

Approccio *Incidence based mortality* per la valutazione della riduzione di mortalità per carcinoma prostatico nello studio randomizzato europeo sullo screening per tumore della prostata (ERSPC)

Milano, 28-30 Ottobre 2015

Carlotta Buzzoni¹, Donella Puliti¹, Alessandro Barchielli¹, Marco Zappa¹ e Jonas Hugosson² per ERSPC Working2 Group

1 SC Epidemiologia Clinica, ISPO – Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze

2 <http://www.erspc.org>



Studio ERSPC: disegno e obiettivi

Trial randomizzato:

- test del PSA → mortalità per tumore della prostata (MTP)
- identificazione
 - gruppi ad alto rischio di MTP nella popolazione
 - gruppi maggiormente soggetti a sovra-diagnosi e sovra-trattamento

Uno dei più grandi trial mai effettuati

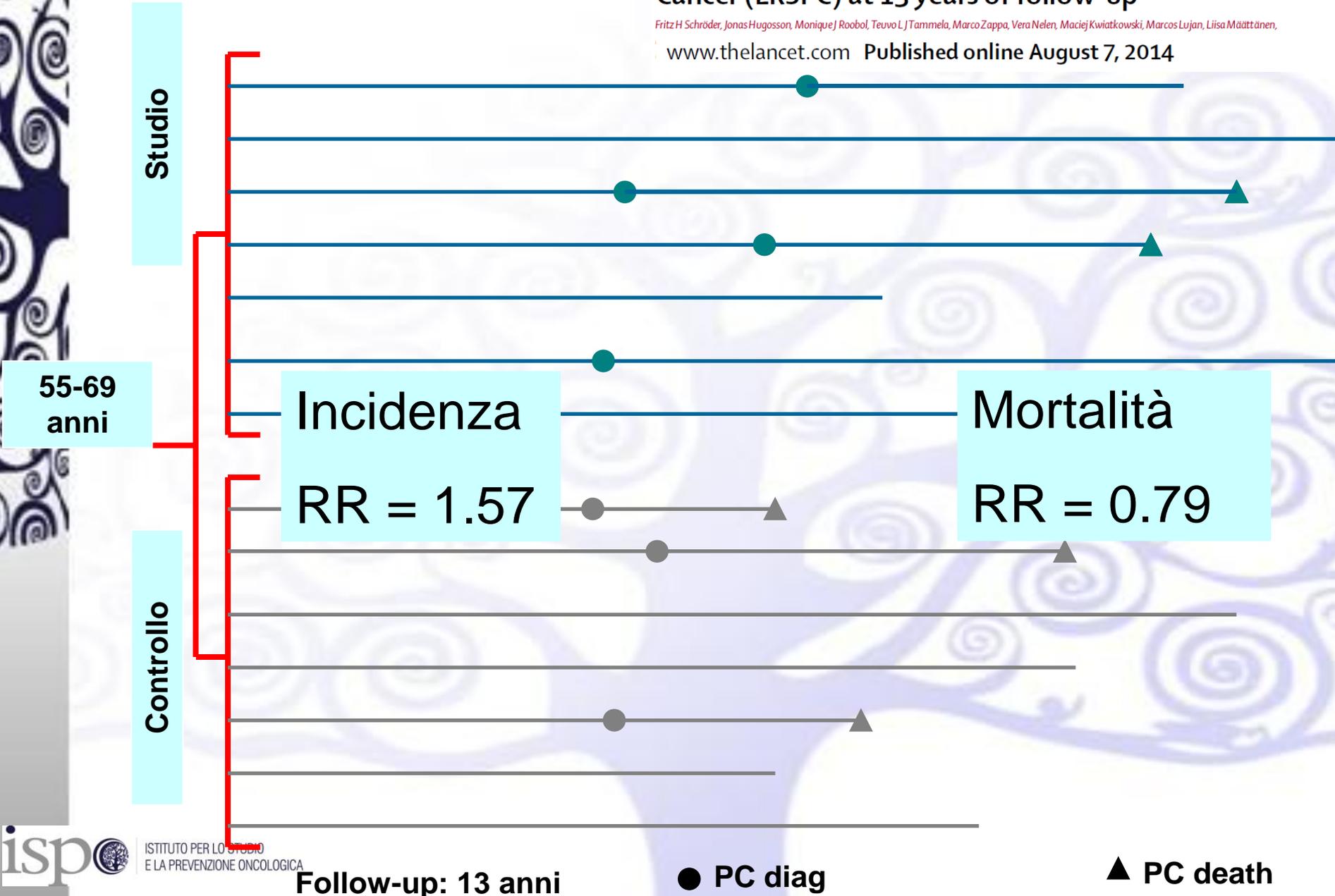


randomizzazione

Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up

Fritz H Schröder, Jonas Hugosson, Monique J Roobol, Teuvo L J Tammela, Marco Zappa, Vera Nelen, Maciej Kwiatkowski, Marcos Lujan, Liisa Mänttinen,

