

Ruolo dello screening nella patologia tiroidea: impatto della sovradiagnosi del carcinoma tiroideo

Marco Zappa



ISPRO
Istituto per lo studio, la prevenzione
e la rete oncologica



DUE PROBLEMI

1) L'esposizione a Sostanze Fluoroalchilate è associata con incremento del cancro tiroideo?

2) E' vantaggioso sottoporre soggetti asintomatici a Screening tiroideo ?

➔ Il legame fra questi due problemi è la sovradiagnosi

Conflitti di interesse: NESSUNO

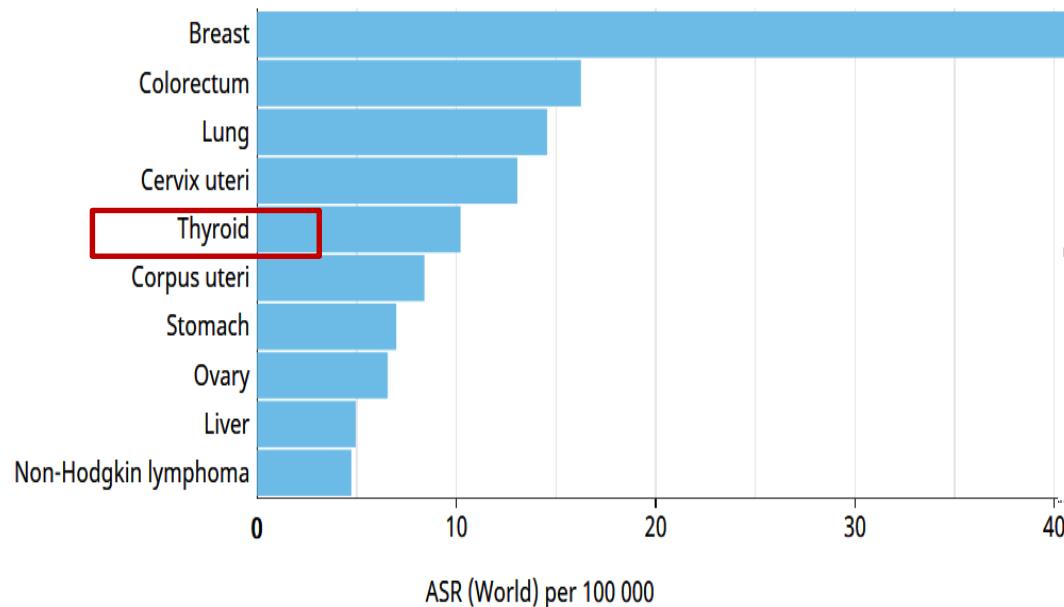
Grazie a Luigino Dal Maso

Sovradiagnosi

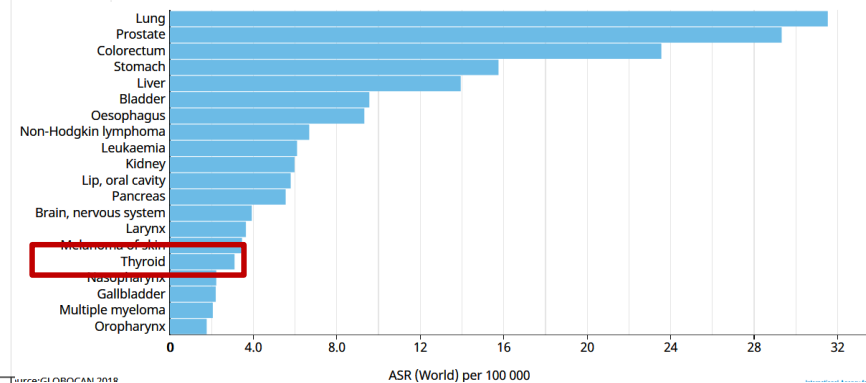
- Per sovradiagnosi si intende la diagnosi di una lesione maligna che non sarebbe mai comparsa nella vita di quel soggetto se non si fosse fatto quell'esame.
- ➔ Non è un falso positivo
- ➔ Non è uno pseudonodulo

Pattern epidemiologico

Women



Men



Nelle donne, il tumore della tiroide è il 5° più frequente al mondo nel 2018, era l'8° nel 2012.

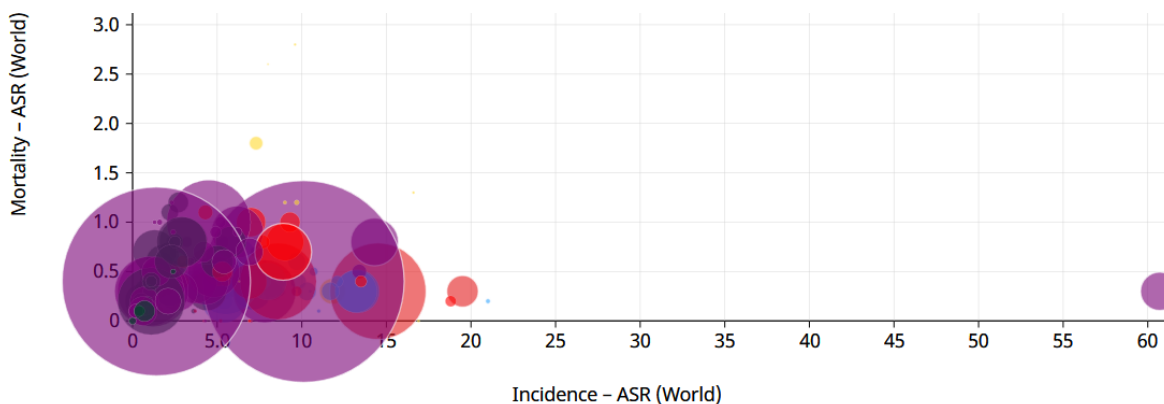
Data source: GLOBOCAN 2018

International Agency for Research on Cancer



Incidenza e mortalità, entrambi i sessi

	Mondo	Europa	Italia (AIRTUM)
Casi	567.233	78.367	14.200
Morti	41.071	6.988	549
Rapporto Incidenza/Mortalità	13,8	11,2	25,9



