SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

ISTITUTO SCIENTIFICO ROMAGNOLO PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI

Analisi dei dati del Registro del Tumore della mammella della Regione Emilia-Romagna

FABIO FALCINI
LAURO BUCCHI
ALESSANDRA RAVAIOLI
ORIETTA GIULIANI
SILVIA MANCINI
ROSA VATTIATO

Bologna, 9 marzo 2016

La casistica del Registro

Numero di casi per residenza

		Tumore della mammella		
Residenza	PERIODO	in situ	invasivi	Totale
Piacenza	2003-2012	336	2562	2898
Parma	1997-2012	890	6449	7339
Reggio Emilia	1997-2012	850	7097	7947
Modena	1997-2012	1624	9827	11451
Bologna	1997-2007	979	8808	9787
Imola	1997-2012	363	1792	2155
Ferrara	1997-2011	586	6030	6616
Ravenna	1997-2012	989	6075	7064
Forlì	1997-2012	473	2857	3330
Cesena	1997-2012	329	2628	2957
Rimini	1997-2012	493	4140	4633
Romagna	1997-2012	2284	15700	17984
Totale RER	1997-2012	7912	58265	66177

Le lesioni e le donne del Registro

66,177 lesioni della mammella

	Donne	
N. Donne con diagnosi di	Numero	%
1 lesione	59,382	95.33
2 lesioni	3,222	4.56
3 lesioni	106	0.10
4 lesioni	7	0.01
5 lesioni	1	
Totale	62,718	100.0

59,382 Donne con unica lesione

3,336 Donne con più di una lesione

Lesioni definite come secondo tumore incidente per le regole IARC

	Donne	
N. Donne con diagnosi di	Numero	%
1 tumore	62,201	99.81
2 tumori	172	0.19
Totale	62,373	100.0

62,545 tumori IARC della mammella registrate in 62,373 donne

3,632 lesioni della mammella registrate in più rispetto ad un Registro Tumori

Indicatori di qualità

Livello della diagnosi

Conferma istologica sulla lesione o su metastasi, %

	Tumore della mammella			
Residenza	≤44	45-74	75+	Totale
Piacenza	98.3	99.5	93.6	97.8
Parma	99.0	97.6	78.7	93.4
Reggio Emilia	98.9	97.6	70.4	91.4
Modena	99.7	99.7	95.5	98.9
Bologna	99.8	99.0	92.9	97.8
Imola	96.1	96.7	78.3	92.9
Ferrara	97.0	97.9	88.3	95.6
Ravenna	98.9	98.8	76.7	93.8
Forlì	99.7	99.3	86.0	95.9
Cesena	99.1	99.0	83.6	96.1
Rimini	99.6	99.3	91.6	97.8
Romagna	99.3	99.0	83.2	95.6
Totale RER	99.0	98.7	85.3	95.7

Livello della diagnosi

DCO, %

	Tumore della mammella			
Residenza	≤44	45-74	75+	Totale
Piacenza	0.0	0.0	0.5	0.1
Parma	0.0	0.1	1.7	0.4
Reggio Emilia	0.0	0.0	0.5	0.1
Modena	0.0	0.0	0.3	0.1
Bologna	0.0	0.1	0.3	0.1
Imola	0.0	0.2	2.8	0.7
Ferrara	0.0	0.0	1.2	0.3
Ravenna	0.0	0.0	1.6	0.4
Forlì	0.0	0.0	1.9	0.5
Cesena	0.0	0.1	1.4	0.3
Rimini	0.2	0.1	0.3	0.2
Romagna	0.1	0.1	1.3	0.3
Totale RER	0.0	0.1	0.9	0.2

Incidenza

INCIDENZA: 2008-2012

	Tumore in situ			
Residenza	N. casi	Tasso grezzo	Tasso std	IC 95%
Piacenza	29	19.5	15.7	13.1 - 18.6
Parma	51	22.7	18.0	15.8 - 20.5
Reggio Emilia	61	22.9	19.5	17.4 - 21.9
Modena	104	29.2	24.9	22.8 - 27.2
Bologna	~	~	~	~
Imola	27	40.2	33.5 *	28.0 - 39.9
Ferrara	40	21.2	15.2 *	12.8 - 18.0
Ravenna	73	36.4	30.2	27.1 - 33.6
Forlì	31	32.2	26.8	22.6 - 31.5
Cesena	22	20.4	16.8	13.7 - 20.5
Rimini	48	29.0	24.3	21.3 - 27.6
Romagna	174	30.6	25.4	23.7 - 27.2
Totale RER	486	26.8	22.1	21.2 - 23.0

N. Casi: numero medio annuo di casi incidenti - Tasso std: tasso per 100.000 abitanti standardizzato per età secondo pop. europea

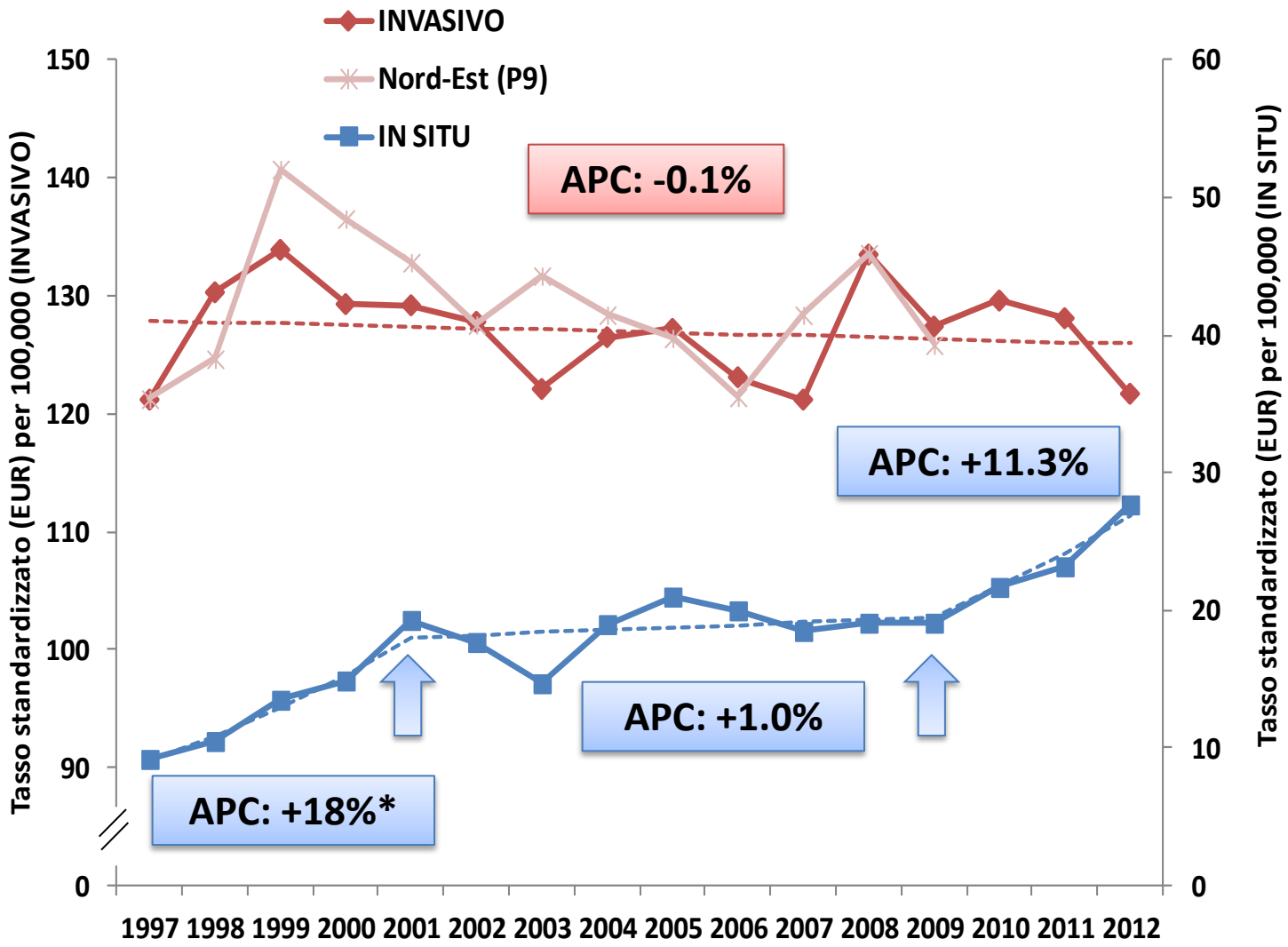
INCIDENZA: 2008-2012

	Tumore invasivo			
Residenza	N. casi	Tasso grezzo	Tasso std	IC 95%
Piacenza	246	165.0	110.0 *	103.4 - 117.0
Parma	407	179.5	123.4	117.6 - 129.4
Reggio Emilia	469	174.6	128.2	122.7 - 133.9
Modena	651	182.4	131.9	127.1 - 136.8
Bologna	~	~	~	~
Imola	126	187.7	129.6	119.0 - 141.0
Ferrara	418	222.8	139.4 *	132.2 - 147.0
Ravenna	397	197.5	133.1	126.8 - 139.7
Forlì	173	180.0	120.5	112.0 - 129.7
Cesena	173	163.9	118.3	110.1 - 127.0
Rimini	307	185.6	136.1	129.0 - 143.5
Romagna	1050	184.8	129.2	125.4 - 133.0
Totale RER	3367	183.8	128.2	126.1 - 130.3