www.thelancet.com Published online August 7, 2014



Determinanti della riduzione di mortalità

Anticipazione diagnostica

- down-staging
- ↓ mortalità
 - preceduta ↓ incidenza stadi avanzati

Trattamento differenziale

- Migliore sopravvivenza a parità di stadio

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

EDITORIALS



New Data on Prostate-Cancer Mortality after PSA Screening

Anthony B. Miller, M.D.

A fundamental issue is how screen-detected cancers were treated in the two studies. In the screening group in the ERSPC, men in whom prostate cancer was diagnosed were more likely to have been treated at an academic center than were men in the control group.⁶ Similar differ-

MATERIALI ...

Fonte dati: Database ERSPC

Casistica: uomini 55-69 anni alla randomizzazione dei centri con 13 anni di follow-up, senza precedente diagnosi di tumore della prostata

Variabili: Braccio, Paese, Stadio T e M, Gleason score, PSA alla diagnosi, età alla randomizzazione, durata del follow-up, stato in vita

Categorie di rischio, alla diagnosi:

1 basso (T1-2 e Gleason ≤ 6)

2 intermedio (T1-2 e Gleason 7 oppure T3 e Gleason < 7)

3 elevato (T1-3 e Gleason 8-10)

4 metastatico PSA (M1 o PSA > 100 ng/ml)

Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up

Fritz H Schröder, Jonas Hugosson, Monique Roobol, Teuvo L J Tammela, Marco Zappa, Vera Nelen, Maciej Kwiatkowski, Marcos Lujan, Lisa Maittinen,

www.thelancet.com Published online August 7, 2014

✓ Original data-set

id	failure	time	stage
1	0	12	early
2	1	7	early
3	1	9	??
4	0	12	advanced
...			
999	1	9	??

“...replace each missing item with 2 or more acceptable values, representing a distribution of possibilities...”

Rubin, 1987

Rubin, DB, Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys, 1987, New York, Wiley

✓ M 'complete' data-sets

id	failure	time	stage
1	0	12	early
2	1	7	early
3	1	9	early
4	0	12	advanced
...			
999	1	9	advanced

id	failure	time	stage
1	0	12	early
2	1	7	early
3	1	9	advanced
4	0	12	advanced
...			
999	1	9	advanced

...

id	failure	time	stage
1	0	12	early
2	1	7	early
3	1	9	advanced
4	0	12	early
...			
999	1	9	advanced

✓ Parameters' estimates

$\hat{\theta}$

$\hat{\theta}$

...

