67 7%
HER2 negativo

T2N1
ER 40%
Pgr 20%
Ki67 37%
HER2 +++

T1N0
ER 0%
Pgr 0%
Ki67 77%
HER2 negativo

T1N0
ER 100%
Pgr 100%
Ki67 7%
HER2 negativo

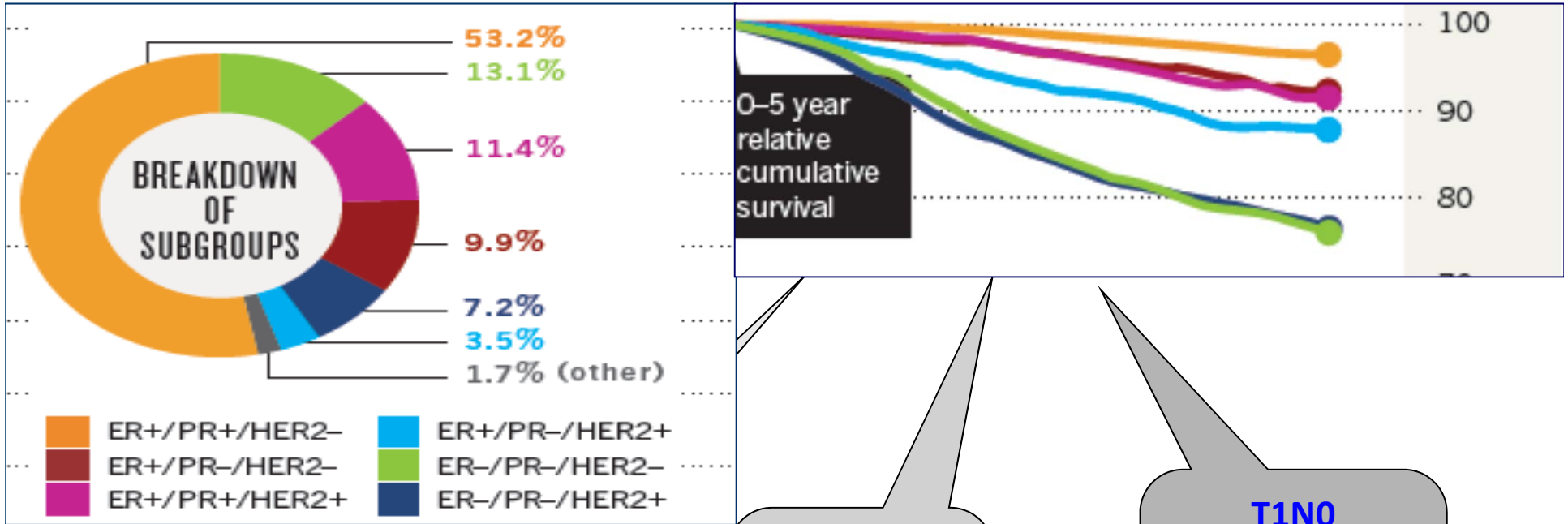
T1N0
ER 100%
Pgr 100%
Ki67 7%
HER2 negativo

75-80%

15-20%

10-15%

OUTCOME



T2N2
 ER 100%
 Pgr 100%
 Ki67 7%
 HER2 negativo

75-80%

LUMINALI A-B

T2N1
 ER 40%
 Pgr 20%
 Ki67 37%
 HER2 +++

15-20%

HER2+

T1N0
 ER 0%
 Pgr 0%
 Ki67 37%
 HER2 negativo

10-15%

TRIPLO NEGATIVI



Otto parametri (isto, T, N, Grading, ER/PgR, Ki-67, LVI, Vasc., HER2) e **>200 combinazioni**

T2N2
ER 100%
Pgr 100%
Ki67 7%
HER2 negativo

T2N1
ER 40%
Pgr 20%
Ki67 37%
HER2 +++

T1N0
ER 0%
Pgr 0%
Ki67 77%
HER2 negativo



Variabili biologiche

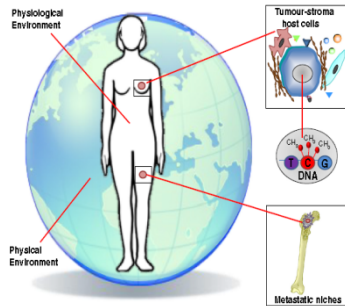


OUTCOME



Otto parametri (isto, T, N, Grading, ER/PgR, Ki-67, LVI. Vasc., HER2) e

>200 combinazioni...+++ MOL



T2N2

ER 100%

Pgr 100%

Ki67 7%

HER2 negativo

T2N1

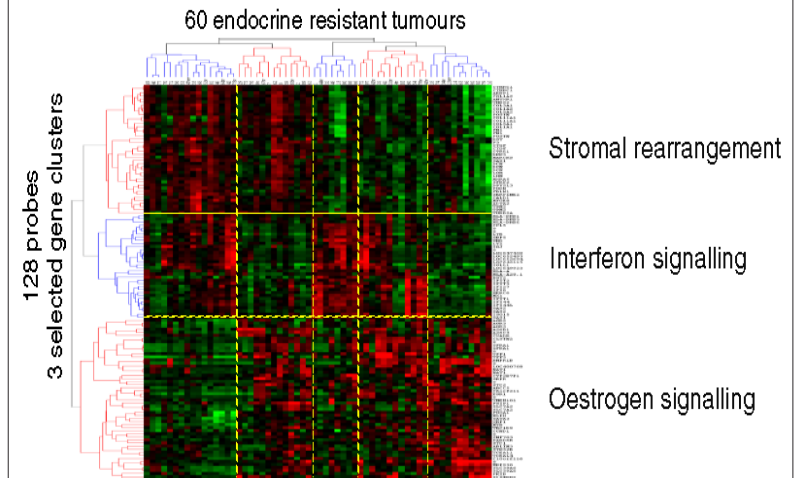
ER 40%

Pgr 20%

Ki67 37%

HER2 +

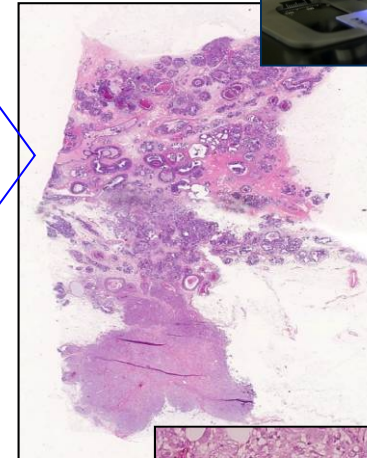
Unsupervised hierarchical clustering, mRNA data



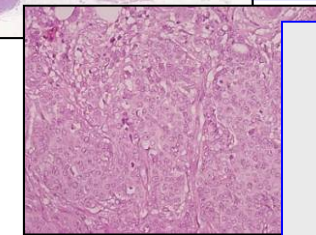
.....**tuttavia, tutti gli altri fattori NON sono costanti**

....oltre la BIOLOGIA....

DIAGNOSI
MORFOLOGICA
TNM



CDIS
LISN
ADH



CDI
CLI

Anni 70-80

Anni 70-80

+/- NIENTE

+/- TAM

+/- Chemioterapia (CMF, AC)

+/- RTp



Anni 70-80

+/-NIENTE

+/- TAM

+/- Chemioterapia (CMF, AC)



Anni 90

+/- NIENTE

+/- TAM

+/-LHRH analoghi

+/-Inibitori aromatasi

+/- Chemioterapia (FEC; antracicline-CMF)

Fine anni 90-anni 2000

+/- inibitori aromatasi

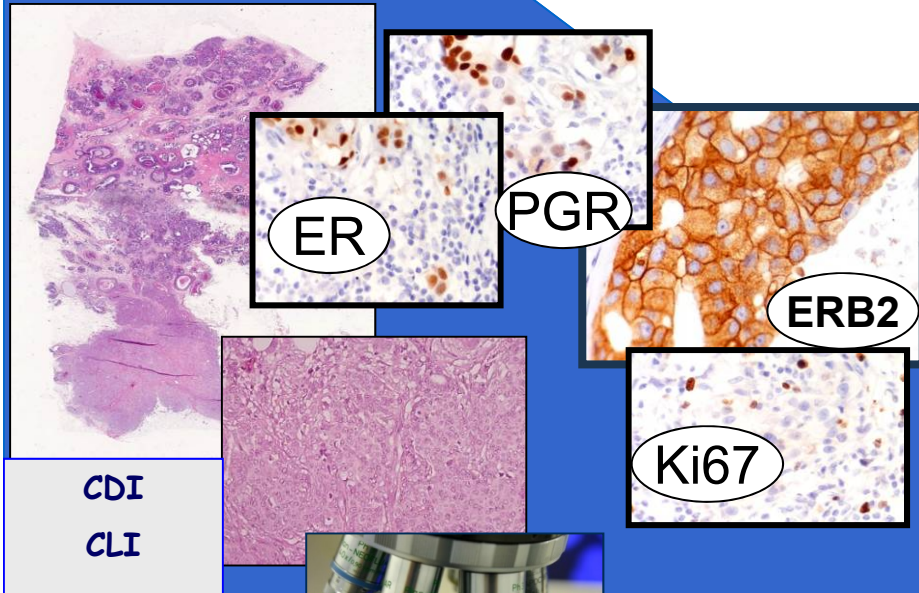
+/- TAM

+/- LHRH analoghi

+/- Chemioterapia (antra/taxani)

+/- Trastuzumab

..... **Trial RCT**.....