Enorme eterogeneità geografica per l'incidenza, non per la mortalità

Data source: GLOBOCAN 2018

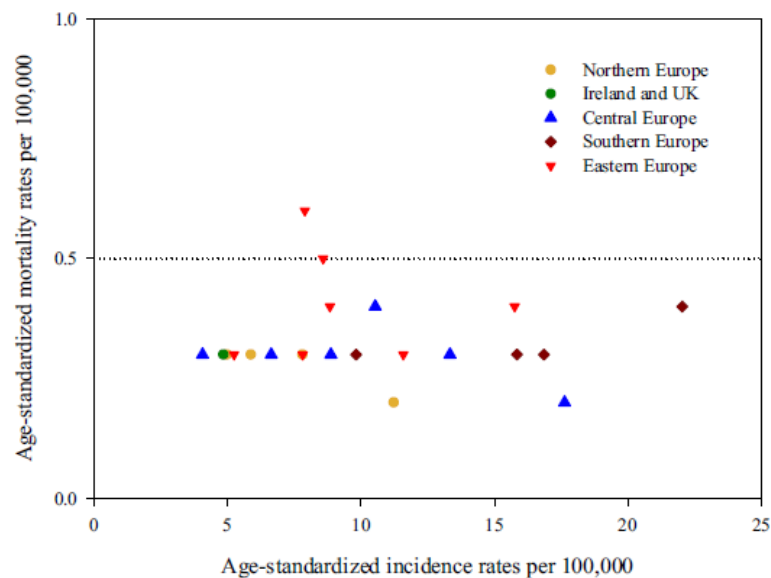
International Agency for Research on Cancer



Incidenza e mortalità in Europa

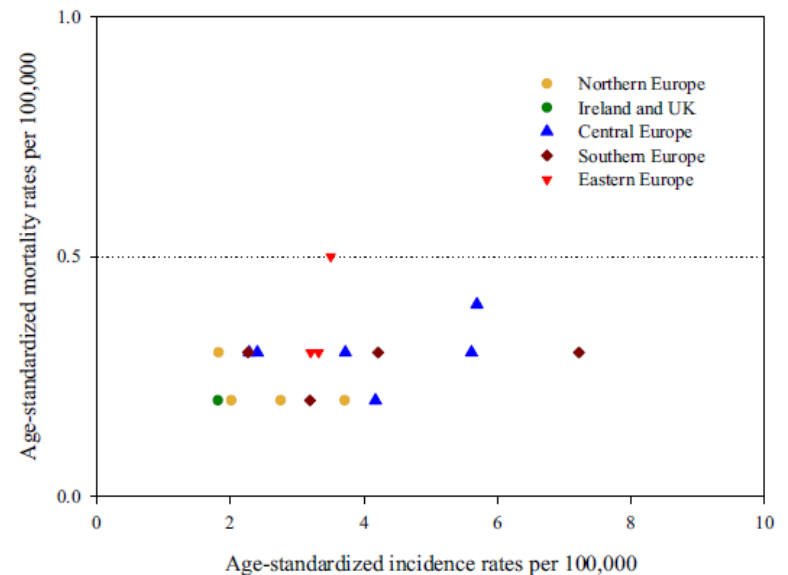
FEMMINE

Incidence vs mortality^b
(Pearson $\rho=-0.10$)



MASCHI

Incidence vs mortality^b
(Pearson $\rho=0.15$)

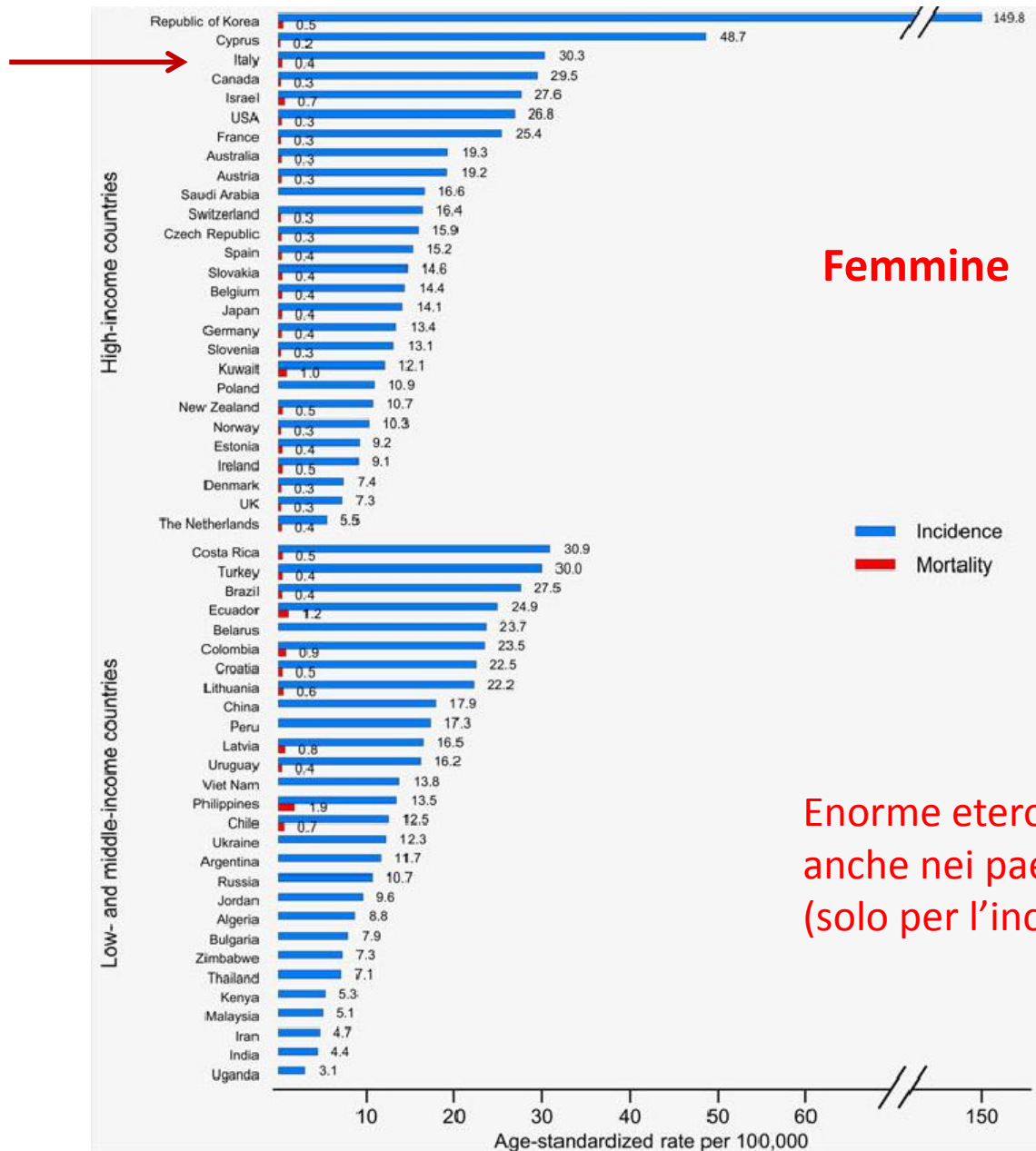


Countries represented by dots

Incidenza e mortalità non sono correlate

Dal Maso, Eur J Cancer 2017

Differenze geografiche nel mondo



Cosa è successo in Corea del Sud ?