$\hat{\theta}$

Combinations

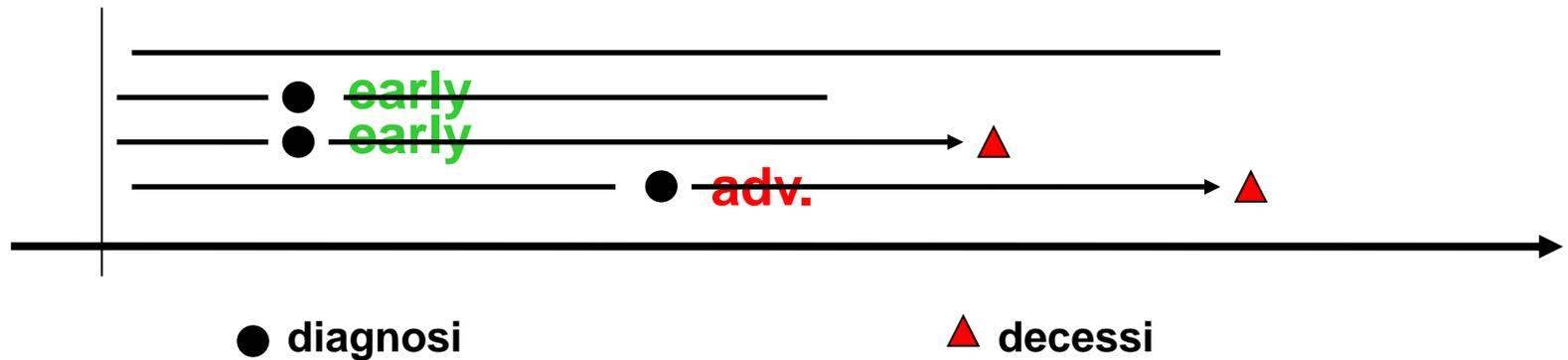
✓ Point estimates

$$\hat{\theta} = \frac{1}{m} \sum_{j=1}^m \hat{\theta}_j$$

✓ Standard errors

$$\text{var}(\hat{\theta}) = \text{var}_{\text{within}}(\hat{\theta}) + \left(\frac{m+1}{m}\right) \text{var}_{\text{between}}(\hat{\theta})$$

Incidence based mortality



$$\text{tasso}_{\text{early}} = \text{casi}_{\text{early}} / \text{pop}$$

$$\text{tasso}_{\text{early}} = \text{dec}_{\text{early}} / \text{pop}$$

$$\text{tasso}_{\text{adv}} = \text{casi}_{\text{adv}} / \text{pop}$$

$$\text{tasso}_{\text{adv}} = \text{dec}_{\text{adv}} / \text{pop}$$

$$\text{tasso} = \text{tasso}_{\text{adv}} + \text{tasso}_{\text{early}}$$

$$\text{tasso} = \text{tasso}_{\text{adv}} + \text{tasso}_{\text{early}}$$

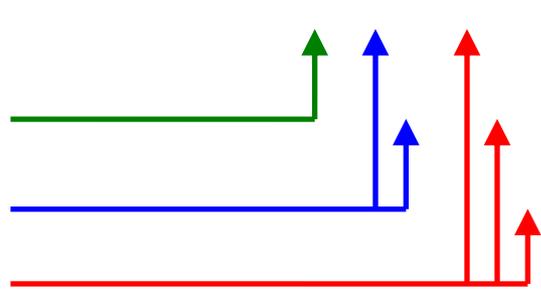
Chu KC, Miller BA, Feuer EJ, Hankey BF. A method for partitioning cancer mortality trends by factors associated with diagnosis: an application to female breast cancer. J Clin Epidemiol. 1994 Dec;47(12):1451-61.

RISULTATI: RR di incidenza e mortalità per categoria di rischio IC 95%

Incidenza

Mortalità

CAT. rischio	Incidenza			Mortalità		
	Studio % (n.)	Contr. % (n.)	RR (IC 95%)	Studio % (n.)	Contr. % (n.)	RR (IC 95%)
1 - LOW ↑						↓↑
2 - INT ?						↓↑
3 - HIGH ?						↓↑
4 - MET ↓						↓↓
Totale						



missing

RISULTATI: RR di incidenza e mortalità per categoria di rischio IC 95%

Incidenza

Mortalità

CAT. rischio	Incidenza			Mortalità		
	Studio % (n.)	Contr. % (n.)	RR (IC 95%)	Studio % (n.)	Contr. % (n.)	RR (IC 95%)
1 - LOW ↑	65%	47%	2,14 (2,03 ; 2,25)	↓↑		
2 - INT ?	24%	30%	1,24 (1,16 ; 1,34)	↓↑		
3 - HIGH ?	8%	12%	1,00 (0,89 ; 1,13)	↓↑		
4 - MET ↓	4%	11%	0,60 (0,52 ; 0,70)	↓↓		
Totale	100%	100%	1,56 (1,52 ; 1,62)			
	(7 408)	(6 107)				
missing	570	600				