Nord-Est 125.9
Nord-Ovest 121.4
Centro 101.8
Sud ed Isole 90.7
Italia (P38) 111.2

N. Casi: numero medio annuo di casi incidenti - Tasso std: tasso per 100.000 abitanti standardizzato per età secondo pop. europea

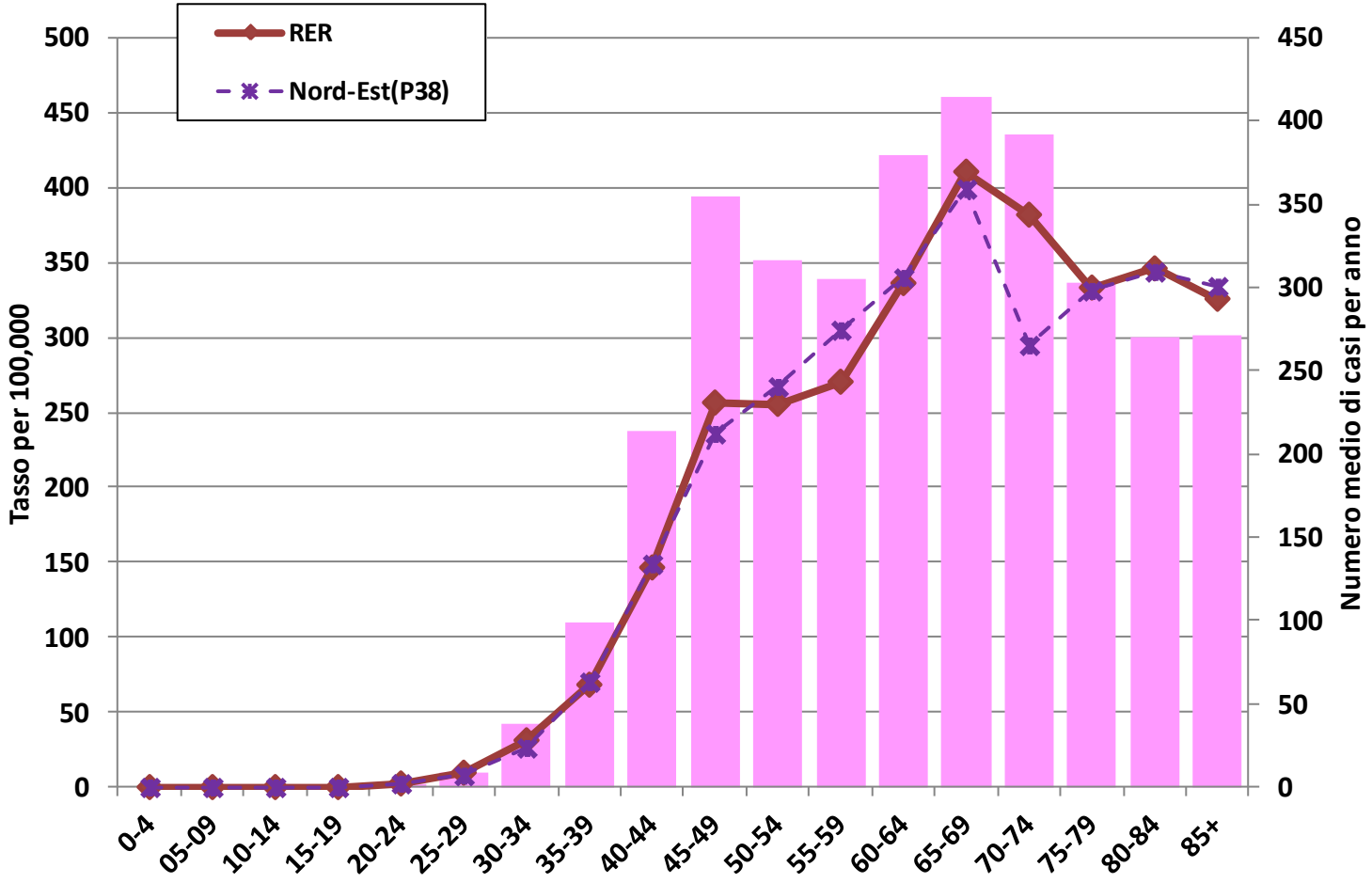
INCIDENZA: TREND 1997-2012



APC: Variazione percentuale annua,* variazione significativa
La stima della variazione è stata effettuata tramite il modello di regressione Joinpoint

INCIDENZA 2008-2012 per fasce di età: Tassi per 100,000 e Numero medio annuo di casi