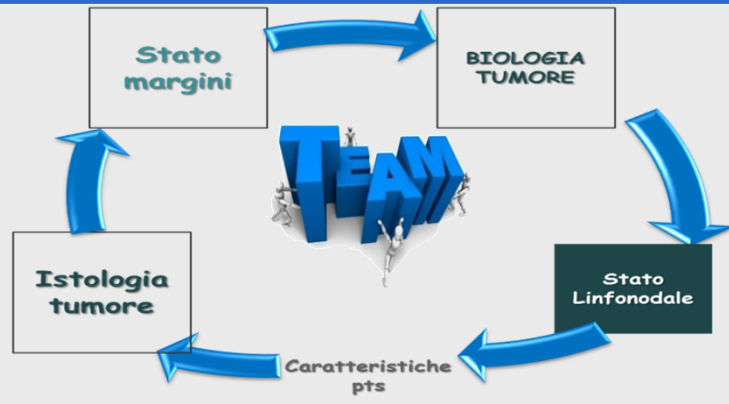
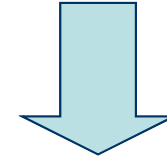
CDI
CLI

DIN1-2-3
LIN1-2-3
ADH.....etc

MORFOLOGIA
TNM
DIAGNOSI BIOPATOLOGICA

...2014.....

Fine anni 90-anni 2000
 +/- inibitori aromatasi
 +/- TAM
 +/- LHRH analoghi
 +/- Chemioterapia (antra/taxani)
 +/- Trastuzumab
 **Trial RCT**



**DECISIONE PIANIFICAZIONE
PROGNISTICO-TERAPEUTICA**
Unità di Senologia
Team Multidisciplinare
Vantaggio nella sopravvivenza

Fattori di rischio:

- ▶ Menarca precoce
- ▶ Menopausa tardiva
- ▶ Nulliparità
- ▶ Prima gravidanza tardiva
- ▶ Non allattamento al seno o breve allattamento
- ▶ STILI DI VITA



Fattori di rischio:

- ▶ HRT
- ▶ obesità
- ▶ alimentazione
 - ▶ alcool
 - ▶ fumo
- ▶ attività fisica
- ▶ STILI DI VITA





Journal of Geriatric Oncology

Disponibile on line 21 Mar 2014

In Press, Proof Corretto - Nota per gli utenti



di rischio:

- » HRT
- » obesità
- » alimentazione
- » alcool
- » fumo
- » attività fisica

Il cancro al seno negli anziani è rimasta la stessa negli ultimi decenni? Un confronto tra due gruppi di pazienti 70 anni o anziani trattati per cancro al seno 20 anni oltre ☆☆☆

Isacco Montroni ^{una} , , Maddalena Rocchi ^{una} , Donatella Santini ^b , Claudio Ceccarelli ^b , Federico Ghignone ^{una} , Davide Zattoni ^{una} , Giacomo Nuvola ^{una} , Simone Zanotti ^{una} , Giampaolo Ugolini ^{una} , Mario Taffurelli ^{un}

» STILI DI VITA



Nowadays, ***elderly patients with BC are more likely to present at an early stage***; therefore, conservative surgery is a feasible option. Despite potential bias related to changes of pathology and immunohistochemistry examination techniques over the decades, ***the biological characteristics of recent patients with BC seem to be consistent with more aggressive tumors.*** Tailored treatment should be offered with regard to biological age, the cancer-specific profile and active life expectancy.



Quali CERTEZZE e quali INCERTEZZE

DIBATTITO

► Studi letteratura condotti **anni 70-90** non più attuali per comprendere significato !!!!



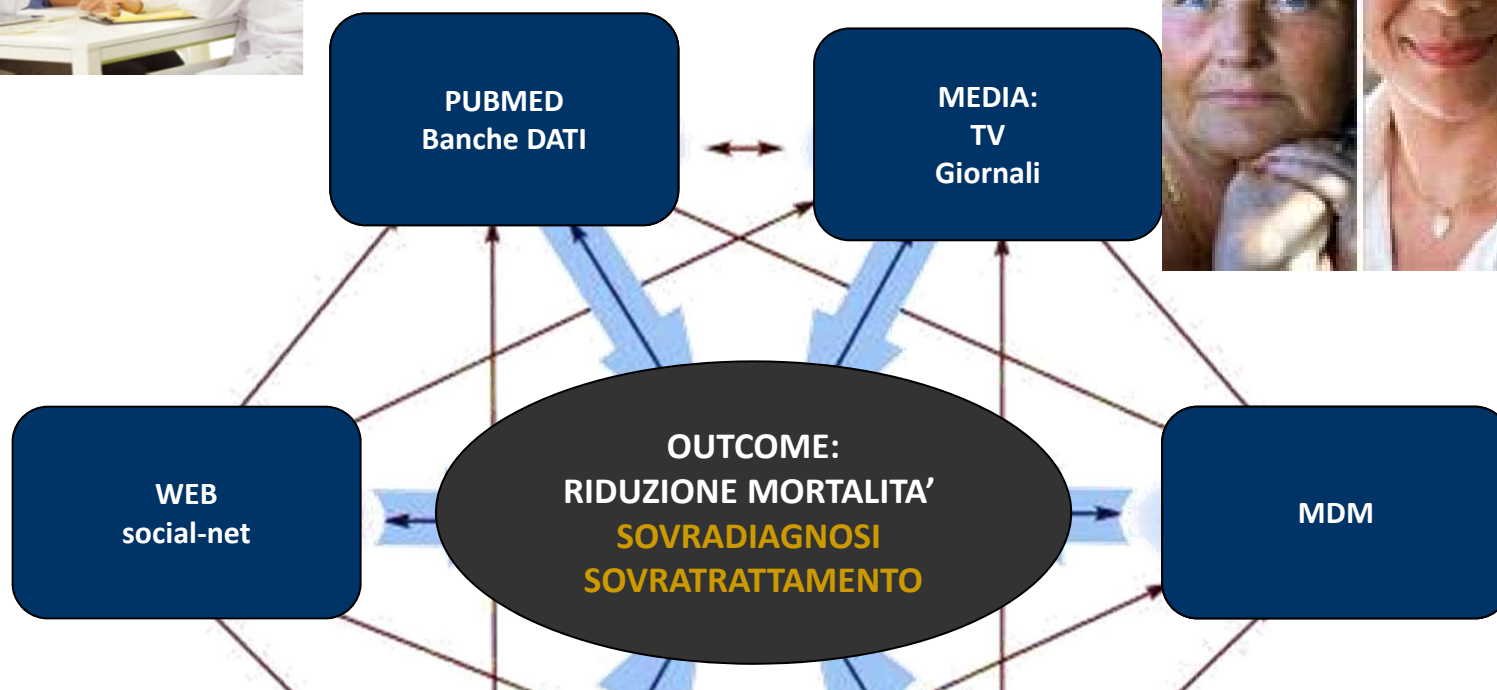


Quali CERTEZZE e quali INCERTEZZE

DIBATTITO

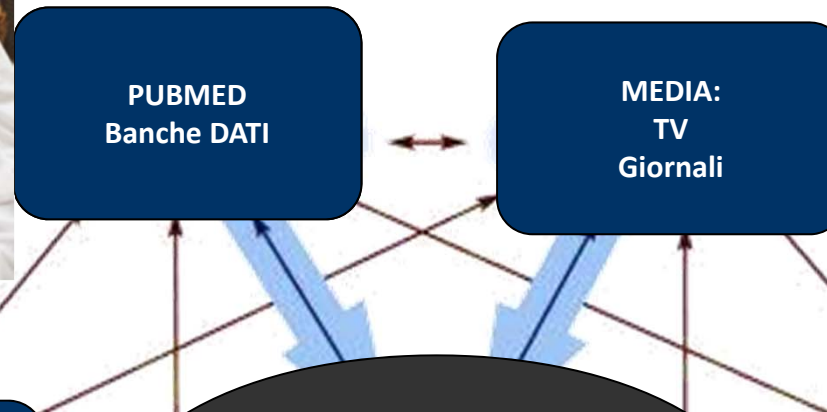
► Studi letteratura condotti anni 70-90 non più attuali per comprendere significato !!!!

DATI E CONOSCENZE scientifiche
contestualizzate!!!
Carcinoma mammella "nuovo scenario"

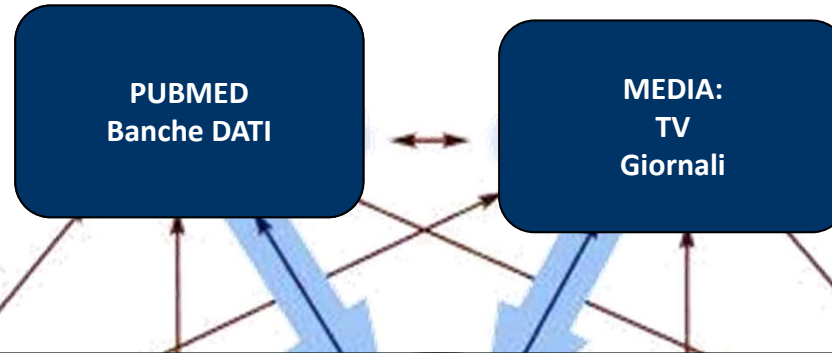


▶▶ **CERTEZZA: le donne sono curate MEGLIO rispetto al passato**

▶▶ Nuovi e migliori trattamenti portano a una più lunga sopravvivenza e una migliore qualità della vita



- ▶▶ **Riconosciuti diversi tipi biomolecolari**
- ▶▶ **L'inconsapevolezza di questa grande variabilità in quello comunemente chiamato «il cancro alla mammella», è probabilmente la ragione per cui il progresso era lento e incoerente in passato**
- ▶▶ **Interventi su larga scala dovrebbero considerare le tante facce di questa malattia (... ad esempio i tipi Luminali causati da altri fattori di rischio rispetto ai TN vs HER2+).**
- ▶▶ **Diverse strategie di prevenzione combinate in un unico programma d'azione coerente per affrontare le diverse forme di cancro della mammella**



► E 'molto probabile che ogni classe molecolare del cancro al seno ha il suo tipo di carcinogenesi e nesso di causalità

???? Dovremmo parlare di seno "cancri" invece di "cancro"????