RISULTATI: RR di incidenza e mortalità per categoria di rischio IC 95%

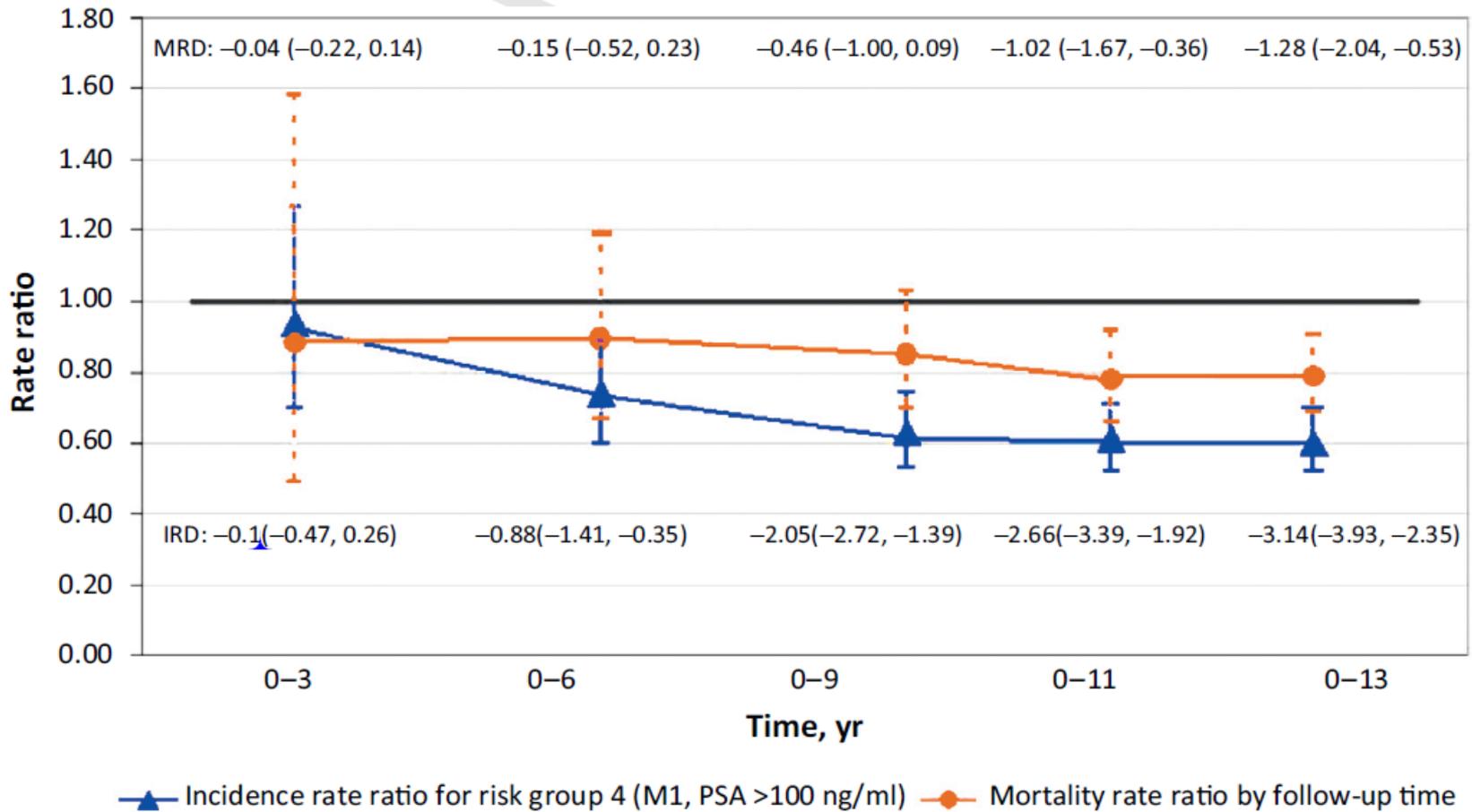


Fig. 1 - Cumulative incidence rate ratios for risk category 4 (after data imputation) and prostate cancer mortality rate ratio by time since randomisation (95% confidence intervals given in parentheses).

IRD = incidence rate difference per 1000 randomised men; MRD = mortality rate difference per 1000 randomised men.

RISULTATI: RR di incidenza e mortalità per categoria di rischio IC 95%

Incidenza

Mortalità

CAT. rischio	Incidenza			Mortalità		
	Studio % (n.)	Contr. % (n.)	RR (IC 95%)	Studio % (n.)	Contr. % (n.)	RR (IC 95%)
1 - LOW ↑	65%	47%	2,14 (2,03 ; 2,25)	↓↑ 14%	7%	1,76 (1,13 ; 2,72)
2 - INT ?	24%	30%	1,24 (1,16 ; 1,34)	↓↑ 25%	16%	1,24 (0,92 ; 1,67)
3 - HIGH ?	8%	12%	1,00 (0,89 ; 1,13)	↓↑ 22%	18%	1,04 (0,77 ; 1,41)
4 - MET ↓	4%	11%	0,60 (0,52 ; 0,70)	↓↓ 38%	59%	0,53 (0,43 ; 0,65)
Totale	100% (7 408)	100% (6 107)	1,56 (1,52 ; 1,62)	100% (355)	100% (545)	0,79 (0,69 ; 0,91)
missing	570	600		34	31	