[Ahn HS](#), [Kim HJ](#), [Welch HG](#)

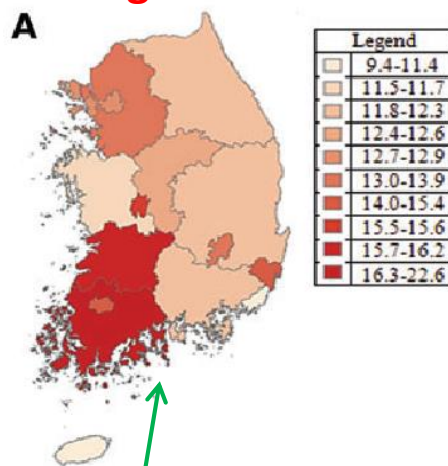
Korea's thyroid-cancer "epidemic"--screening and overdiagnosis. [N Engl J Med](#). 2014 Nov 6;371(19):1765-7.

.

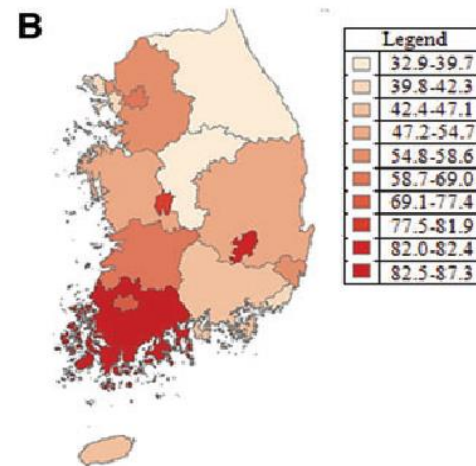
Screening e tumori della tiroide in Corea del Sud

while the thyroid cancer-specific mortality rate remained stable.

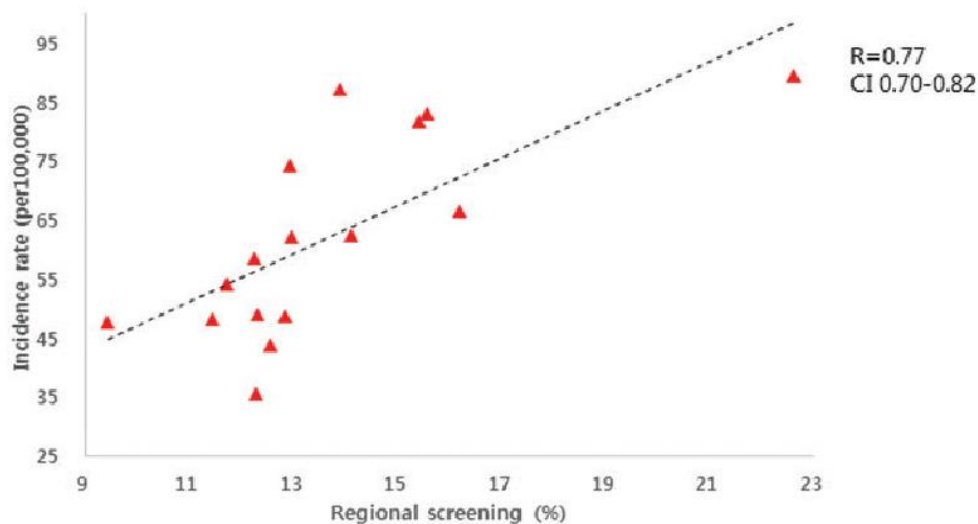
Percentage screened



Thyroid cancer incidence

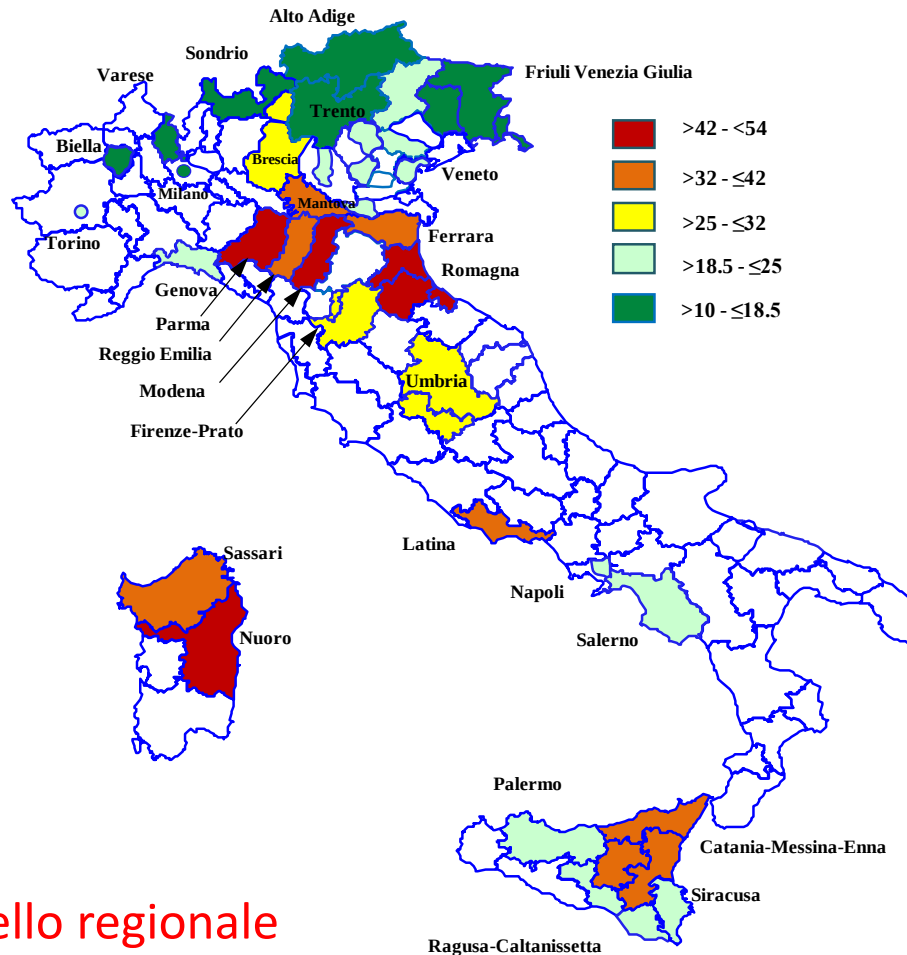


Geographic region ^a	Number screened	Total population	Percentage screened
Seoul	3,038	22,601	13
Northwest	6,610	49,593	13
Southeast	8,143	66,345	12
Southwest	7,428	37,069	20
Northeast, Jeju	2,571	20,902	12
Central	3,911	30,363	13
Total	31,701	226,873	14