SCIENTIFICI

FAD



PUBMED
Banche DATI



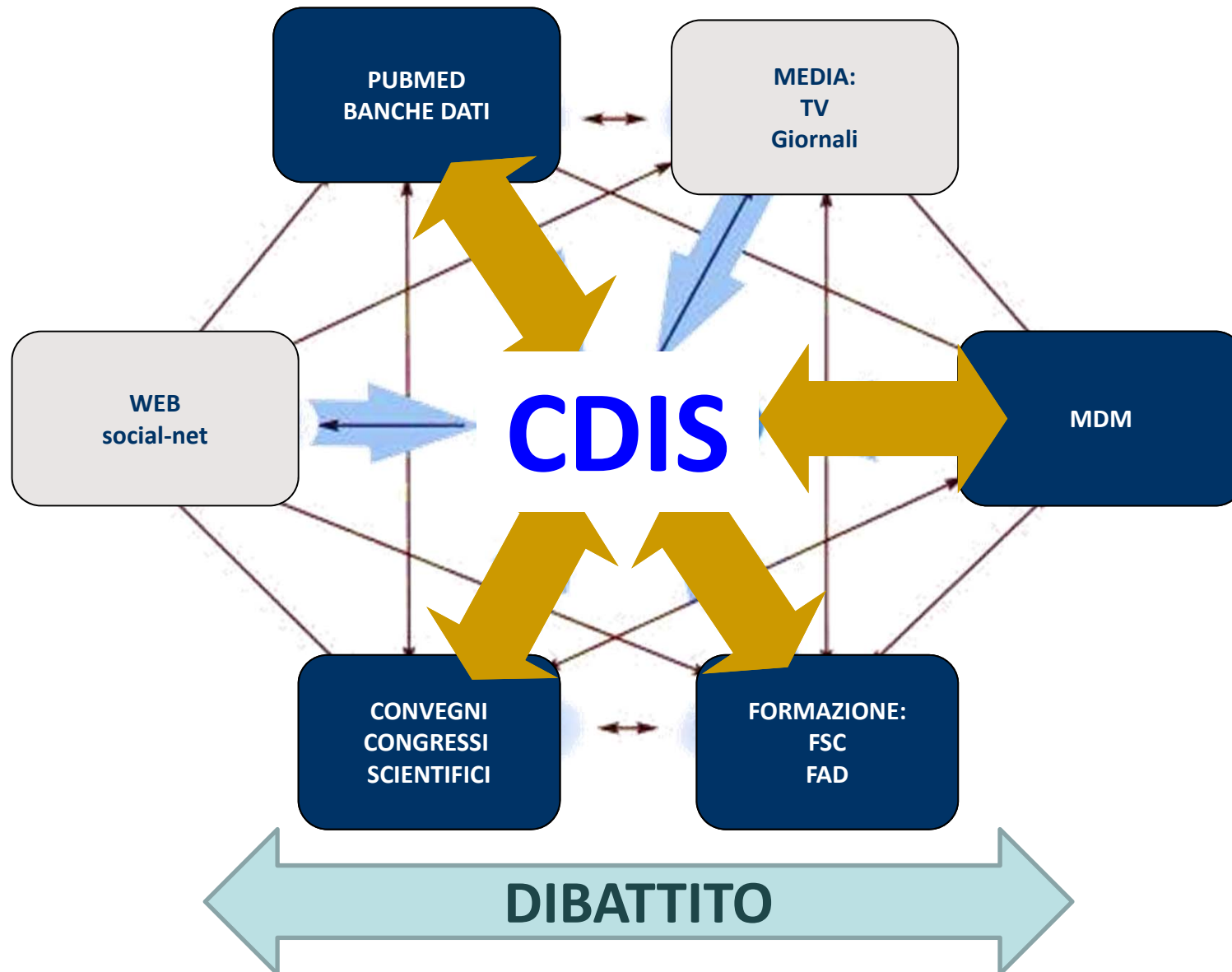
MEDIA:
TV
Giornali

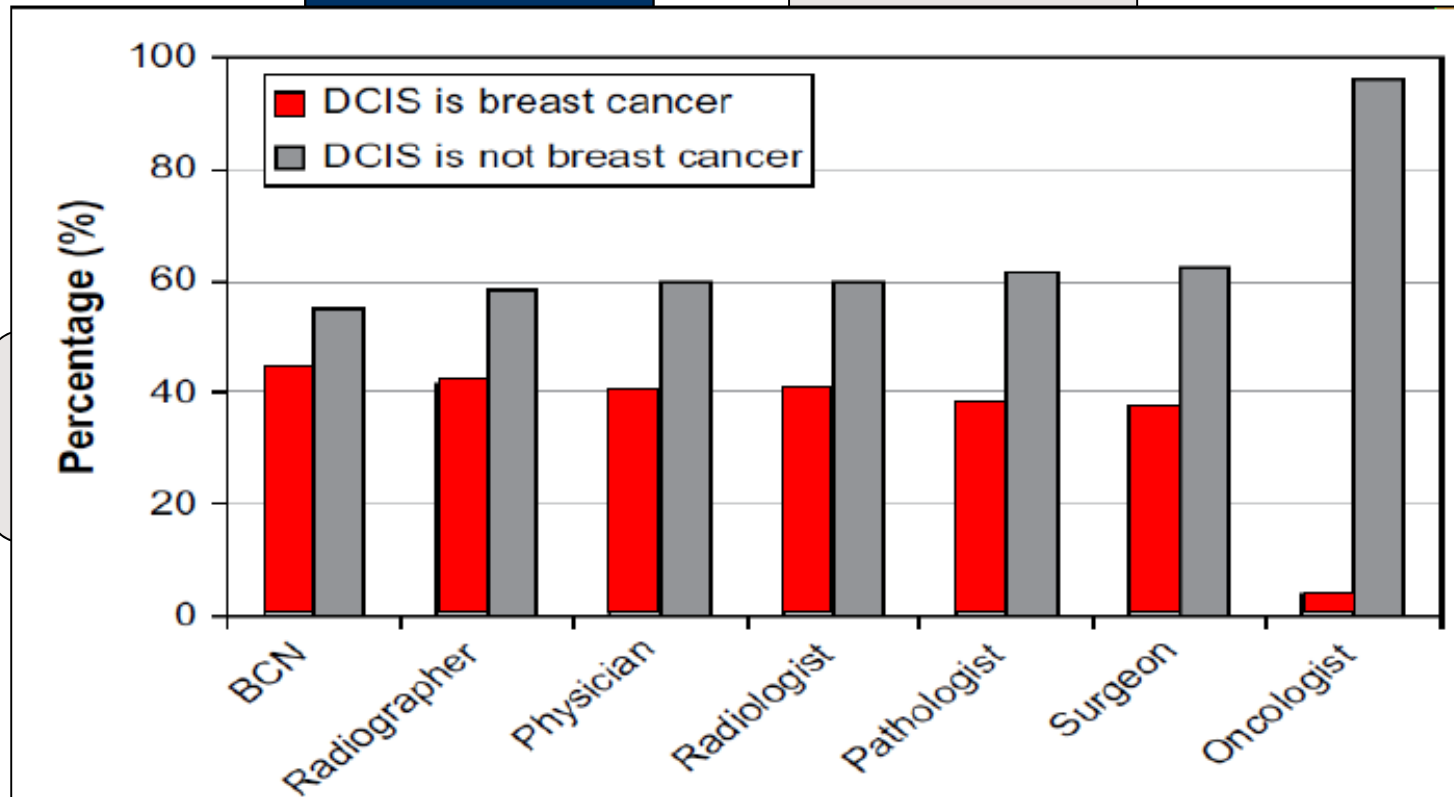
??? distinte strategie di prevenzione
dovrebbero essere considerate considerando
che il processo carcinogenetico è
probabilmente diverso ??????

CONGRESSI
SCIENTIFICI

FSC
FAD

**Benefici e danni nell'ambito dello screening alla luce delle controversie in corso:
che ricadute sulla comunicazione.**





CONGRESSI
SCIENTIFICI

FSC
FAD

Kennedy et al, Breast 2009



-Medici...(specialisti, specializzandi, studenti medicina.

-Tecnici Rx Lab...

-Partecipanti programmi screening....

Certe forme di CDIS paradigma di

Overdiagnosi-overtreatment

Lesioni neoplastiche non evolutive, indolenti,
o a potenziale maligno limitato

- DCIS a basso grado
- Carcinomi infiltranti di piccole dimensioni, scoperti dallo screening, non palpabili, G1,TUBULARI, in over 65 anni, o con importanti comorbidità.