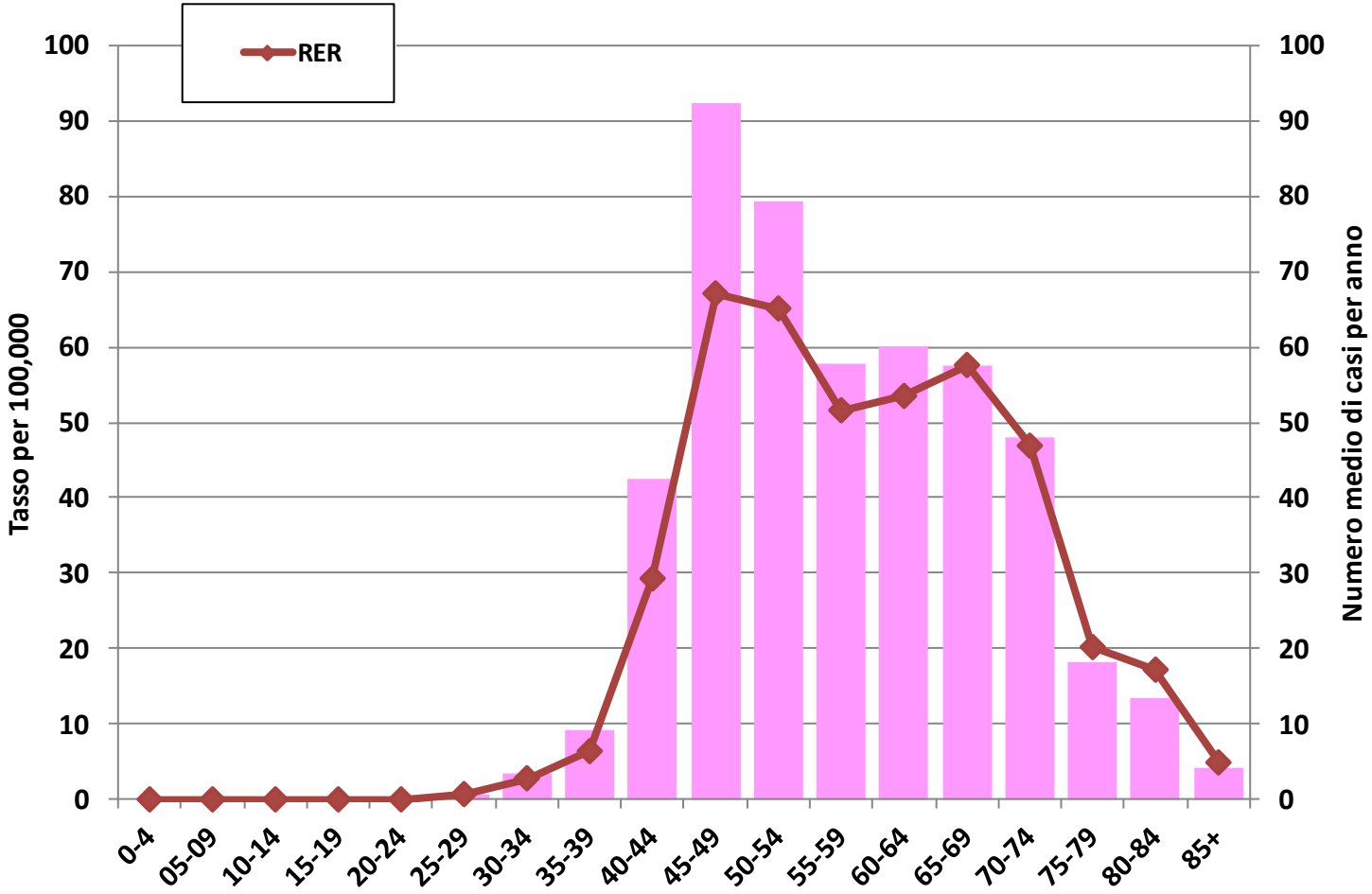
Tumore invasivo



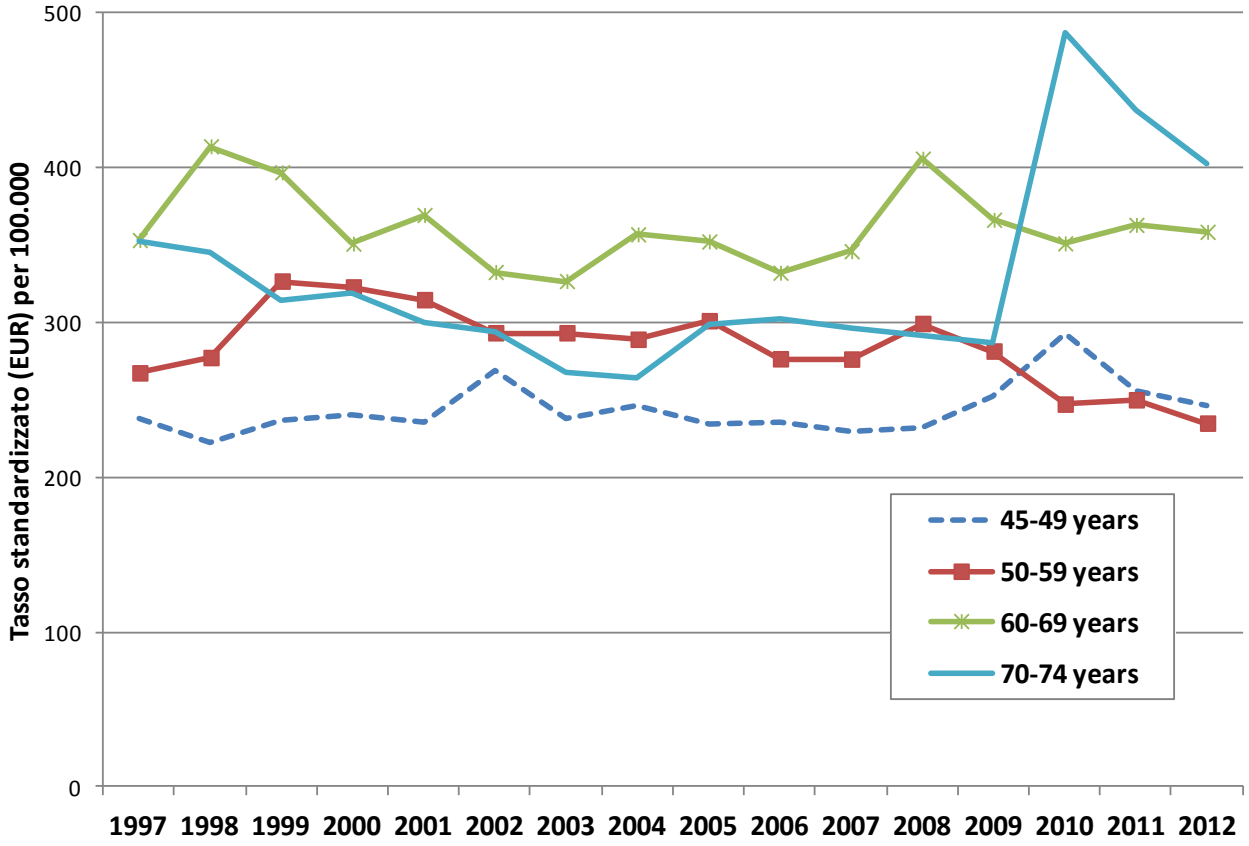
Il tasso età-specifico relativo al Nord-est (p38) si riferisce al periodo 2006-2009 estratto da ITACAN © Association of Cancer Registries

INCIDENZA 2008-2012 per fasce di età:
Tassi per 100,000 e Numero medio annuo di casi

Tumore in situ



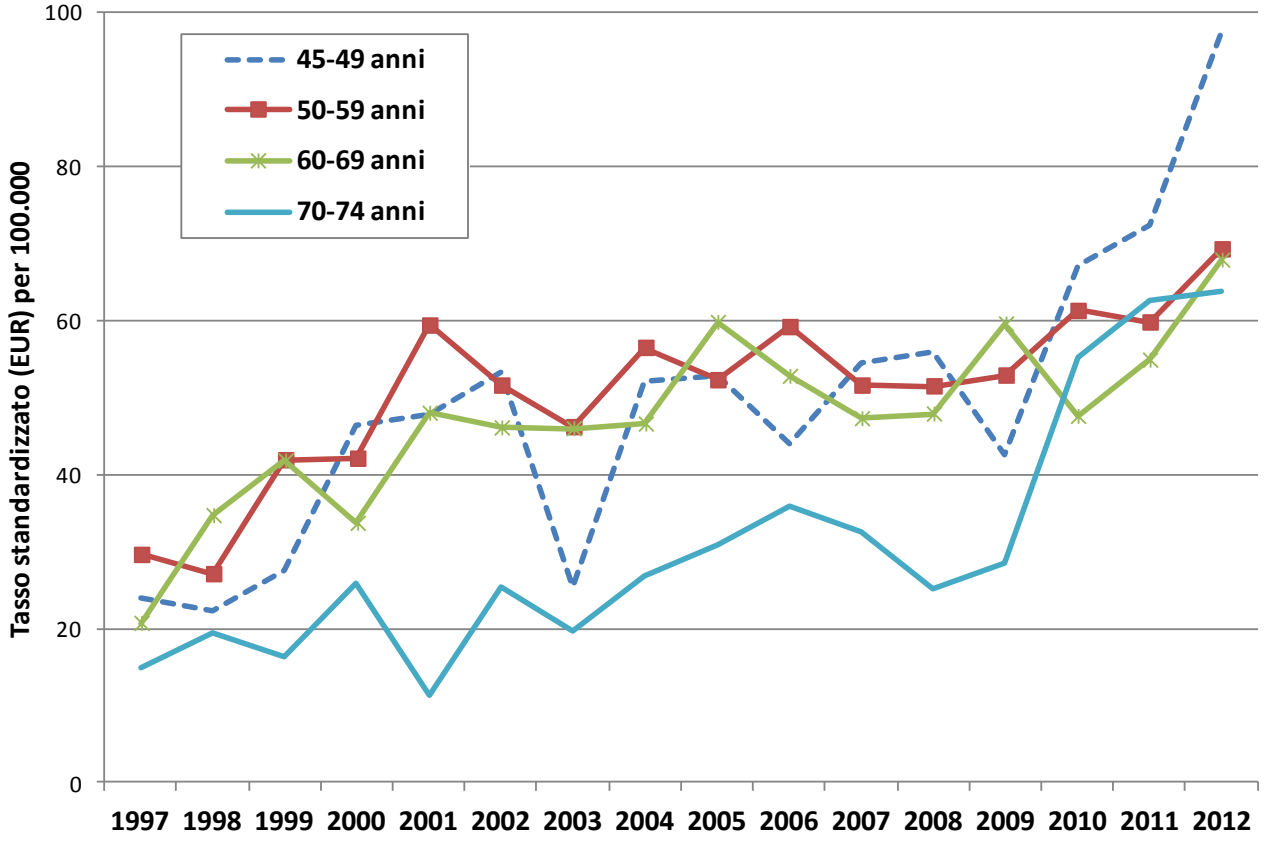
INCIDENZA: TREND 1997-2012
Tumori invasivi per fasce di età



	PERIODO	APC, %	IC 95%
45-49	1997-2012	0.7	-0.1 - 1.4
50-59	1997-1999	11.6	-3.6 - 29.1
	1999-2012	-2.0*	-2.7 - -1.2
60-69	1997-2012	-0.3	-1.1 - 0.5
70-74	1997-2004	-4.3	-8.9 - 0.6
	2004-2012	6.8*	2.6 - 11.2

APC: Variazione percentuale annua,* variazione significativa
La stima della variazione è stata effettuata tramite il modello di regressione Joinpoint