Differenze geografiche in Italia

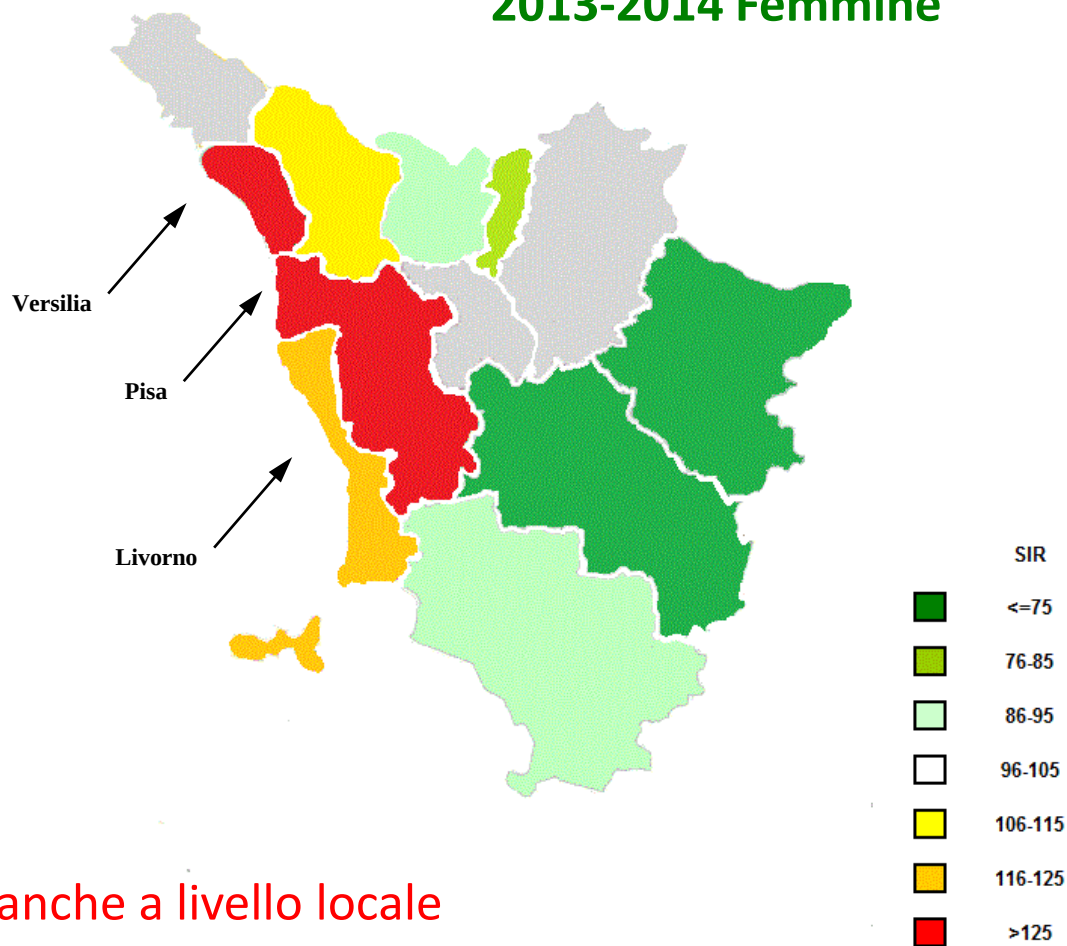
2008-2012 Femmine



Eterogeneità anche a livello regionale

Differenze geografiche in Toscana, Incidenza standardizzata (SIR) per area vasta

2013-2014 Femmine

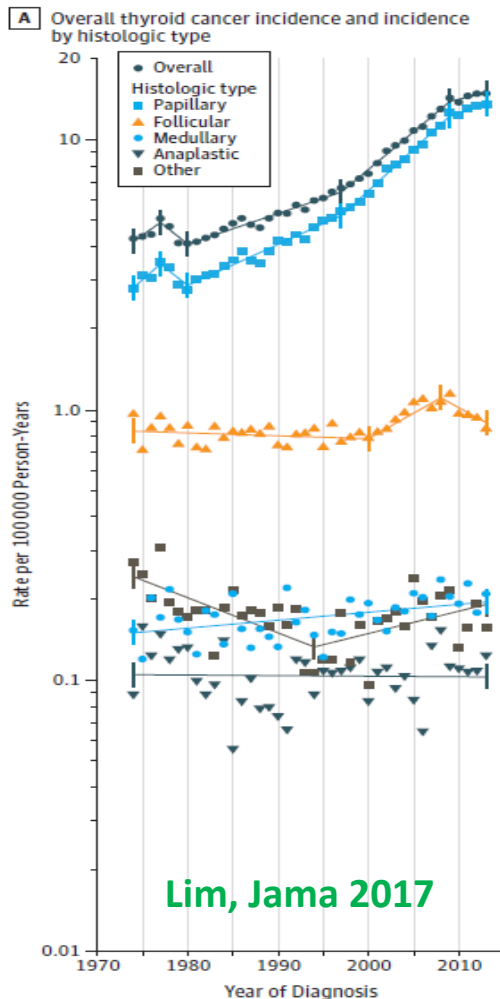


Eterogeneità anche a livello locale