**Benefici e danni nell'ambito dello screening alla luce delle controversie in corso:
che ricadute sulla comunicazione.**

Quali CERTEZZE e quali INCERTEZZE

Sviluppo di ca infiltranti dopo molti anni (~15-20) ed in
modeste percentuali (~ 20-30%)

DCIS LOW GRADE

- Studi autoptici

(Nielsen, 1987; Alpers, 1985; Welch, 1997)

- **Studi retrospettivi su casi diagnosticati benigni,
su biopsia, in seguito rivisti con diagnosi di DCIS LG**

(Rosen, 1980; Page 1982; Eusebi, 1994; Page, 2005)

Quali CERTEZZE e quali INCERTEZZE

Criticità studio Bijker et al, 2006 EORTC

Pathology Review in 863 cases (85%):

-Invasive or suspicious 4.6%

-Benign 5.5%

Tissue sampling – not sequentially processed

Size: from reports – cited in 193 (22%)

Margins: transected/non-transected

Criticità studio Wong JS et al, 2006 Dana-Farber/Harvard Cancer Center

Pathology

Tissue sampling – not sequentially processed

Grade: Predominant – not highest grade used

Size: 96% estimated from number of blocks – no measured size

Margins: only sampled

Clinical Evaluation

23% of "recurrences" were de novo events in other quadrants –

76% were true

Quali **CERTEZZE** e quali **INCERTEZZE**

DCIS LOW GRADE

	B17	Van Nuys
GRADO	RETROSPETTIVO	PROSPETTICO
DIMENSIONI	RETROSPETTIVO NO MICROSCOPICO	PROSPETTICO MICROSCOPICO
MARGINI	OPTIONALE	MISURATI MARCATI INK
CORRELAZIONI RX	RETROSPETTIVO OPTIONALE	PROSPETTICO RX PEZZO RICHIESTO
CAMPIONAMENTO	RANDOM	COMPLETO SEQUENZIALE
REVISIONE CENTRALIZZATA	RETROSPETTIVO 75% CASI	PROSPETTICO 100% CASI

CDIS paradigma di..

Quali CERTEZZE_e quali INCERTEZZE

IMPATTO DELLA METODOLOGICA PATOLOGO

Definizione e individuazione dei fattori prognostici patologici è fortemente dipendente dalla metodologia

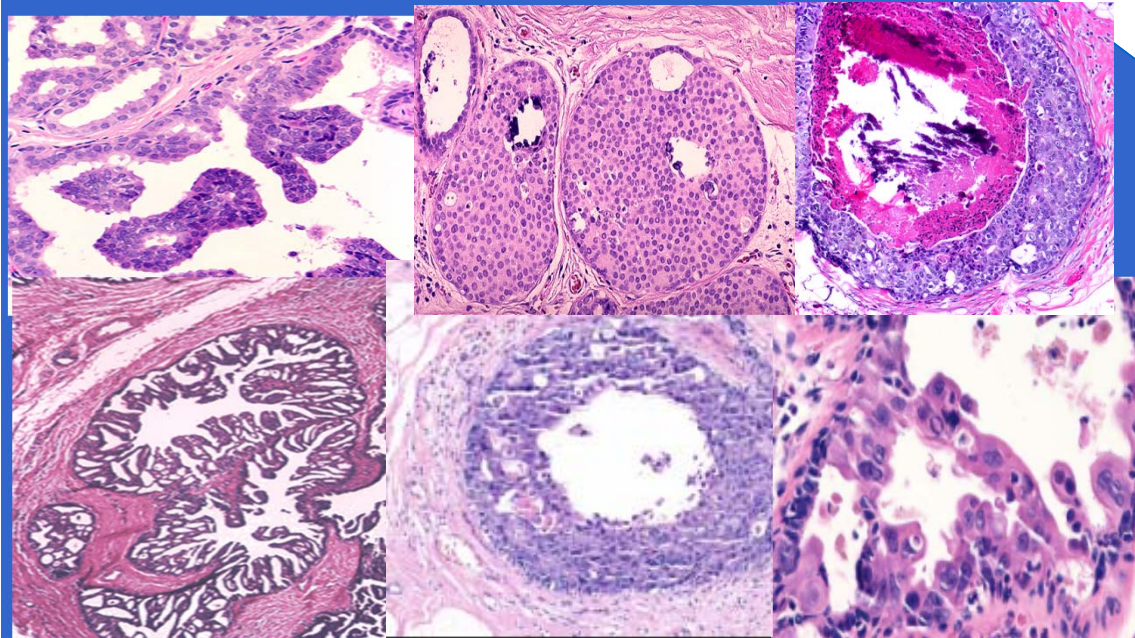
Database di Van Nuys è basato su resezioni che sono interamente e sequenzialmente integrate con rigorosa correlazione mammografico-patologica

Studi randomizzati SPESSO non richiedono STANDADIZZAZIONE tale metodologia, come risultato:

1.NSABP - B17 non ha trovato che NG, dimensioni o margini statisticamente significativi indicatori prognostici.

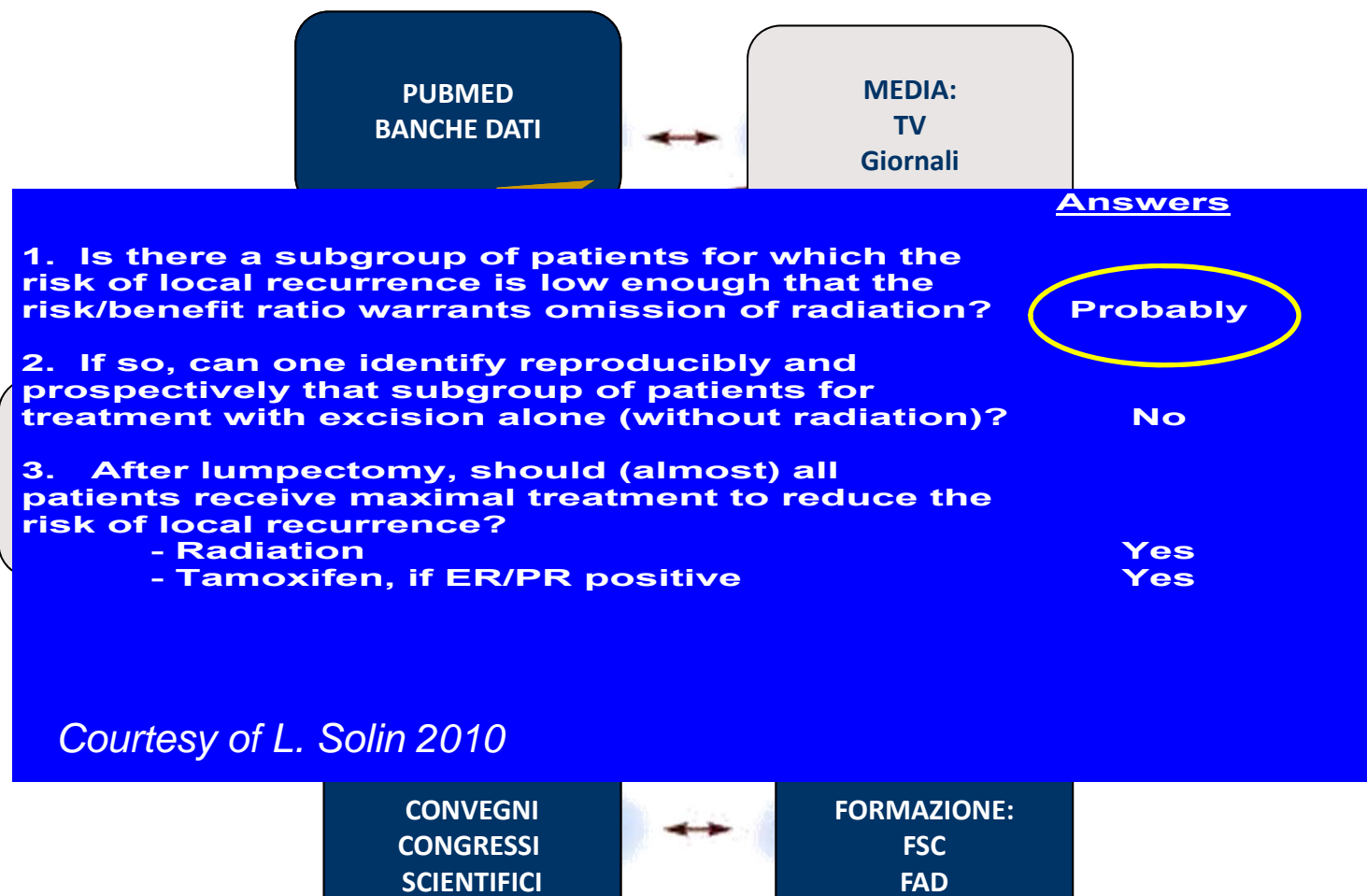
2.EORTC 10853 era in grado di definire NG ma non altre caratteristiche come statisticamente significative.

Quali risposte di fronte:
CARCINOMA duttale **IN SITU**



CDIS?

Benefici e danni nell'ambito dello screening alla luce delle controversie in corso: che ricadute sulla comunicazione.



Quali CERTEZZE_e quali INCERTEZZE

Quali domande e quali risposte di fronte: CARCINOMA IN SITU



National Institutes of Health State-of-the-Science Conference on the Management and Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ: A Call to Action

Worta McCaskill-Stevens

Correspondence to: Worta McCaskill-Stevens, MD, MS, Division of Cancer Prevention, National Cancer Institute, EPN, Rm 2017, 6130 Executive Blvd, MSC-7340, Bethesda, MD 20892-7340 (e-mail: wrm67h@nih.gov).

.....sorprensamente poco si sa circa la biologia di DCIS per contribuire ad informare operatori sanitari sulle donne a più alto rischio In particolare, le prove disponibili sono insufficienti per approcci terapeutici su misura

**Quali risposte di fronte:
CARCINOMA duttale IN SITU**



Poca ricerca sulla comunicazione medico-paziente in malattie complesse come il carcinoma duttale in situ (DCIS) nel quale l'evidenza di beneficio del trattamento è limitata e la storia naturale è incerta

Pertanto, non è possibile informare pienamente una donna con DCIS circa il rischio di sviluppare carcinoma invasivo con o senza trattamento.

CDIS?