INCIDENZA: TREND 1997-2012
Tumori in situ per fasce di età

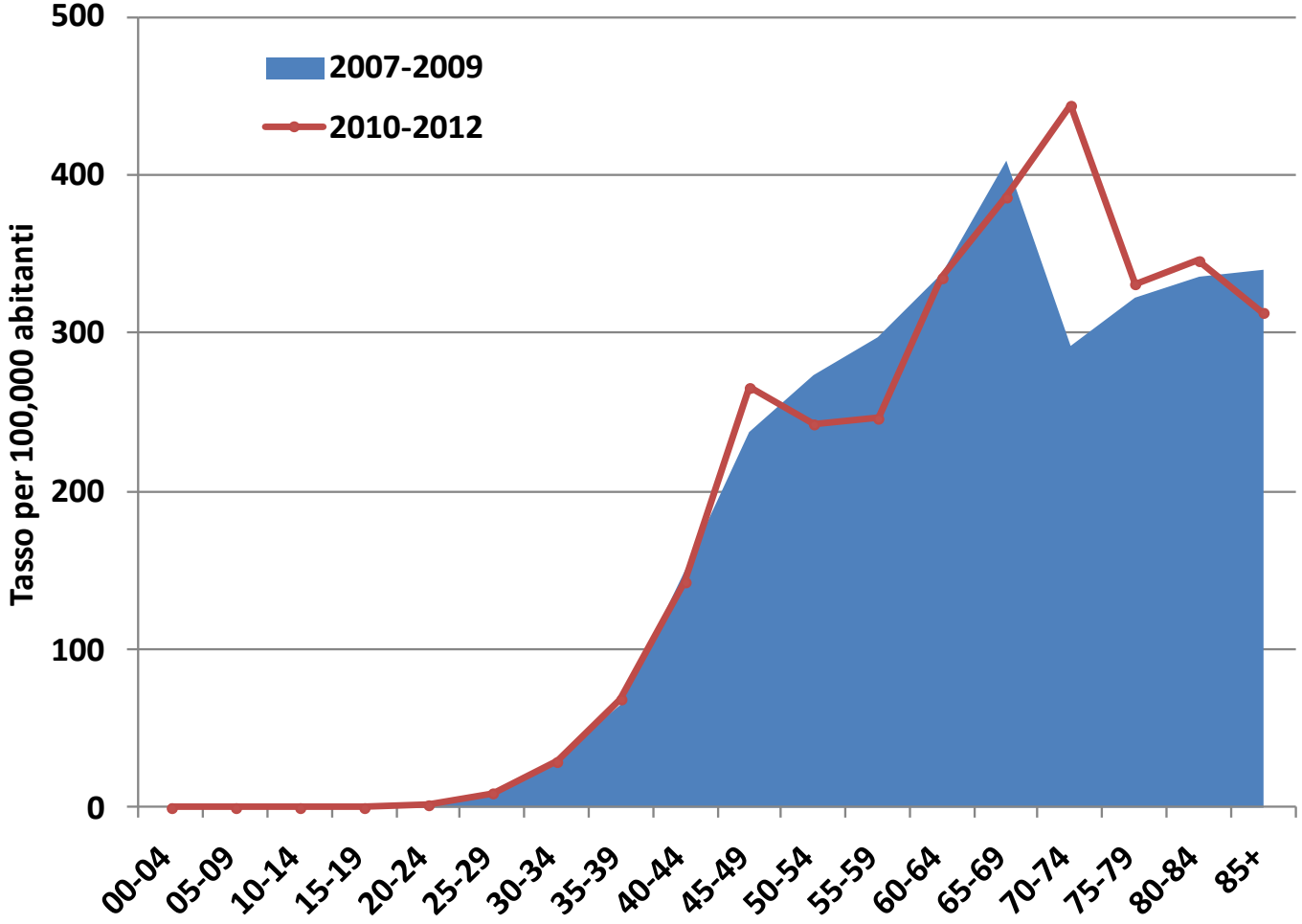


	PERIODO	APC, %	IC 95%
45-49	1997-2012	7.0*	4.1 - 10.0
50-59	1997-2001	16.6*	4.2 - 30.5
	2001-2012	1.6	-0.3 - 3.5
60-69	1997-2012	4.0*	2.0 - 6.1
70-74	1997-2012	9.8*	6.9 - 12.9

APC: Variazione percentuale annua,* variazione significativa
La stima della variazione è stata effettuata tramite il modello di regressione Joinpoint

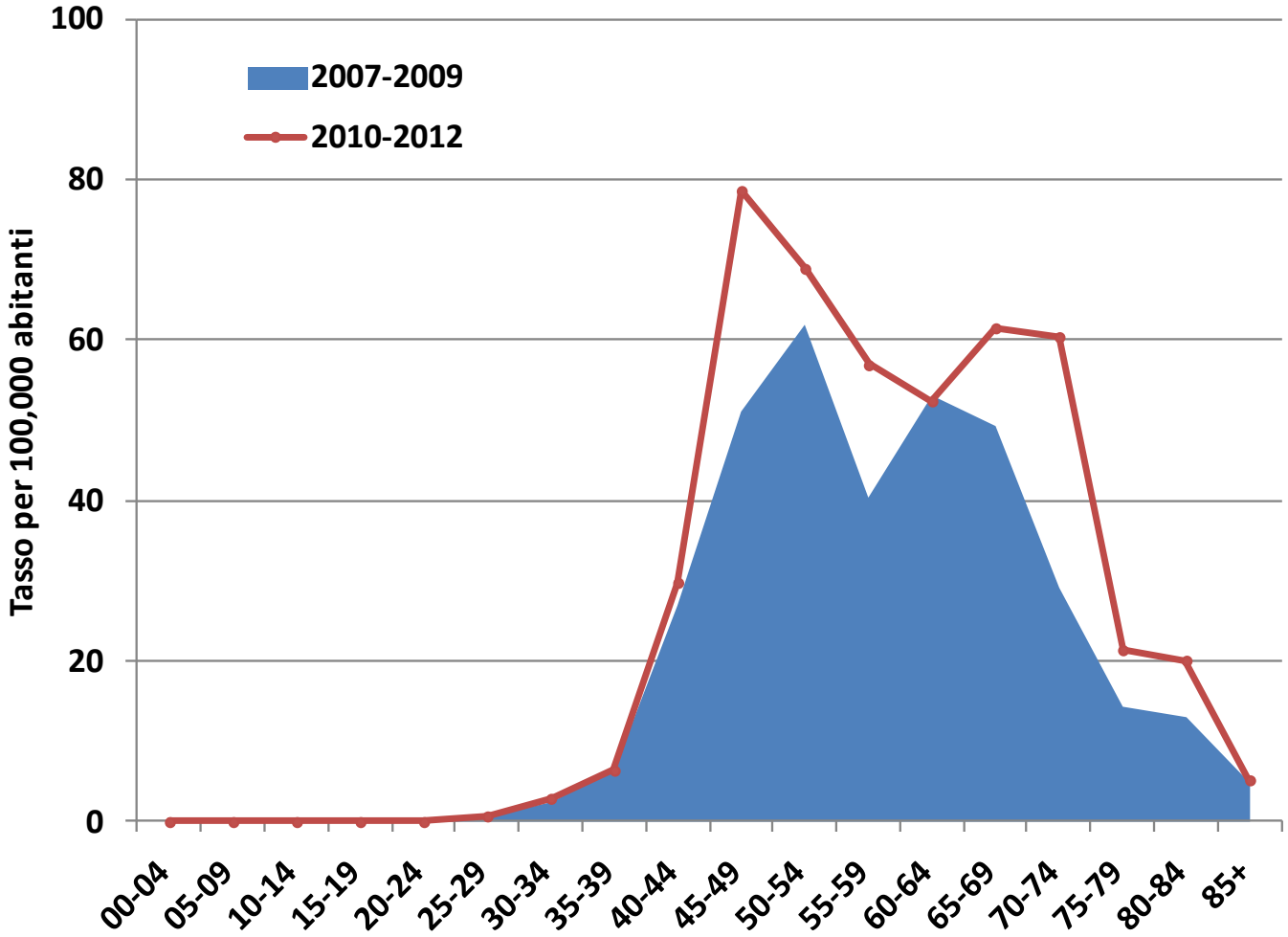
INCIDENZA PER ETA': Trienni a confronto

Tumore invasivo



INCIDENZA PER ETA': Trienni a confronto

Tumore in situ



MENU

1. Prevalenza dei cancri in stadio II+ e incidenza dei cancri d'intervallo nelle donne di 45-49 anni aderenti allo screening
2. Incidenza dei cancri pT2+ a 14 anni dall'introduzione dello screening
3. Incidenza dei cancri in stadio II-III e IV dal 1997 al 2012
4. Screening mammografico e rischio di cancro con caratteristiche recettoriali e biomolecolari sfavorevoli

Prevalenza dei cancri in stadio II+ e incidenza dei cancri d'intervallo nelle donne di 45-49 anni aderenti allo screening

American Cancer Society

New Breast Cancer Screening Guideline

for women with average risk

Talk with your doctor about when to begin screening. **Women should have the opportunity to begin screening** if they choose.

Begin **yearly mammograms** by age 45.

Transition to mammograms **every other year** at age 55 or continue with annual mammography, depending on your preferences.

Continue to have regular mammograms for as long as you're in good health.

LEARN MORE ABOUT BREAST CANCER SCREENING

Distribuzione per stadio, per stato di screening e fascia d'età (2010-2012)

Non screen detected		Stadio, %			
	N. casi	I	II+	LS	NS
45-49	572	42.8	48.4	0.2	8.6
50-54	415	43.9	48.0	0.2	8.0
55-64	803	38.0	50.4	0.9	10.7

P = 0.11

Screen detected		Stadio, %			
	N. casi	I	II+	LS	NS
45-49	438	61.2	34.7	0.2	3.9
50-54	405	55.6	38.0	0.2	6.2
55-64	972	66.4	28.3	0.0	5.3

P = 0.003

Escluso il RTP di Bologna e di Ferrara

Tassi d'incidenza dei cancri d'intervallo per stadio e fascia d'età, per 1000 (2010-2012)

1° anno d'intervallo

			Stadio		
	N. casi	Tasso di incidenza	I	II+	NS
45-49	19	0.48	0.25	0.20	0.03
50-54	15	0.52	0.21	0.24	0.07
55-64	27	0.47	0.19	0.26	0.02

Tassi d'incidenza dei cancri d'intervallo per stadio e fascia d'età, per 1000 (2010-2012)

1° e 2° anno d'intervallo

			Stadio		
	N. casi	Tasso di incidenza	I	II+	NS
45-49	28	0.71	0.35	0.33	0.03
50-54	43	1.49	0.55	0.83	0.10
55-64	88	1.54	0.56	0.88	0.11
		IRR 0.48 (0.30-0.76)		IRR 0.40 (0.21-0.76)	

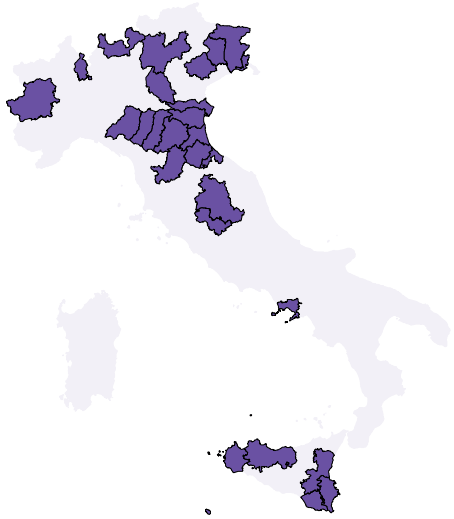
Incidenza dei cancri pT2+ a 14 anni dall'introduzione dello screening