Il tumore maligno della tiroide: aspetti epidemiologici

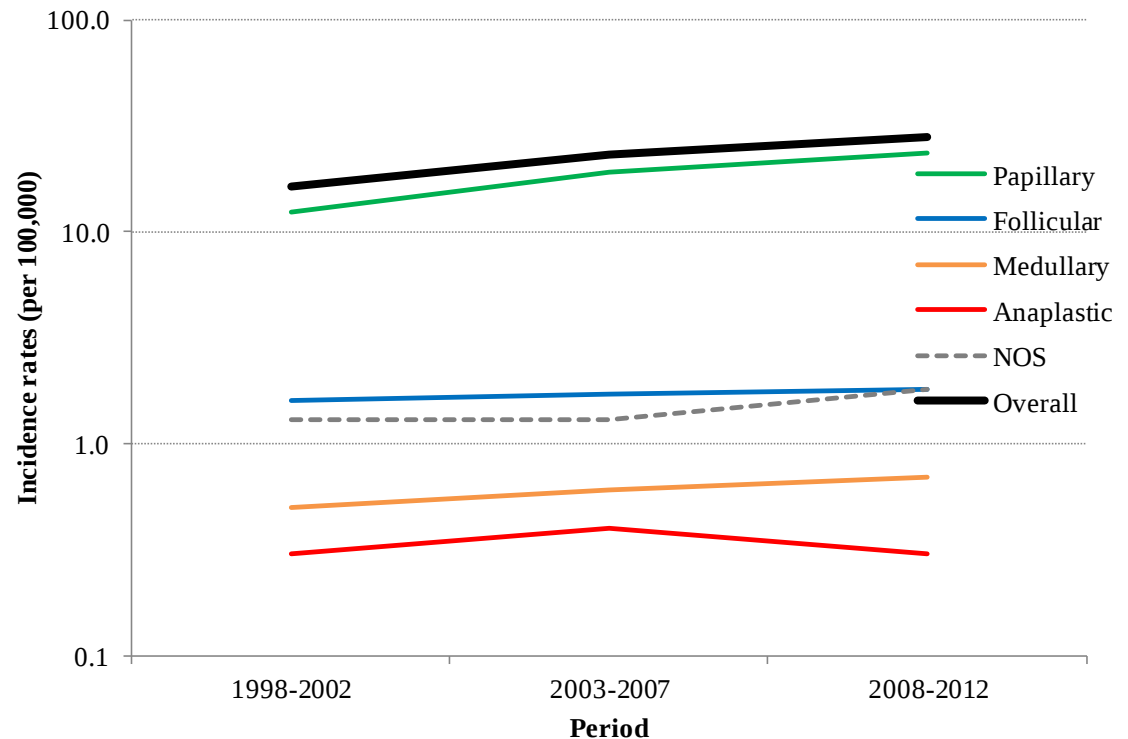
Trend mondiale

Tassi di incidenza per istotipo



USA, M+F

Italia, femmine

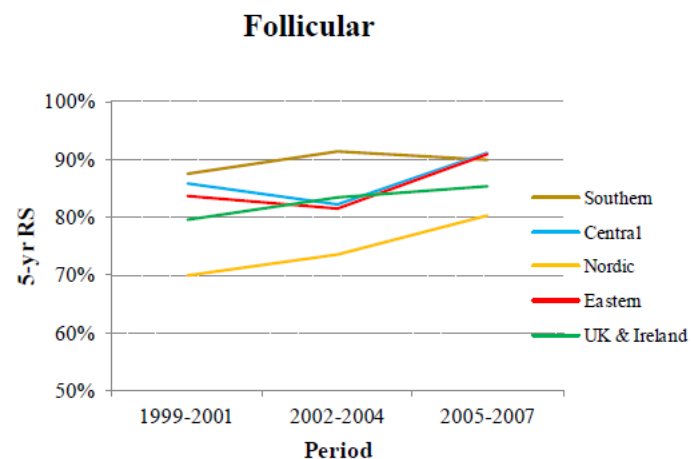
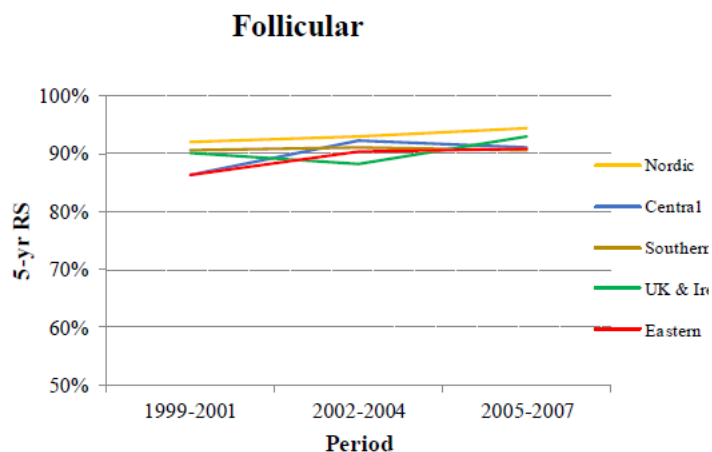
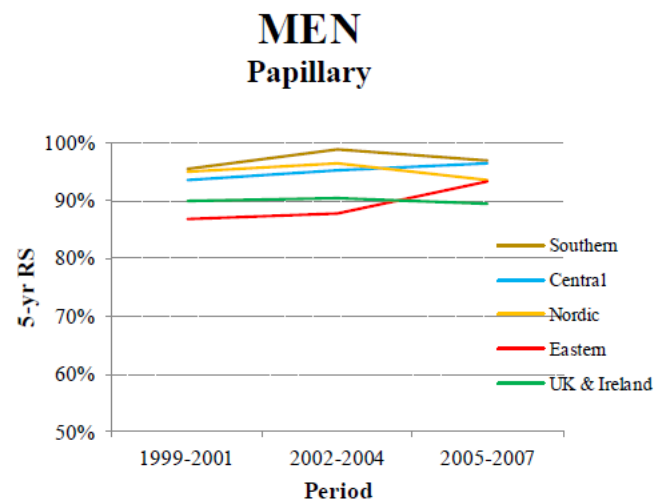
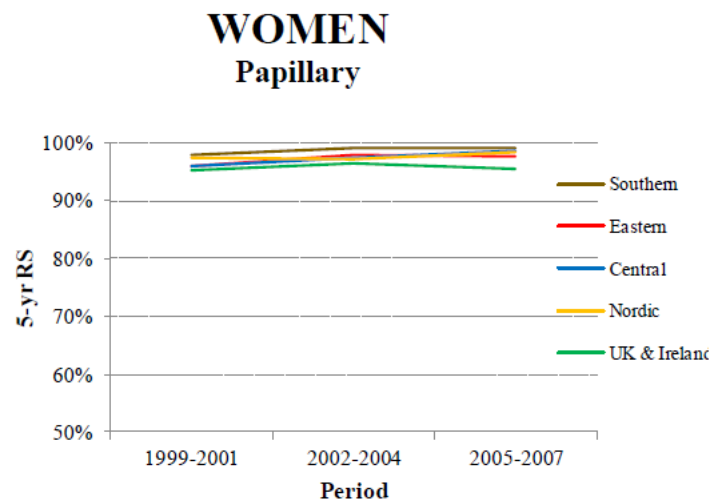