Quali risposte di fronte:
CARCINOMA duttale IN SITU

DIFFICILE EQUILIBRIO TRA:

- ▶ **Incertezze e limitate evidenze**
- ▶ **Difficoltà decisionale**

- ▶ **Preconcetti medico diagnosi «carcinoma»**
- ▶ **Confusione tra gli operatori sanitari circa la natura del CDIS**
- ▶ **Preoccupazione medici per la scarsità di informazioni su modo migliore di comunicare**

- ▶ **Ansia pazienti**
- ▶ **Rapporto fiduciario medico –pts**



CDIS..2014?

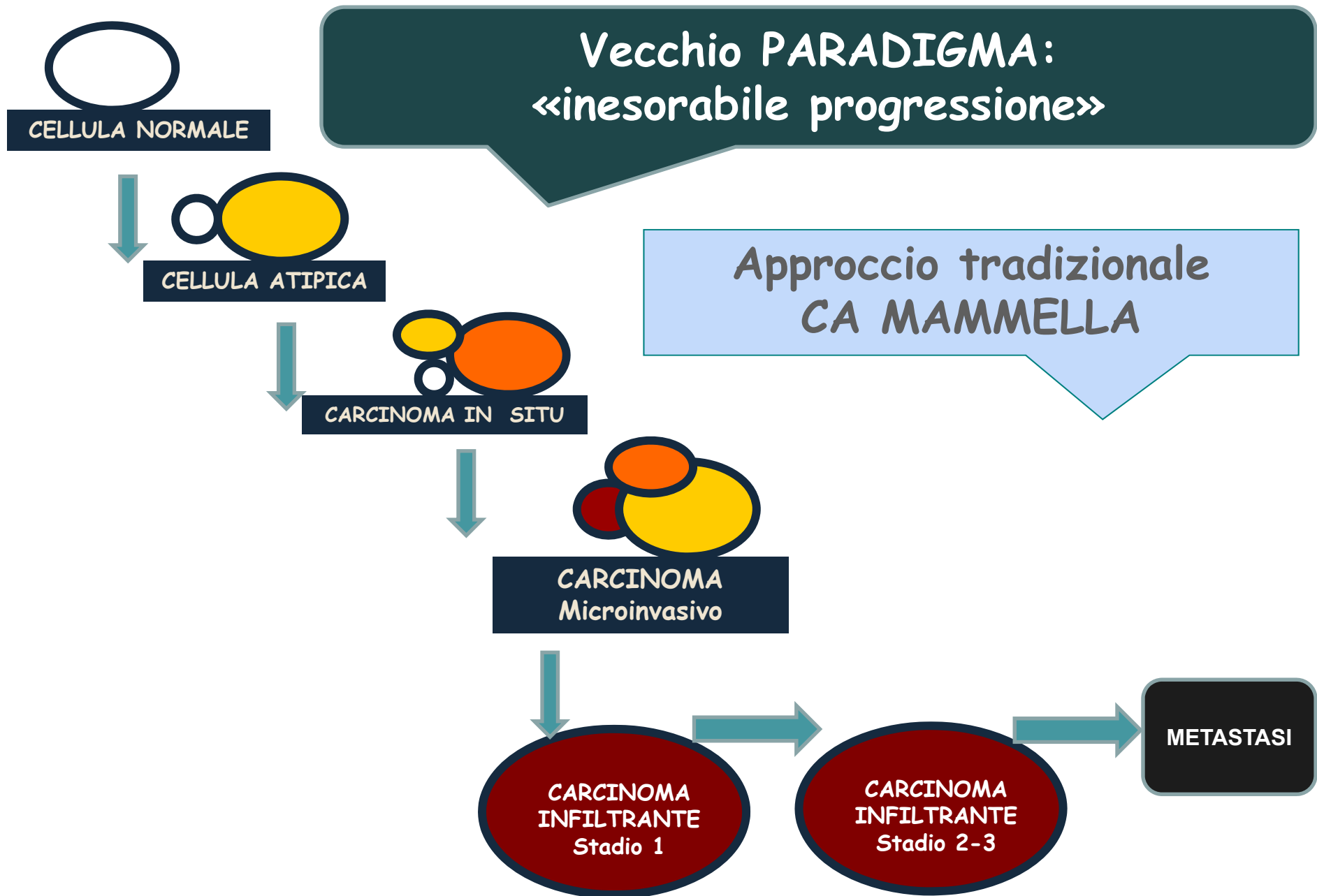


BUONE NOTIZIE

Lavori in corso ..