Studio Nazionale

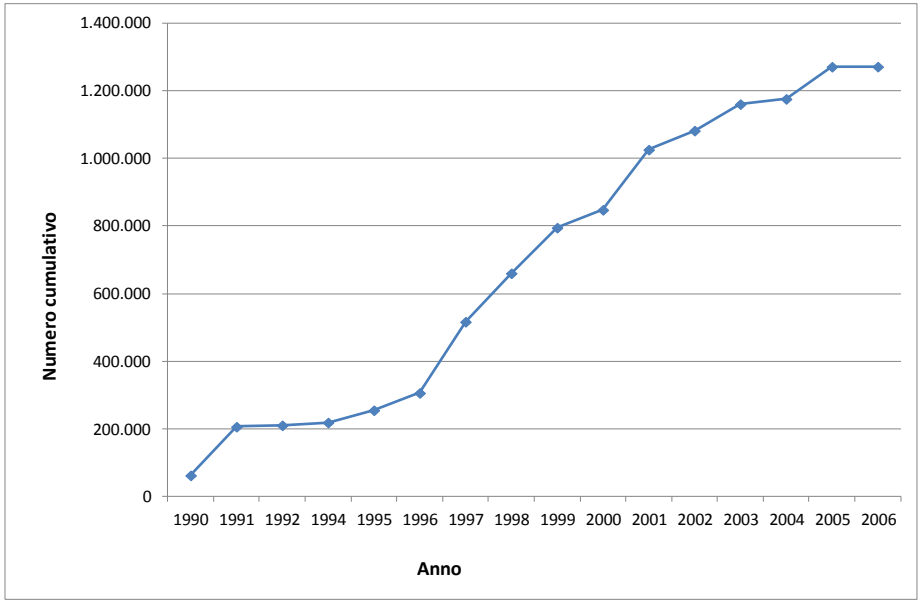
Decreasing Incidence of Late-Stage Breast Cancer After the Introduction of Organized Mammography Screening in Italy

Flavia Foca, BStat[1]; Silvia Mancini, BStat[1]; Lauro Bucchi, MD[1]; Donella Puliti, PhD[2]; Marco Zappa, MD[2]; Carlo Naldoni, MD[3]; Fabio Falcini, MD[1]; Maria L. Gambino, PhD[4]; Silvano Piffer, MD[5]; Maria E. Sanoja Gonzalez, PhD[6]; Fabrizio Stracci, MD, PhD[7]; Manuel Zorzi, MD[8]; Eugenio Paci, MD[2]; and the IMPACT Working Group

Cancer June 1, 2013



area dello progetto IMPATTO-1



Aspetti del disegno

1. l'anno d'inizio dello screening a livello comunale è stato definito come l'anno di registrazione del primo caso di cancro in una donna invitata;

2. gli anni di registrazione del cancro a livello comunale sono stati sincronizzati sull'anno d'inizio dello screening, qui indicato come anno 1;

3. lo studio è stato limitato alle aree di registrazione nelle quali l'introduzione dello screening è stata più rapida, cioè le aree nelle quali la proporzione di cancri screen-detected sul totale degli incidenti è stata ≥30% entro l'anno 2;

4. l'incidenza di riferimento a livello comunale è stata basata sugli ultimi 3 anni prima dell'anno 1 e, perciò, si è assunto che fosse stabile;

5. Sono stati valutati gli effetti sull'incidenza dei cancri pT2-pT4 tra l'anno 1 e l'anno 14;

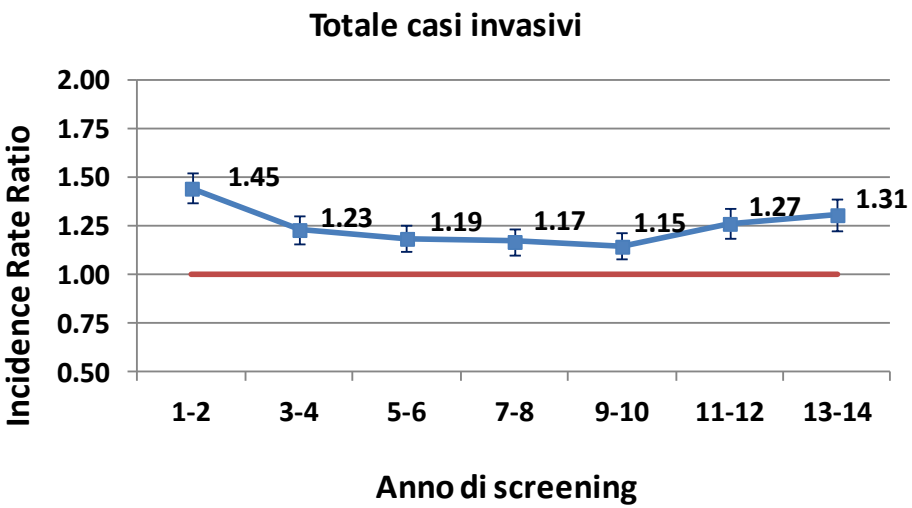
L'area in studio

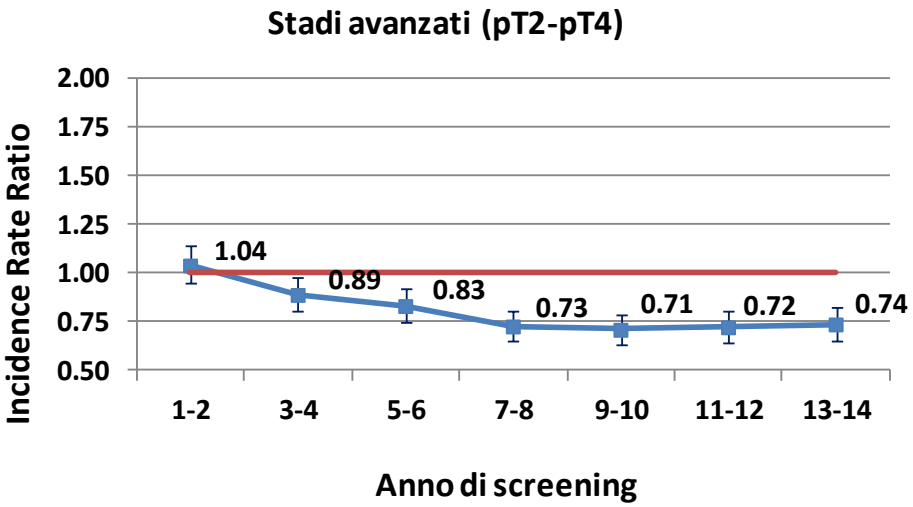
Tabella 1: Registri, numero di comuni, anno di introduzione dello screening a livello comunale, numero di anni di registrazione, numero di tumori della mammella incidenti prima e dopo l'introduzione del programma di screening organizzato della mammella: età 55-74 anni

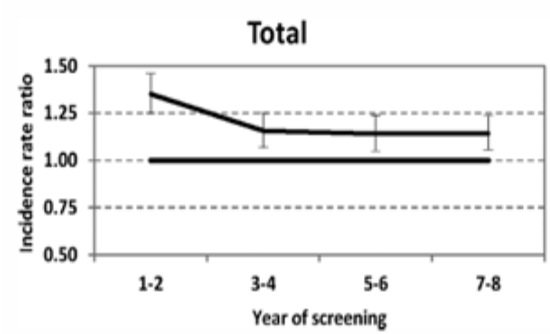
Registro Tumori	No. di comuni	Anno di introduzione dello screening	No. di anni di registrazione				No. tumori della mammella registrati	
			Prima		Dopo			
			Min	Max	Min	Max	Prima	Dopo
Romagna	67	1995-2000	3	3	6	14	926	5181
Modena	47	1995-2001	3	3	8	14	683	3409
Ferrara	26	1997-1999	3	3	6	14	465	2392
Parma	47	1997-2002	3	3	8	14	462	2210
Bologna	50	1998-2003	1	3	5	10	214	1394
Reggio Emilia	38	1998-2003	1	3	10	14	213	1387
Totale	**275**	**1995-2003**	**1**	**3**	**5**	**14**	**2963**	**15973**

Risultati

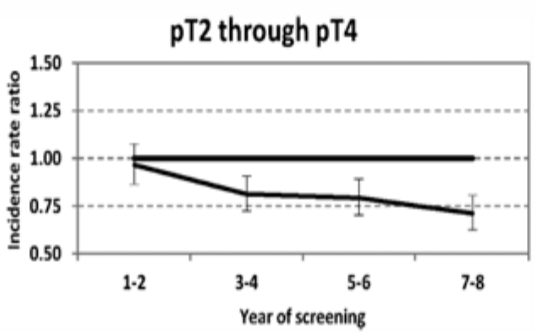
Figura 2: Ratio con intervalli di confidenza al 95% tra tassi di incidenza standardizzati per età (pop. Std Europa) osservati e attesi di tumore della mammella per biennio di screening (età 55-74 anni)