Dal Maso, Eur J Cancer 2018

Aumentano solo i tumori papillari

Sopravvivenza (relativa) a 5 anni dalla diagnosi

Europa, 2000-2007



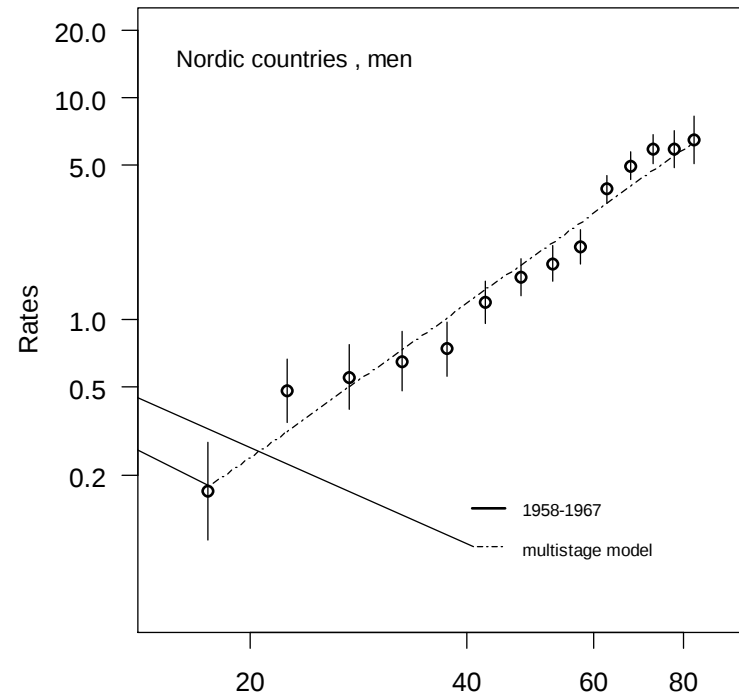
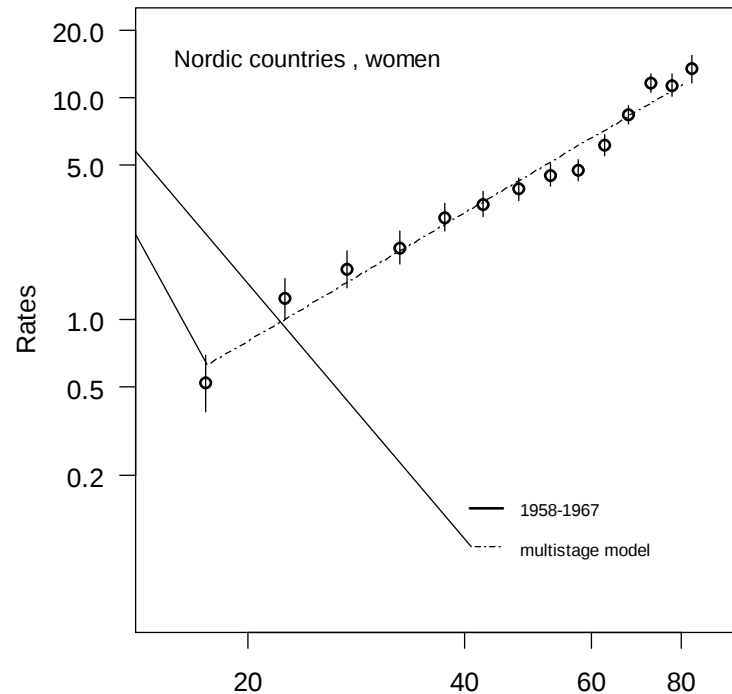
Nei principali sottotipi non si osserva un miglioramento
La differenza tra aree si attenua (svanisce, <5%)

Dal Maso, Eur J Cancer 2017

Sovradiagnosi?

Cosa si osservava in passato?

C'era fino agli anni '70 (c'è ancora in alcuni paesi 'emergenti') una relazione lineare tra l'età e i tassi di incidenza (in scala logaritmica).



La curva 'storica' segue il modello multistage di carcinogenesi

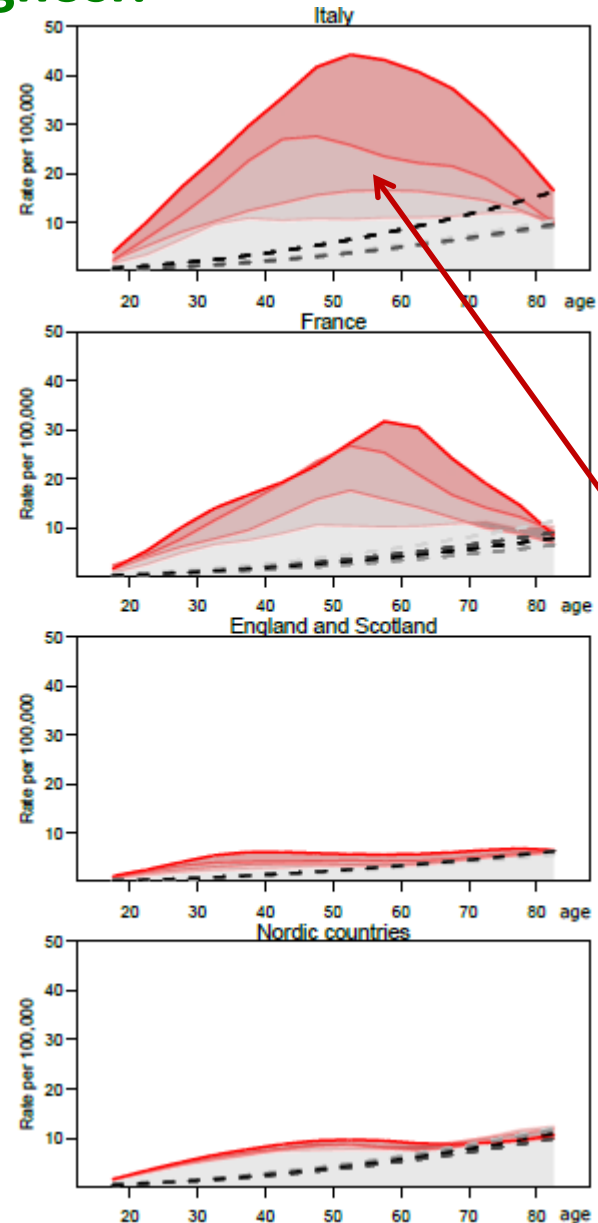
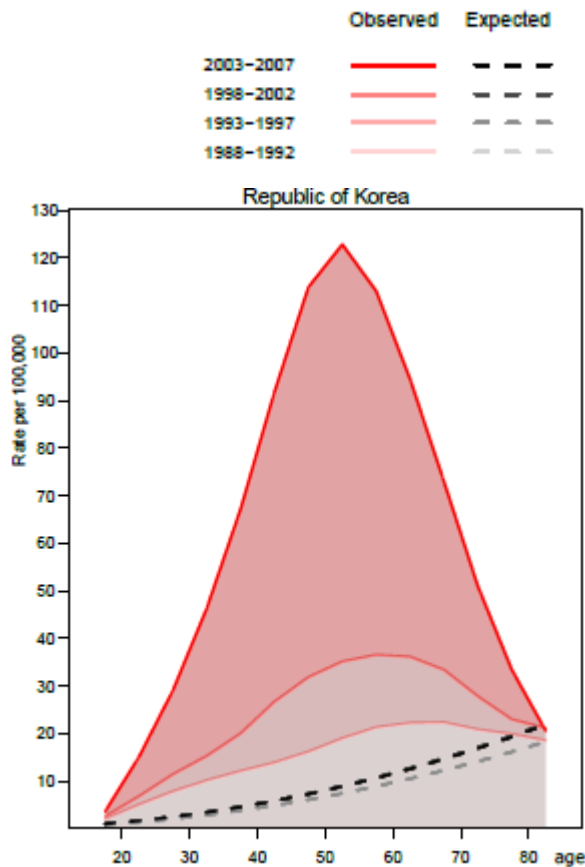
Vaccarella, Thyroid 2015