Quali domande e quali risposte di fronte: CARCINOMA IN SITU

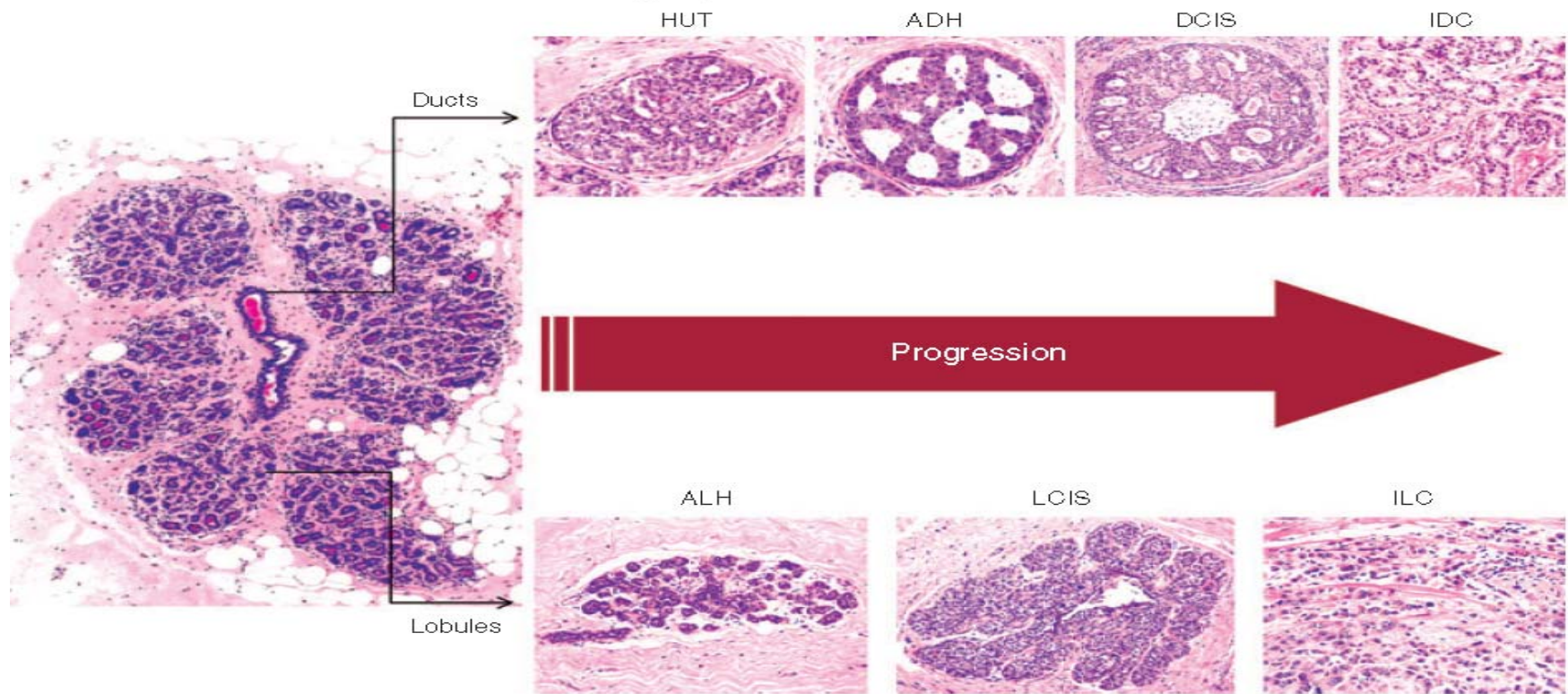


Quali domande e quali risposte di fronte: CARCINOMA IN SITU



Approccio tradizionale CA MAMMELLA

Historical perspective of breast cancer evolution

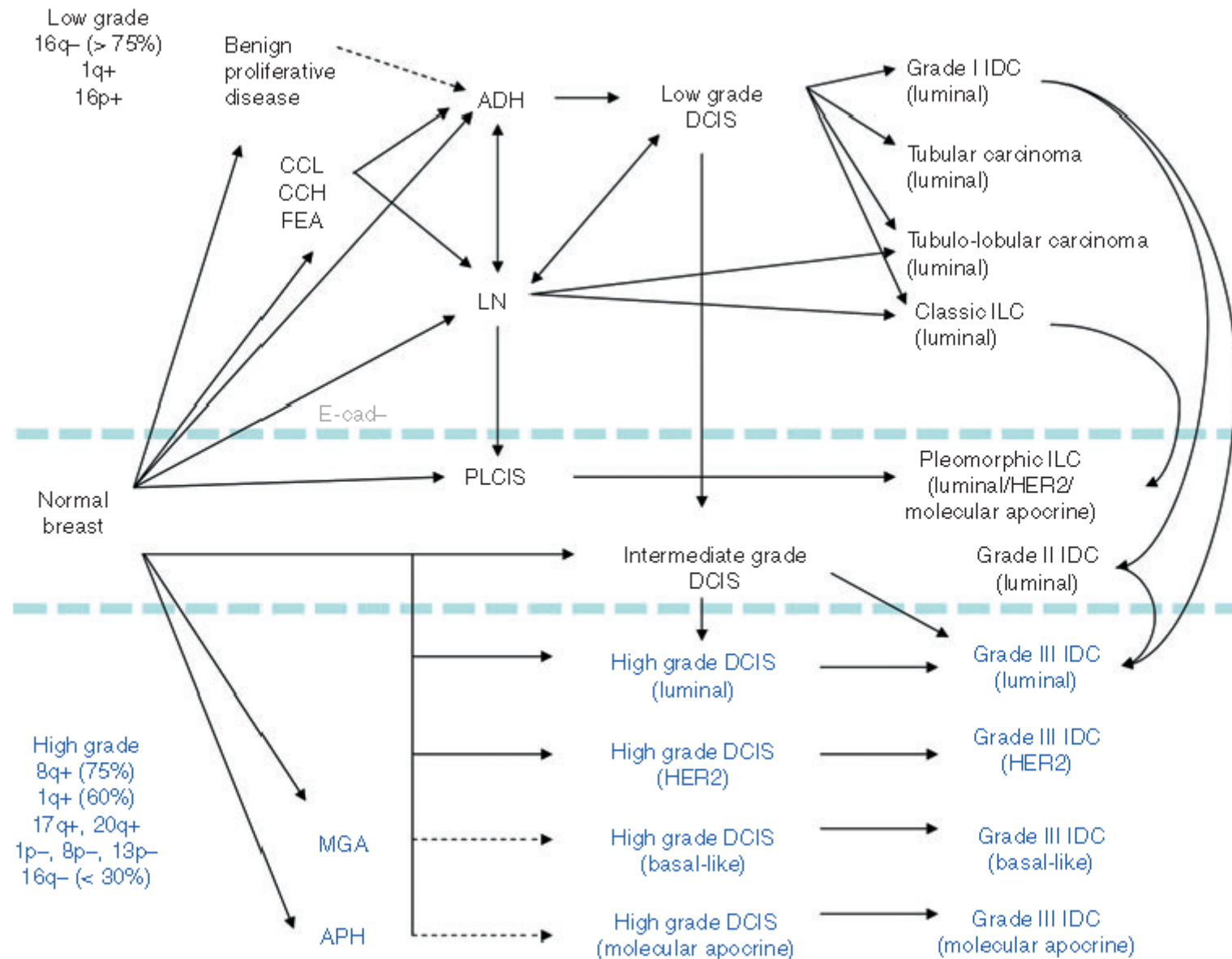


CARCINOMA
INFILTRANTE
Stadio 1

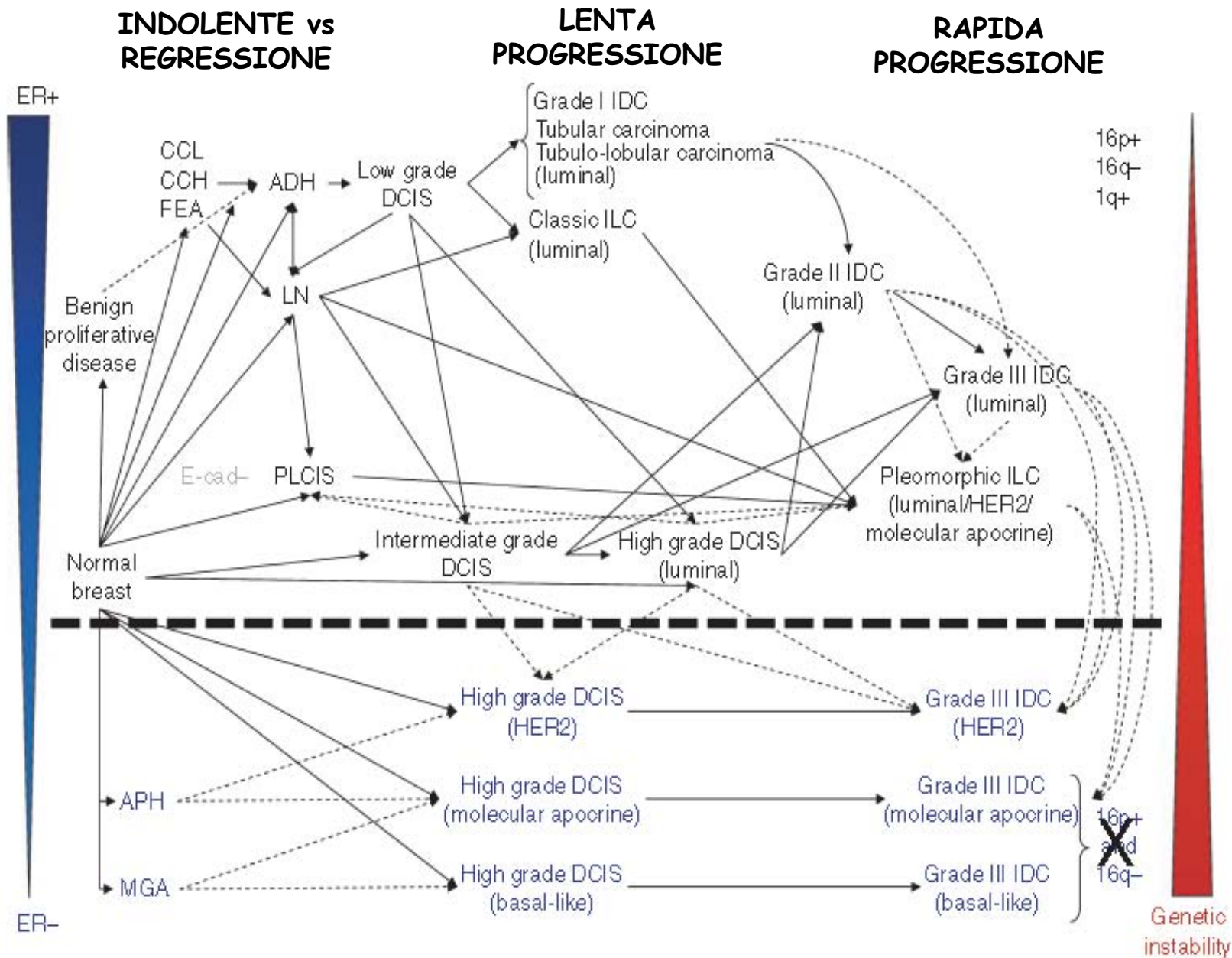
CARCINOMA
INFILTRANTE
Stadio 2-3

Histopathology 2010, 57, 171-192.1

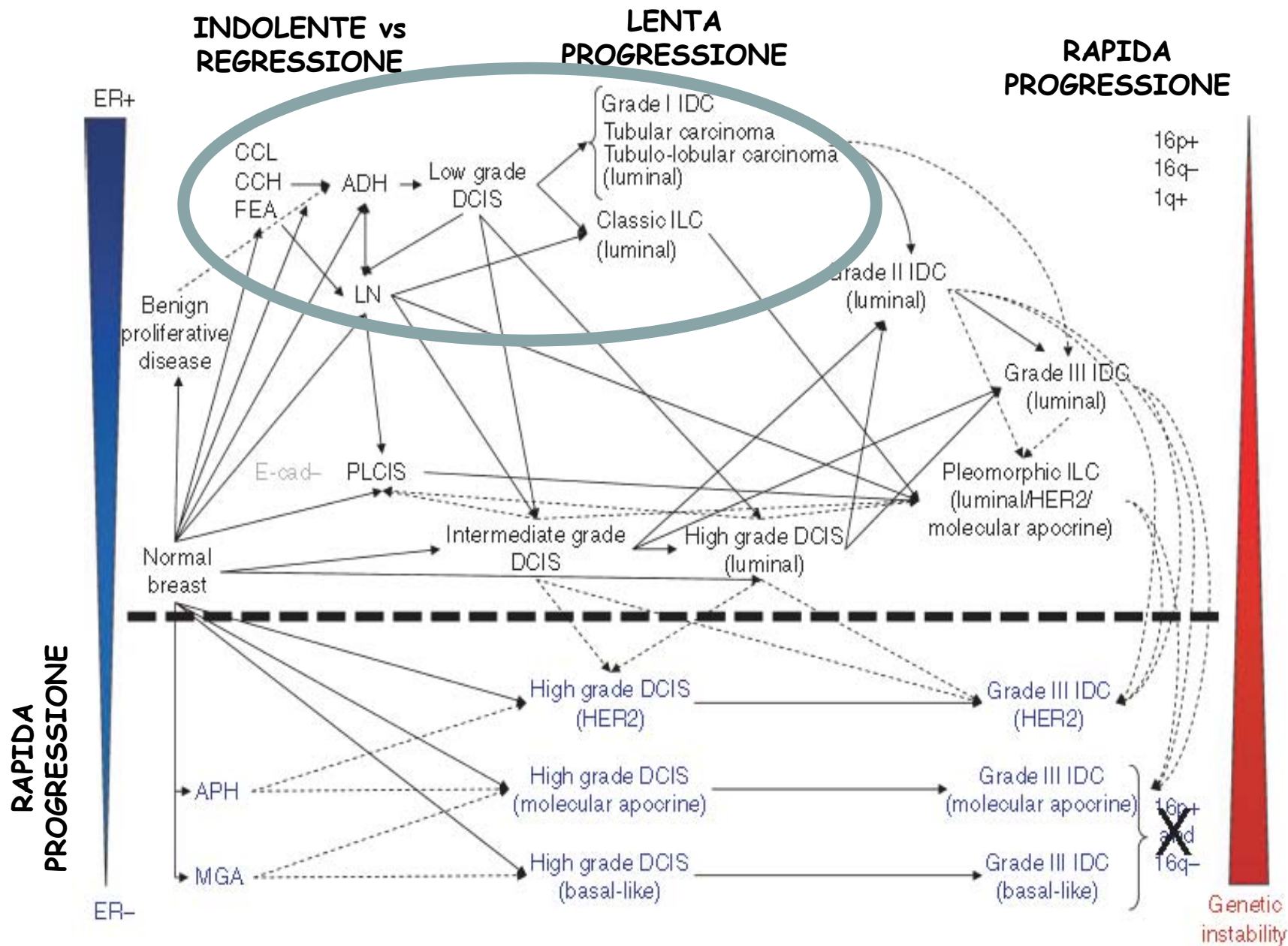
NUOVO PARADIGMA: VARIABILE progressione



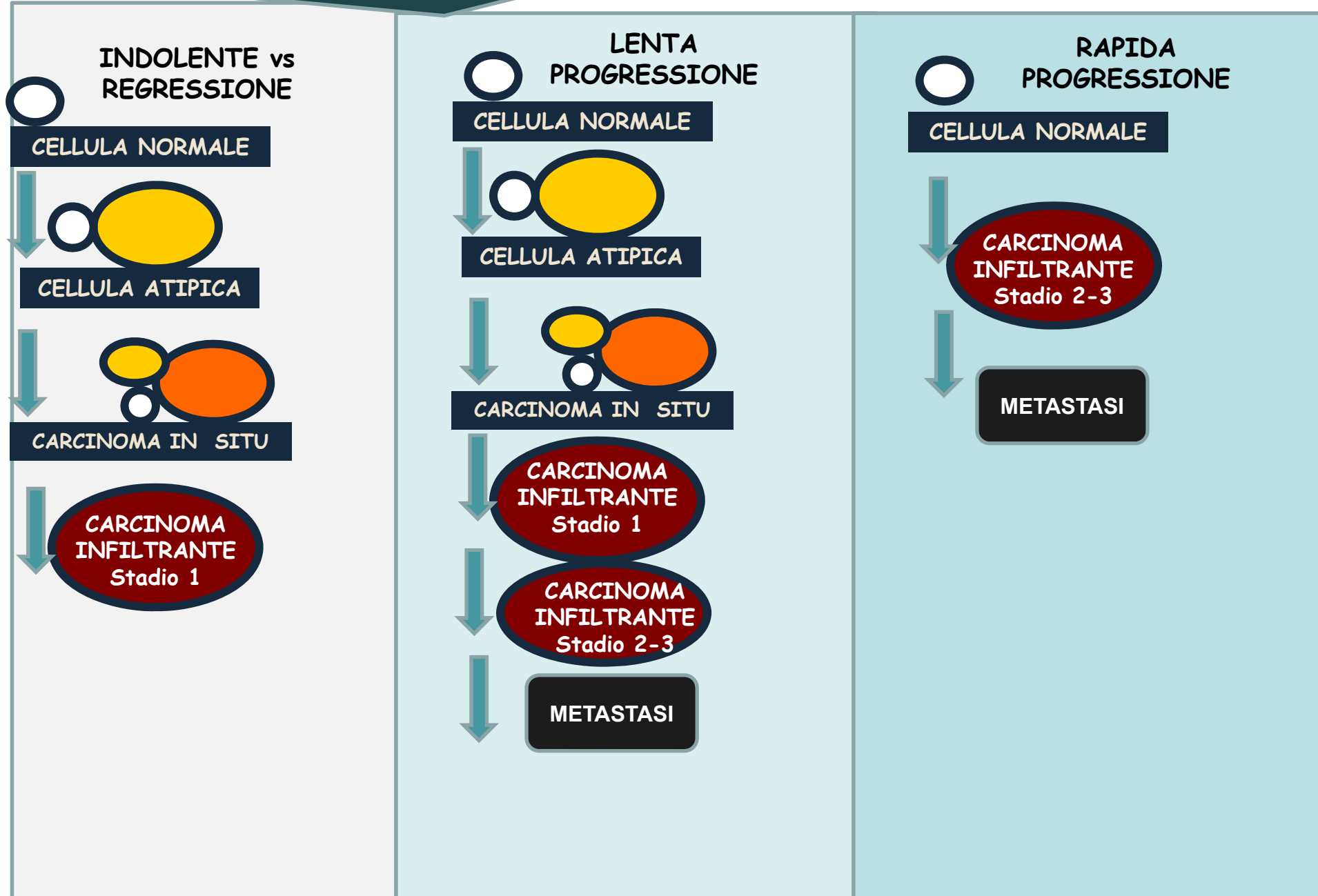
NUOVO PARADIGMA: VARIABILE progressione



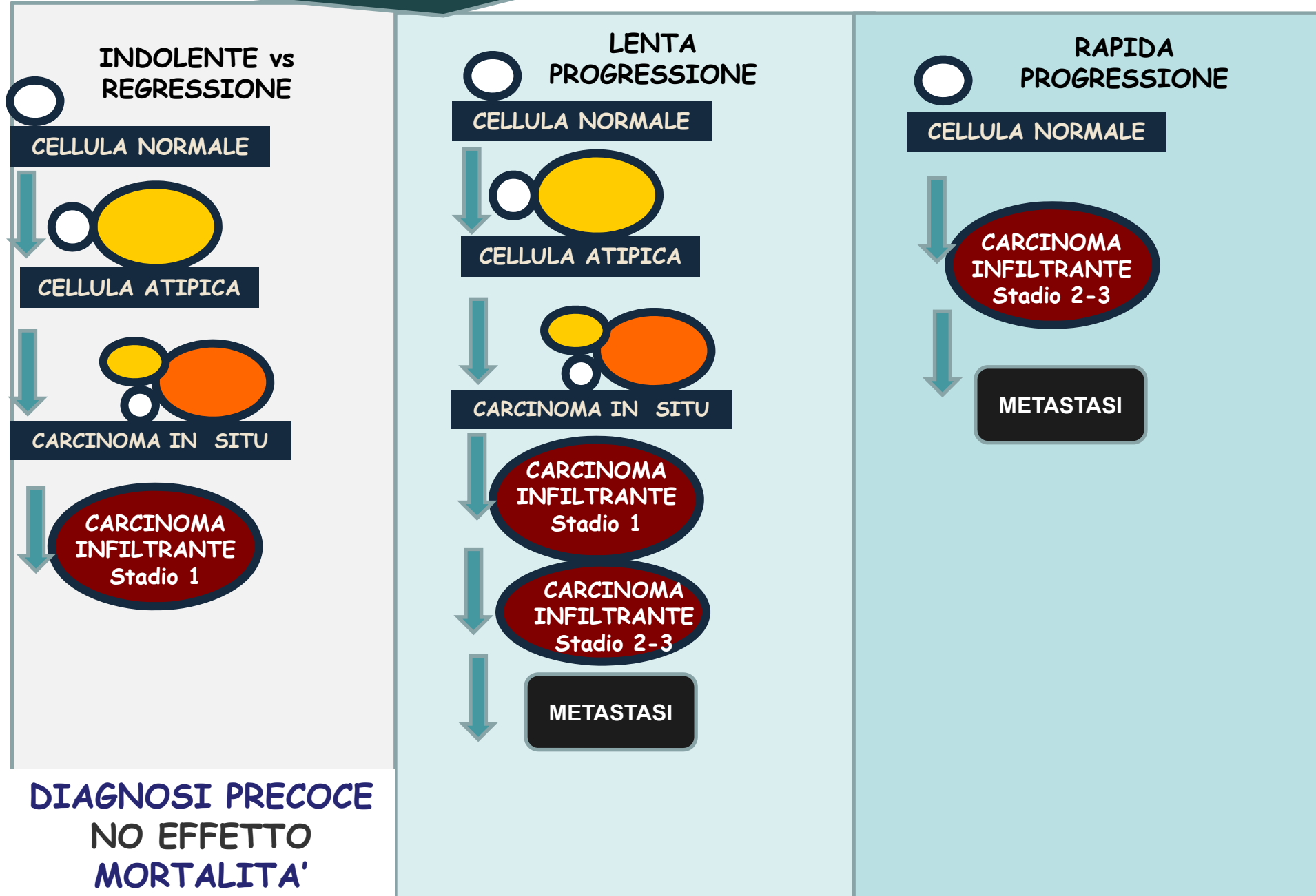
NUOVO PARADIGMA: VARIABILE progressione



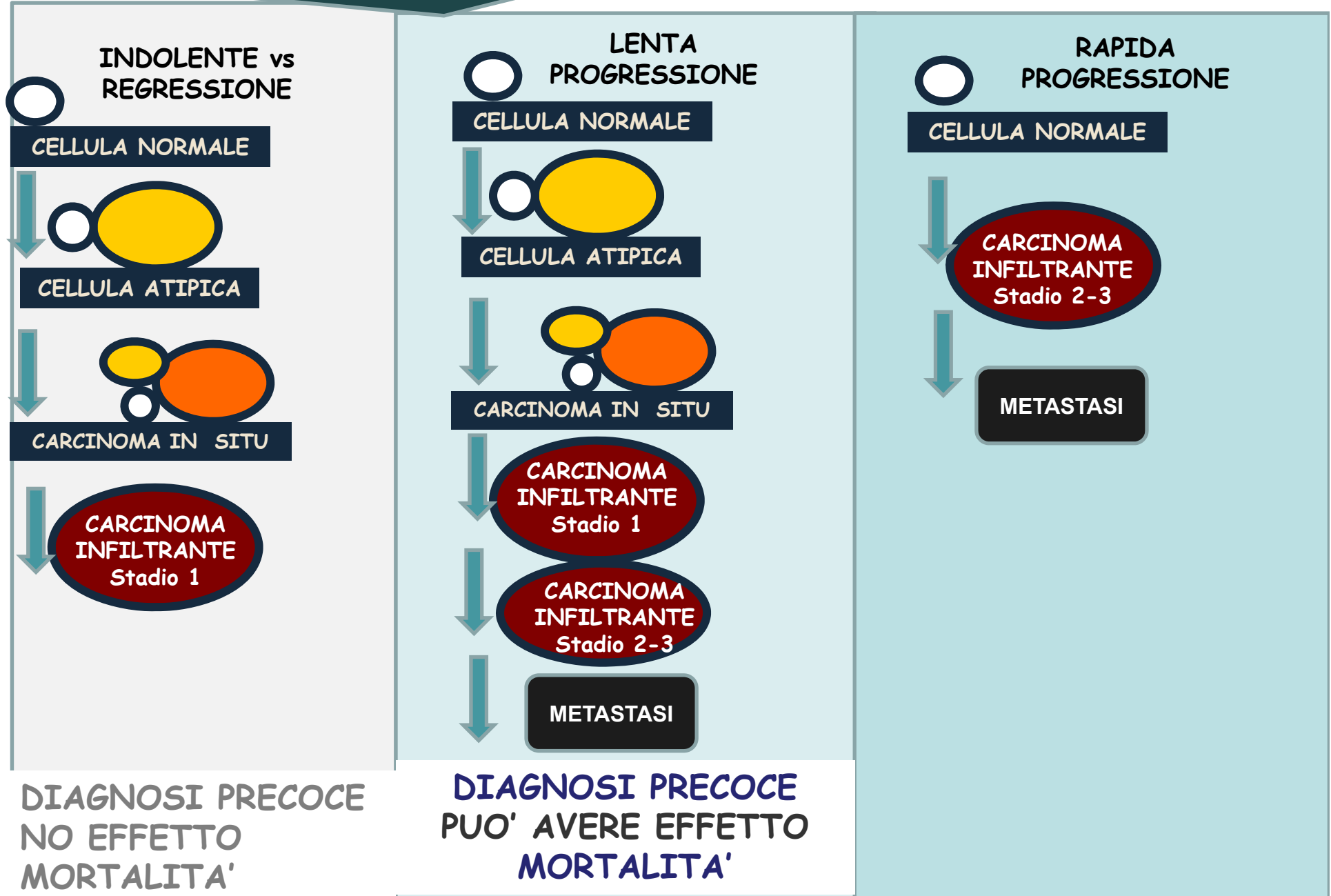
NUOVO PARADIGMA: VARIABILE progressione



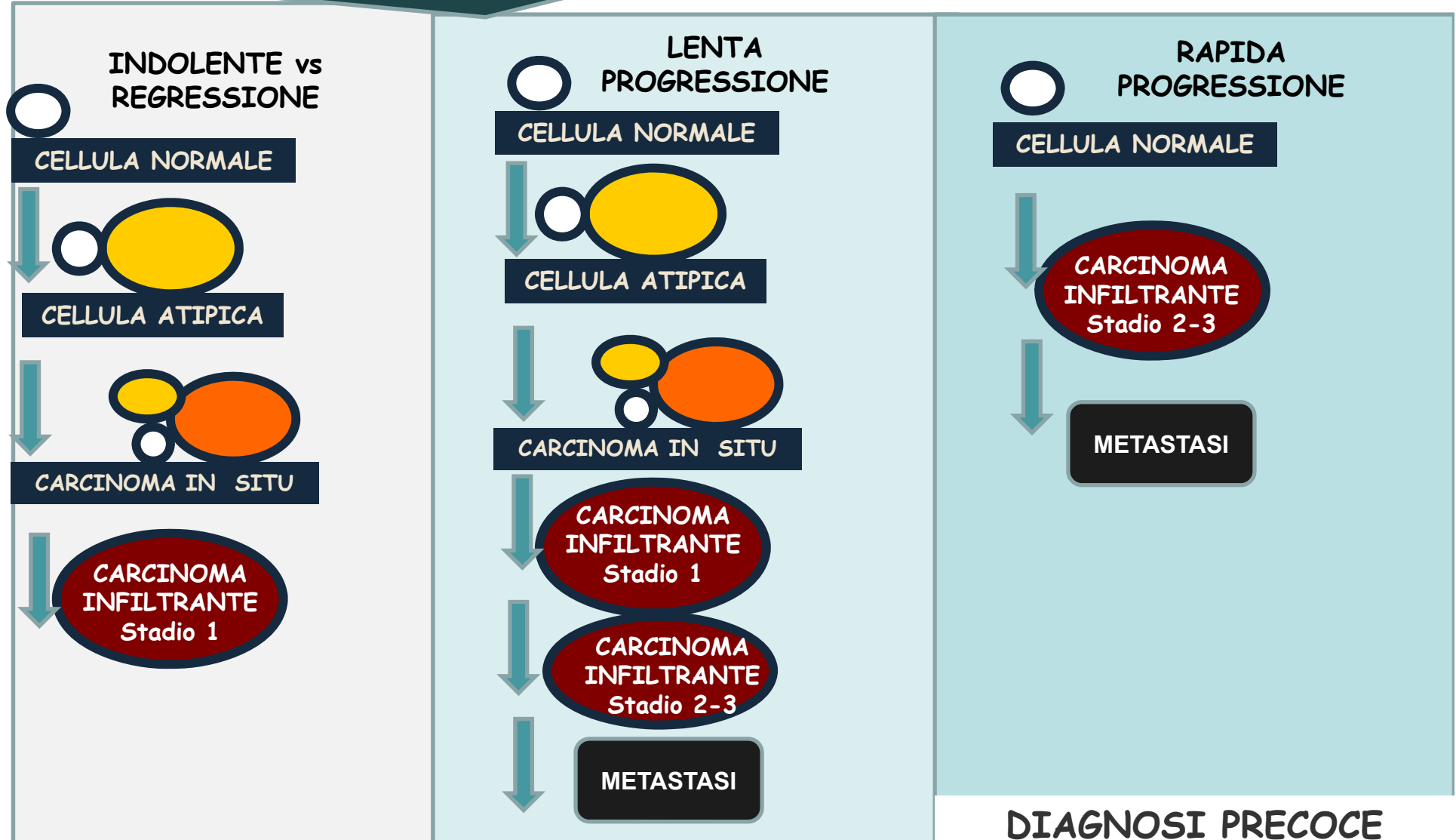
NUOVO PARADIGMA: VARIABILE progressione



NUOVO PARADIGMA: VARIABILE progressione



NUOVO PARADIGMA: VARIABILE progressione



DIAGNOSI PRECOCE
NO EFFETTO
MORTALITA'

DIAGNOSI PRECOCE
PUO' AVERE EFFETTO
MORTALITA'

DIAGNOSI PRECOCE
TERAPIA SISTEMICA
PUO' AVERE EFFETTO
MORTALITA'

Benefici e danni nell'ambito dello screening alla luce delle controversie in corso: che ricadute sulla comunicazione.



Come il termine "carcinoma" influenza
le decisioni di trattamento e la qualità
della vita