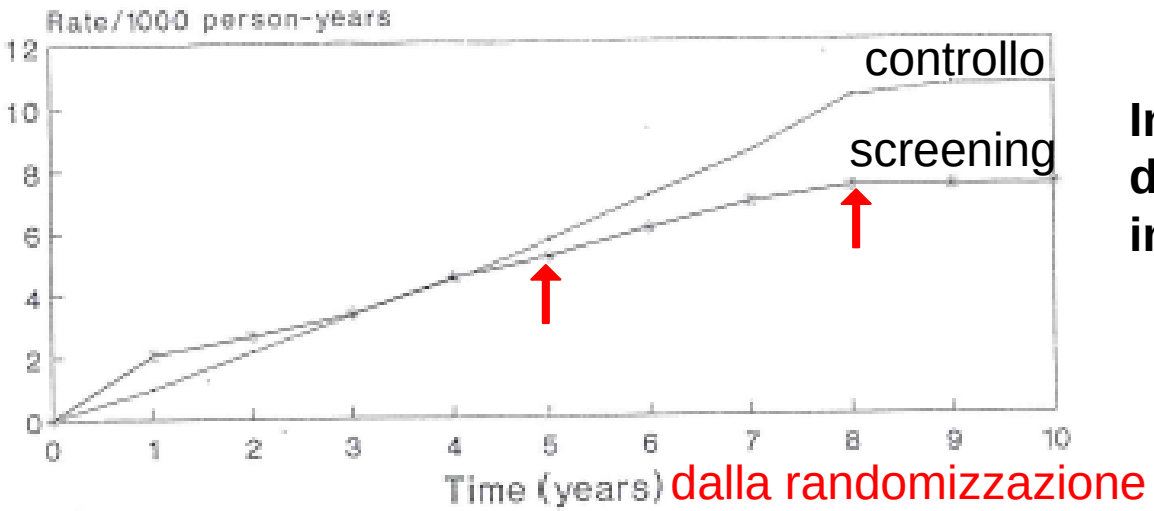
Cancer June 1, 2013



Update of the Swedish two-county program of mammographic screening for breast cancer

Tabàr L, Fagerberg G, Duffy SW, Day NE, Gad A, Gröntoft O.

Radiol Clin North Am 1992;30:187-210



dalla randomizzazione

Incidenza cumulativa dei cancri in stadio II+

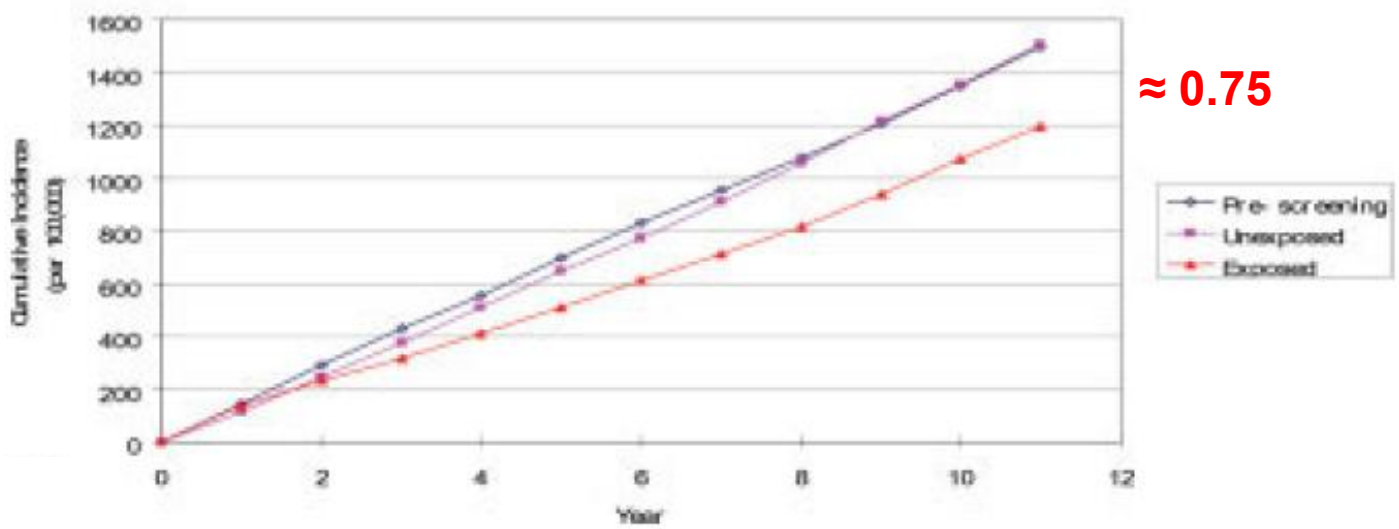
La randomizzazione ebbe luogo, in media, 1.5 anni prima del primo invito.

Perciò, l'incidenza dei cancri II+ cominciò a diminuire 3.5 anni dopo il primo invito e si stabilizzò dopo 6.5 anni.

Effect of Mammographic Service Screening on Stage at Presentation of Breast Cancers in Sweden

Swedish Organised Service Screening Evaluation Group

Cancer 2007;109:2205–12.



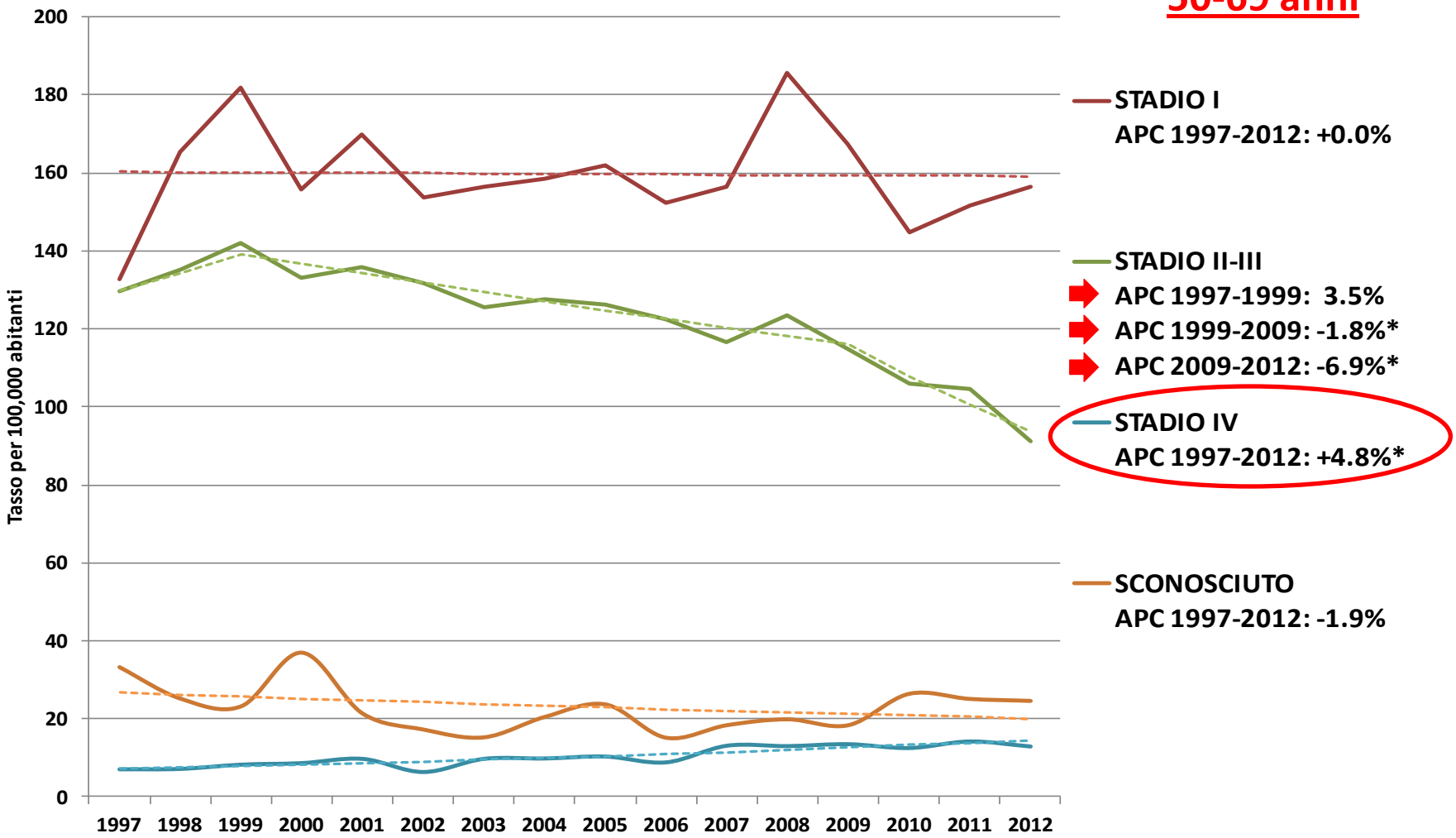
≈ 0.75

Cumulative incidence of tumors stage II or worse, 50–69 years.