Sovradiagnosi?

Cambiamenti osservati nel tempo delle curve di incidenza età specifiche, rispetto alle curve attese (storiche)

Tumori della tiroide

Femmine, 1988–2007.



I casi in eccesso rispetto alla curva 'storica' (TRATTEGGIATA) sono attribuiti a sovradiagnosi

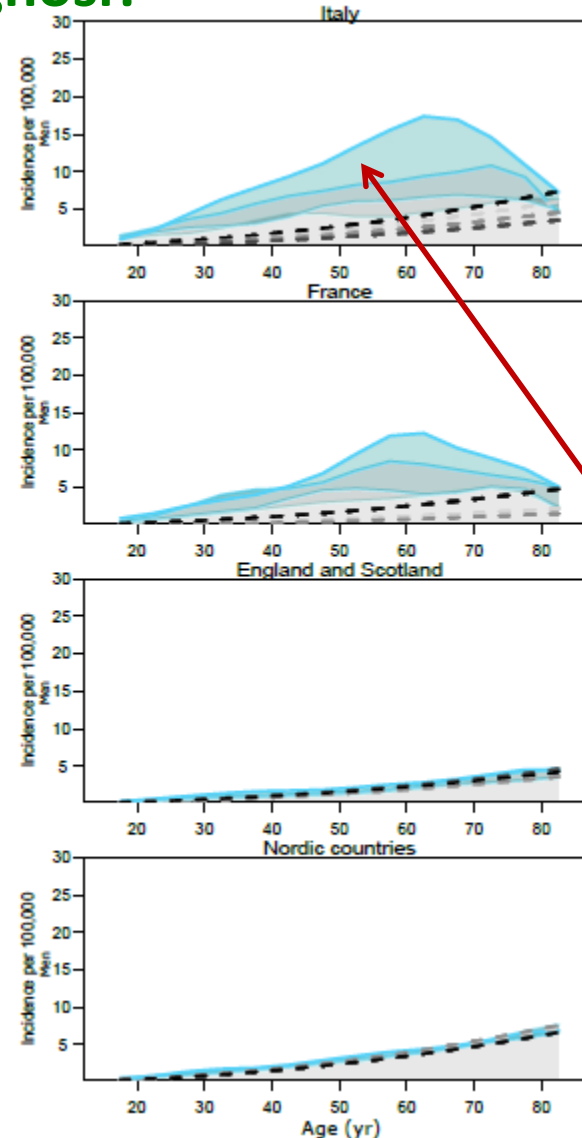
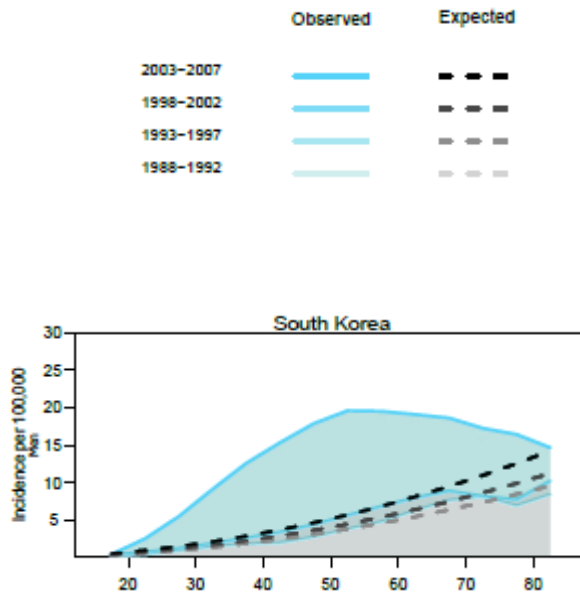
Vaccarella,
NEJM 2016

Sovradiagnosi?

Cambiamenti osservati nel tempo delle curve di incidenza età specifiche, rispetto alle curve attese (storiche)

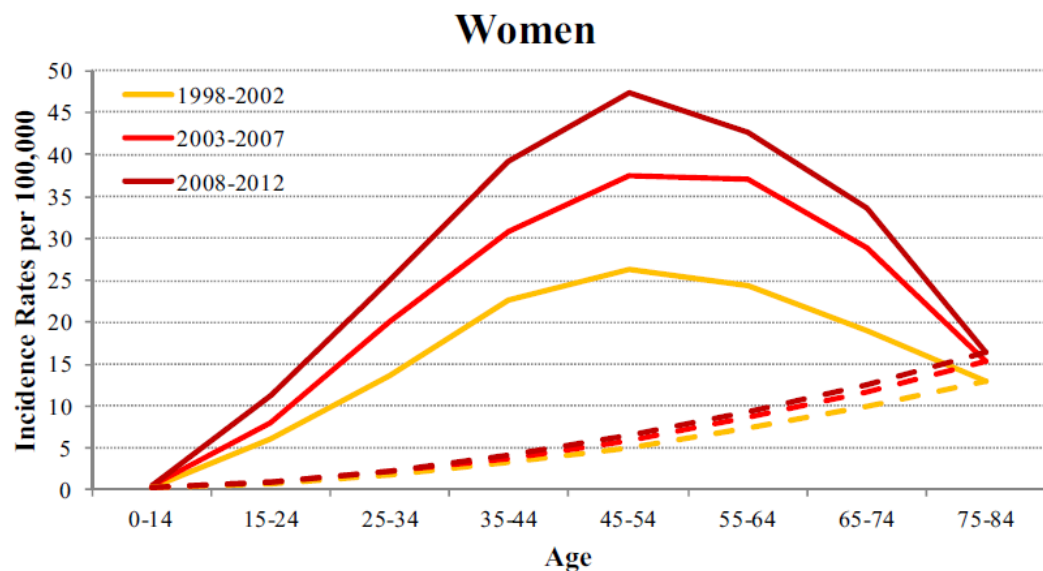
Tumori della tiroide

Maschi, 1988–2007.