To avoid pathological over diagnosis.

How?

A. To use core biopsy

B. To think again about the B category (pathological riskcategory) (involve EWGBSP for guideline)
(we know that B3 lesions, if correct, are a overdiagnosis
(lesions that probably will evolve towards a low risk neoplasia) : **No Surgical treatment?**

C. **To change the diagnostic definition of lesions at low/no risk of death (involve EWGBSP for guideline)**

Low grade DCIS: DIN

Low grade LCIS: LIN

Tubular carcinoma: tubular neoplasia

Cribriform carcinoma: cribriform neoplasia

(St. Gallen Recommendations 2011:NO post surgical treatment)

4. To avoid false negative/positive diagnosis:

How:

Immunocytochemical markers

Invasive vs Not invasive cancer: p63

High risk vs Low risk (in situ/invasive): ER+/PR+/Ki67 (low)/HER2-



CRITICITA'....

- a) natura dei messaggi « ultrasemplificata »
- b) nelle varie posizioni c'è poco equilibrio
- c) **COMPLESSITA' VARIABILI** intrinseche e di sistema
- d) complessità che non possono essere adeguatamente spiegate sia alla donna che anche a molti professionisti della salute che possono perdere alcune sottigliezze..





..... e quali risposte....

Come contenere overdiagnosi-overtreatment ?

- ▶ Programmi di screening di qualità
- ▶ Monitoraggio continuo dei dati e audit Multidisciplinari