Incidenza dei cancri in stadio II-III e IV dal 1997 al 2012

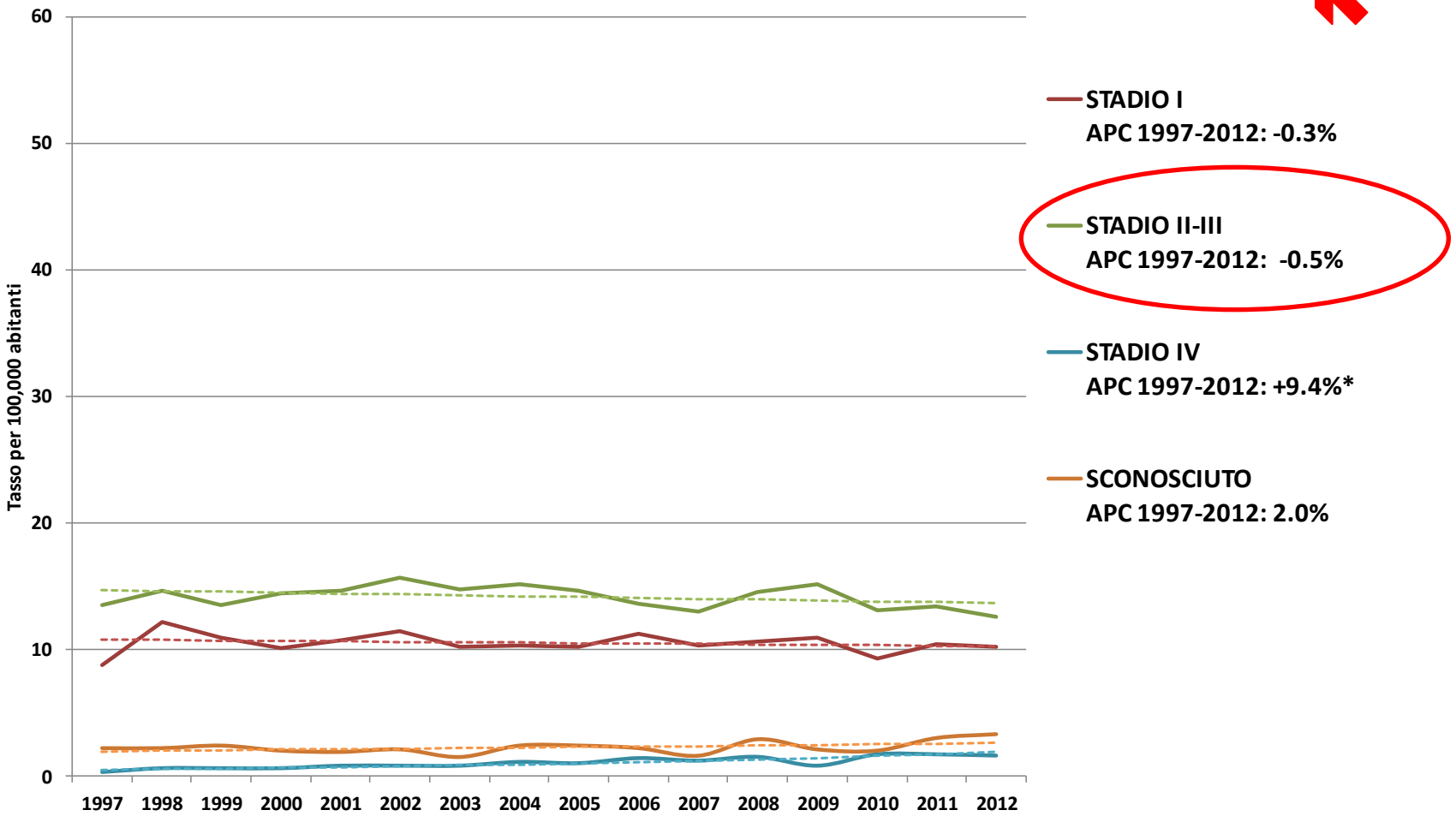
INCIDENZA: TREND 1997-2012
Tumori invasivi per stadio

50-69 anni

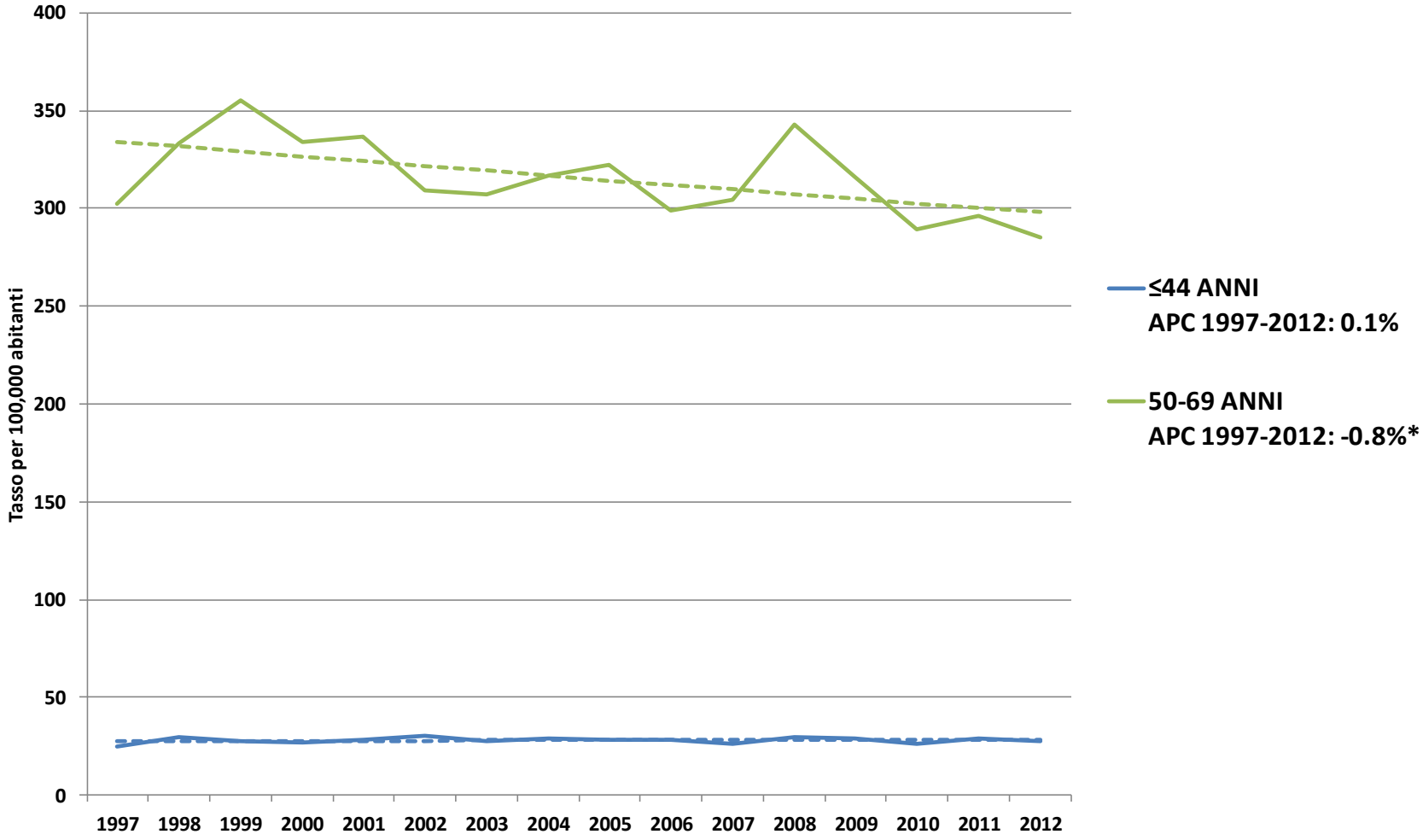


INCIDENZA: TREND 1997-2012
Tumori invasivi per stadio

<45 anni



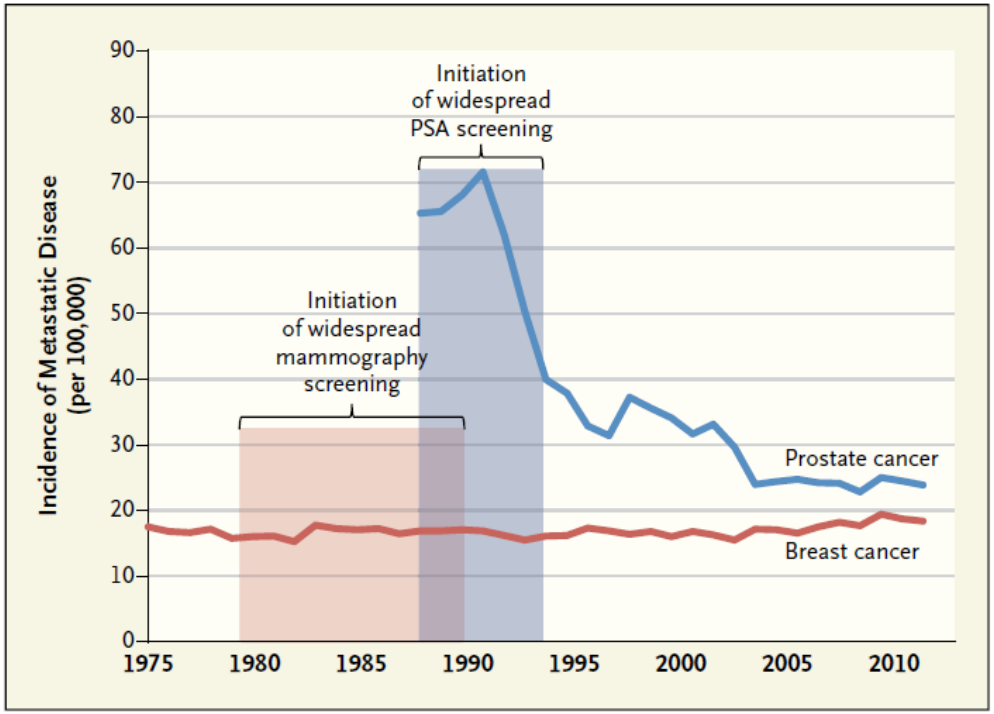
INCIDENZA: TREND 1997-2012
Tumori invasivi per fascia d'età



N ENGL J MED 373;18 NEJM.ORG OCTOBER 29, 2015

Trends in Metastatic Breast and Prostate Cancer — Lessons in Cancer Dynamics

H. Gilbert Welch M.D., M.P.H., David H. Gorski, M.D., Ph.D., and Peter C. Albertsen, M.D.



Incidence of Cancer That Was Metastatic at First Presentation, United States, 1975–2012.
Data are for breast cancer (SEER historic stage distant) among women 40 years of age or older and prostate cancer (American Joint Committee Stage IV) among men 40 years of age or older.