I casi in eccesso rispetto alla curva 'storica' (TRATTEGGIATA) sono attribuiti a **sovradiagnosi**

Incidenza e sovradiagnosi di tumori della tiroide in Italia, 1998-2012



Women

TC cases^b

Attributable to
overdiagnosis

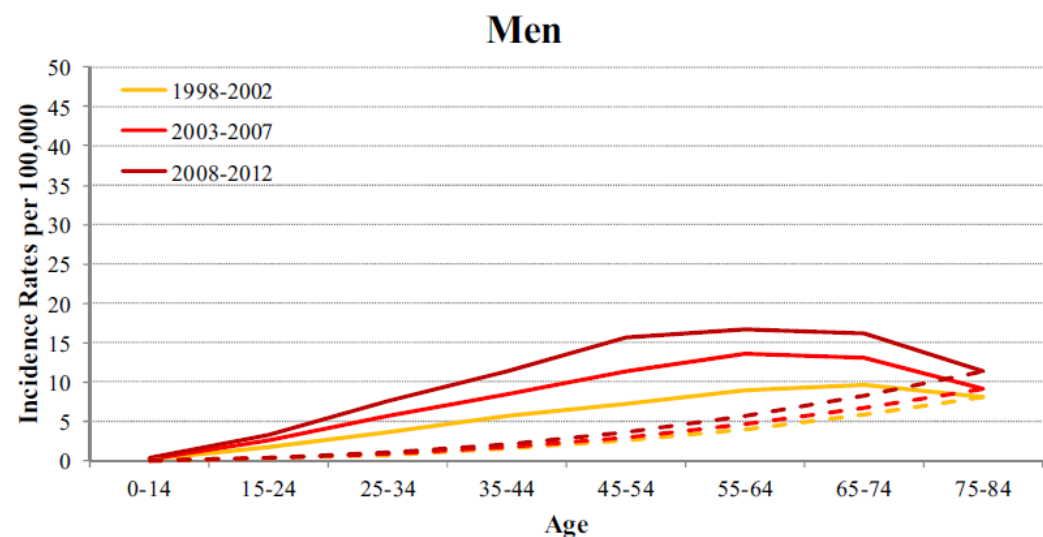
N

%

98,648

74,372

75%



Men

TC cases^b

Attributable to
overdiagnosis

N

%

32,176

20,379

63%

Conclusioni epidemiologiche

L'aumento di incidenza che si registra a partire dagli anni '90 in alcuni Paesi è in larga misura attribuibile alla sovradiagnosi.

Negli ultimi 15 anni (1998-2012) in Italia,
la sovradiagnosi è la spiegazione più probabile per almeno
3 nuovi casi di tumore della tiroide su 4,
cioè circa 6600 casi l'anno.

DUE PROBLEMI

L'esposizione a Sostanze Fluoroalchilate è associata con incremento del cancro tiroideo?

➔ Lo screening per tumore Tiroideo determina una grande quantità di sovradiagnosi.

Sottoponendo una popolazione a screening mi sembrerà che questa abbia una frequenza di malattia (molto) più alta della popolazione di riferimento

➔ Dunque potremmo rispondere a questo quesito solo confrontando due popolazioni simili (ma una esposta a sostanze fluoroalchilate l'altra no)

➔ L'aumento di incidenza di carcinoma tiroideo nella popolazione sottoposta a screening non può essere attribuita a quella esposizione. Né posso affermare il contrario

DUE PROBLEMI

➔ E' vantaggioso sottoporre soggetti asintomatici a Screening tiroideo ?

➔ Riporto il giudizio conclusivo dell'US Preventive Services Task force (USPSTF)

USPSTF

➔ EFFECTIVENESS :

No trials have evaluated effect of screening for thyroid cancer on patient morbidity or mortality.

➔ ACCURACY Ultrasound : Two small studies reported diagnostic accuracy, neither of which followed up with the majority of screened individuals, such that the reported sensitivities are likely overestimates. No evidence of reporting bias.

USPSTF

<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/thyroid-cancer-screening1>

➔ BENEFIT of EARLY Treatment

US SEER data demonstrate that, overall, untreated persons with papillary thyroid cancer had a slightly worse 20-y survival rate (97%) than treated persons (99%) ($P < .001$).

.....
Lack of adjustment for confounders such that it is unclear if differences in survival are due to differences in treatment vs casemix of persons.

USPTF

- ➔ HARMS of Treatment The rate of permanent **hypoparathyroidism** varied widely; best estimates were between **2 to 6 events per 100** thyroidectomies and were more variable with lymphnode dissection.
- ➔ The rate of **recurrent laryngeal nerve palsy** was less variable, estimated at 1 to 2 events per 100 operations (with or without lymphnode dissection).

Mancanza di prove di efficacia

Incertezza del beneficio del trattamento
precoce

Presenza di una certa quantità di effetti
collaterali negativi

➔ The USPSTF recommends against
screening for thyroid cancer in asymptomatic
adults.

D evaluation

Questioni aperte: cosa possiamo (EPIDEMIOLOGI E CLINICI) fare insieme?

X cittadini (perchè non diventino pazienti, per ridurre l'incidenza)

Come possiamo limitare lo 'screening opportunistico' della tiroide?

E' possibile limitare le indagini diagnostiche (ultrasuoni) ai casi 'sintomatici'/'a rischio'?

Informarli sul rischio legato a quegli esami

X pazienti (per ridurre interventi/medicalizzazioni)

E' fattibile/utile un approccio terapeutico meno aggressivo (Watchful-waiting approach)?

Effetto sulla qualità di vita?

X pazienti 'guariti' (perchè non rimangano pazienti per sempre)

Sono possibili strategie di follow-up meno intense e personalizzate?

Grazie

m.zappa@ispro.toscana.it