- ▶ Professionisti dedicati alla diagnosi ed al trattamento del carcinoma della mammella
- ▶ Trattamento paziente all'interno di percorsi multidisciplinari certificati.





..... e quali risposte....

Come contenere overdiagnosi-overtreatment ?

- Programmi di screening di qualità
- Monitoraggio continuo dei dati e audit Multidisciplinari
- Professionisti dedicati alla diagnosi ed al trattamento del carcinoma della mammella
- Trattamento paziente all'interno di percorsi multidisciplinari certificati.

- ▶▶ **Ricerca!!!** per comprendere meglio la biologia e capacità di progressione di queste neoplasie
- ▶▶ **Programmi di educazione e formazione personalizzati** circa la comprensione complessità variabili in campo
- ▶▶ **Programmi di educazione rivolti ai medici-personale sanitario** circa la comprensione corrente di diversi tipi di DCIS/neoplasie indolenti
- ▶▶ **Programmi di educazione e formazione personalizzati sulle modalità di comunicazione dati** « in progress»!!!!



**Benefici e danni nell'ambito dello screening alla luce delle controversie in corso:
che ricadute sulla comunicazione.**



**Benefici e danni nell'ambito dello screening alla luce delle controversie in corso:
che ricadute sulla comunicazione.**



..CHI HA DUBBI PENSA.....

.....CHI HA CERTEZZE SBAGLIA