- Modello di Fisher
- Modello di Halsted
- Modello di Hellman

Effetto dello screening mammografico sul rischio di cancro della mammella con caratteristiche recettoriali e biomolecolari sfavorevoli

Razionale - 1

Br. J. Cancer (1991), **64**, 1133–1138

Breast screening, prognostic factors and survival – results from the Swedish two county study

S.W. Duffy[1], L. Tabar[2], G. Fagerberg[3], A. Gad[4], O. Gröntoft[5], M.C. South[1] & N.E. Day[1]

[1]*MRC Biostatistics Unit, 5 Shaftesbury Road, Cambridge CB2 2BW, UK;* [2]*Mammography Department, Central Hospital, 79182 Falun, Sweden;* [3]*Department of Diagnostic Radiology, University Hospital, 58185 Linköping, Sweden;* [4]*Pathology Department, Central Hospital, 79182 Falun, Sweden;* [5]*Department of Pathology, University Hospital, 58185 Linköping, Sweden.*

L'anticipazione diagnostica previene la progressione a G3

Razionale - 2

British Journal of Cancer (2005) 92, 156–161

Screen-detected *vs* clinical breast cancer: the advantage in the relative risk of lymph node metastases decreases with increasing tumour size

L Bucchi*[,1], A Barchielli[2], A Ravaioli[1], M Federico[3], V De Lisi[4], S Ferretti[5], E Paci[6], M Vettorazzi[7], S Patriarca[8], A Frigerio[9], E Buiatti[10] and the SCREENREG Working Group[11]

[1]Romagna Cancer Registry, Luigi Pierantoni Hospital, Forlì 47100, Italy; [2]Epidemiology Unit, ASL 10, Firenze, Italy; [3]Modena Cancer Registry, Modena, Italy; [4]Parma Cancer Registry, Parma, Italy; [5]Ferrara Cancer Registry, Ferrara, Italy; [6]Tuscany Cancer Registry/Epidemiology Unit, CSPO, Firenze, Italy; [7]Veneto Cancer Registry, Padova, Italy; [8]Piedmont Cancer Registry, CPO Piemonte, Torino, Italy; [9]First Screening Centre, Torino, Italy; [10]Tuscany Regional Health Agency, Firenze, Italy

L'anticipazione diagnostica
previene
la progressione a N+

Obiettivo

L'obiettivo dello studio è quello di valutare <u>se l'anticipazione diagnostica dello screening mammografico previene la progressione del tumore verso l'acquisizione di:</u>

1) negatività dei recettori per gli estrogeni (ER-)
2) negatività dei recettori per il progesterone (PR-)
3) amplificazione di Her-2 (Her-2+)
4) indice proliferativo elevato (Ki-67+)
5) stato di tumore Her-2 like (Her-2 +, ER- e PR-) con o senza Ki-67+
6) triplo-negatività

Razionale e disegno -1

Assunti:

- per ogni cancro, il diametro è un indicatore della sua età cronologica
- per i cancri Screen Detected, il diametro è un indicatore della durata della fase preclinica

Razionale e disegno - 2

Ipotesi di lavoro:

- il rischio per un cancro di avere un profilo recettoriale e biomolecolare sfavorevole è più basso per i cancri SD rispetto ai cancri sintomatici
- Per un cancro SD, questo vantaggio si consuma al crescere del diametro, cioè all'aumentare della durata della fase preclinica
- Un cancro SD diagnosticato virtualmente al termine della fase preclinica ha lo stesso rischio di avere un profilo recettoriale e biomolecolare sfavorevole di un cancro sintomatico

Analisi

Modello logistico con termine di interazione
tra il diametro del tumore e lo stato di screening

Casistica

- Romagna
- 2003-2011
- Donne di età 50-69 anni con diagnosi di tumore invasivo

% dati mancanti

TOTALE CASISTICA 3976

	n	%
ER	92	2,3
PRG	94	2,4
HER-2	193	4,9
Ki-67	139	3,5
Triplo-negatività	200	5,0
HER-2 like	200	5,0
Her-2 like e KI-67	232	5,8

Esclusioni

4102

tumori primitivi invasivi in donne di 50-69 anni

- 5 Tumori con morfologia: sarcoma e/o filloidi
- 53 Tumori con pT0, pT1nas e pT4
- 109 Tumori con terapia neoadiuvante eseguita
- 146 Tumori con metastasi a distanza pM+
- 12 Tumori con livello della diagnosi non istologico
- 70 Tumori con pT e dimensione mancante

3707 Tumori eleggibili

Risultati

Caratteristiche del tumore	SD (%)	NSD (%)
ER negativo	9.7	16.3*
PgR negativo	19.3	25.9*
Her-2 amplificato	12.7	16.9*
ER-,PgR-,Her-2 AMP → Her-2 like	4.0	6.2^
Ki-67 ≥20	23.6	35.0*
Her-2 like, Ki-67≥20	2.3	4.5*
Triplo negativo	5.2	9.3*

* p-value≤0.0001
^ p-value=0.004

CASISTICA **3571**

ER Negativo **441**

Dimensione	Stato di screening	OR	Intervalli di confidenza 95%	
1-12 mm	NSD	1.00		
	SD	0.63	0.452	0.878
13-17 mm	NSD	1.00		
	SD	0.41	0.258	0.662
18-27 mm	NSD	1.00		
	SD	0.68	0.446	1.046
28+ mm	NSD	1.00		
	SD	0.69	0.374	1.285

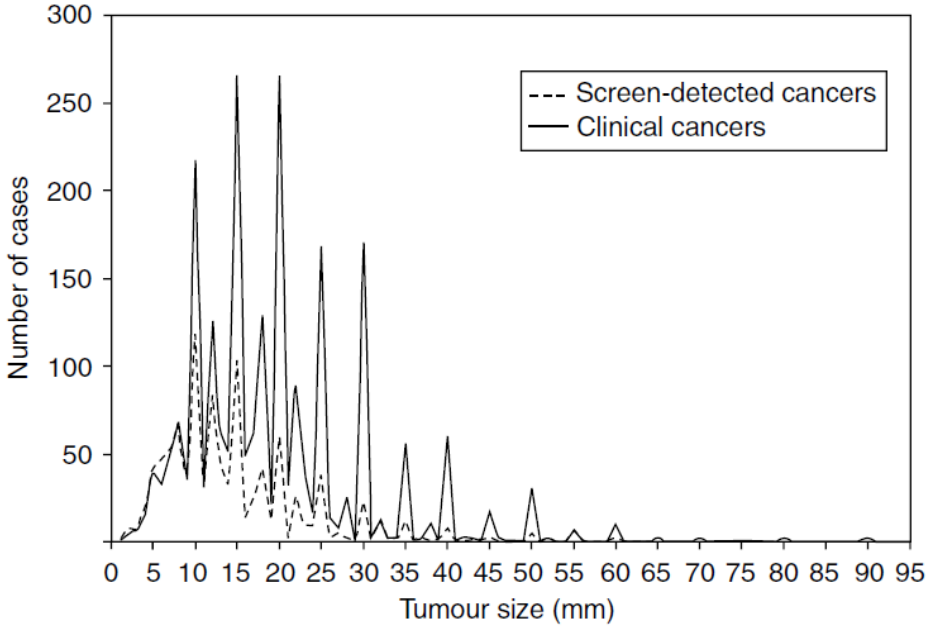


Figure 1 Frequency distribution of study cases ($n = 3329$) by detection modality and tumour size.

- I patologi tendono ad arrotondare il diametro tumorale al più vicino multiplo di 5 mm
- Il diametro tumorale è stato categorizzato in modo che le categorie rappresentino dei cluster attorno ai multipli di 5 mm

CASISTICA **3571**

ER Negativo **441**

Dimensione	Stato di screening	OR	Intervalli di confidenza 95%	
1-12 mm	NSD	1.00		
	SD	0.63	0.452	0.878
13-17 mm	NSD	1.00		
	SD	0.41	0.258	0.662
18-27 mm	NSD	1.00		
	SD	0.68	0.446	1.046
28+ mm	NSD	1.00		
	SD	0.69	0.374	1.285

CASISTICA **3571**

PgR Negativo **782**

Dimensione	Stato di screening	OR	Intervalli di confidenza 95%	
1-12 mm	NSD	1.00		
	SD	0.78	0.604	1.008
13-17 mm	NSD	1.00		
	SD	0.69	0.489	0.988
18-27 mm	NSD	1.00		
	SD	0.75	0.531	1.056
28+ mm	NSD	1.00		
	SD	0.84	0.507	1.402

CASISTICA **3575**

Her-2 AMP **517**

Dimensione	Stato di screening	OR	Intervalli di confidenza 95%	
1-12 mm	NSD	1.00		
	SD	0.68	0.505	0.915
13-17 mm	NSD	1.00		
	SD	0.56	0.381	0.821
18-27 mm	NSD	1.00		
	SD	1.02	0.686	1.508
28+ mm	NSD	1.00		
	SD	1.14	0.614	2.124

Grazie per l’attenzione