Conclusioni

Anticipazione
diagnostica

Trattamento
differenziale

Questi risultati confermano come la riduzione complessiva della mortalità sia legata all'anticipazione diagnostica, piuttosto che a differenze di trattamento nei due gruppi

Grazie per l'attenzione

Conflitti di interesse:

- Carlotta Buzzoni ha partecipato ad una delle riunioni del gruppo ERSPC – spesa a carico del gruppo ERSPC
- Il Dr. Marco Zappa (discussant della presente sessione) è uno degli autori del presente lavoro

Il tumore della prostata in Italia

incidenza

mortalità

TUMORE DELLA PROSTATA

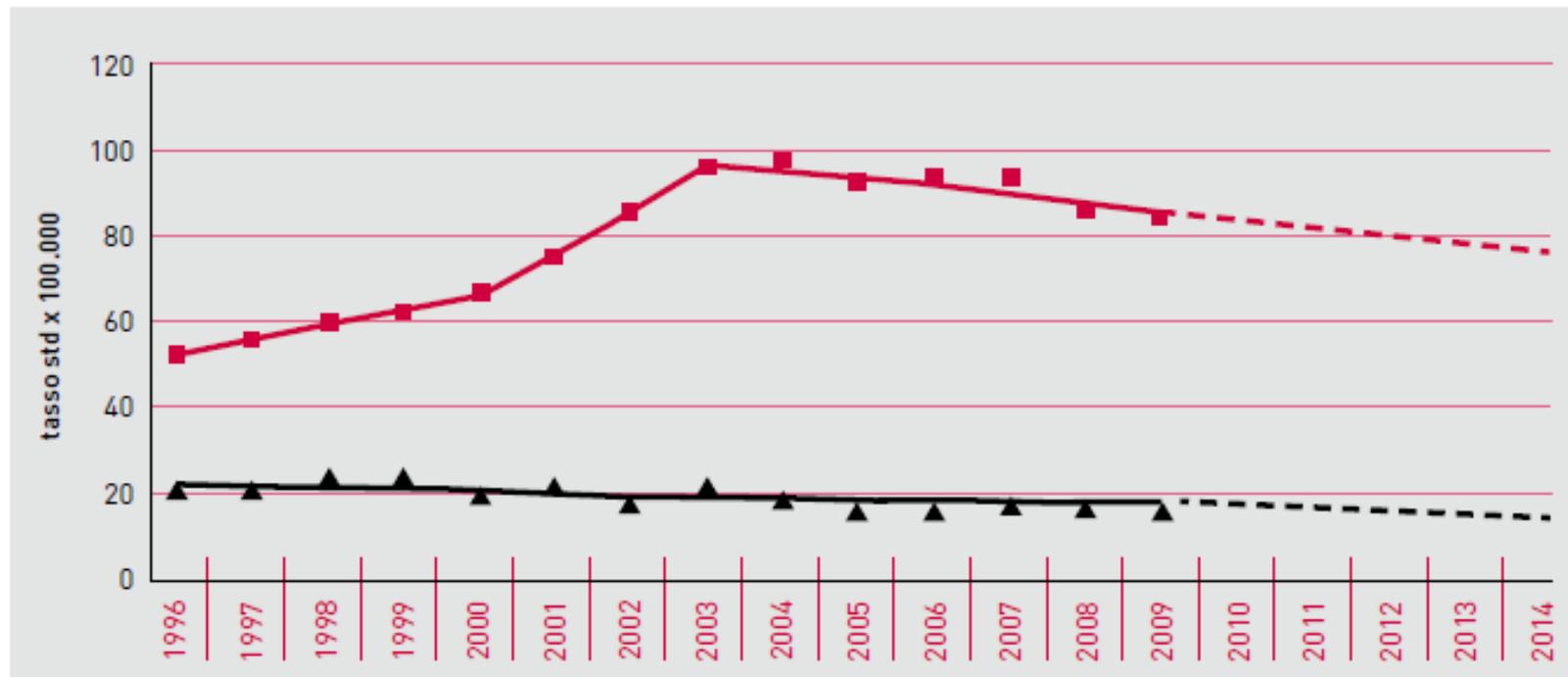


FIGURA 21. Tumore della prostata.

■ I-APC: 1996-2000: 5,4* (3,5; 7,3) 2000-2003: 14,2* (9,2; 19,4) 2003-2014: -2,0* (-2,7; -1,3)

▲ M-APC: 1996-2014: -1,8* (-2,5; -1,1)

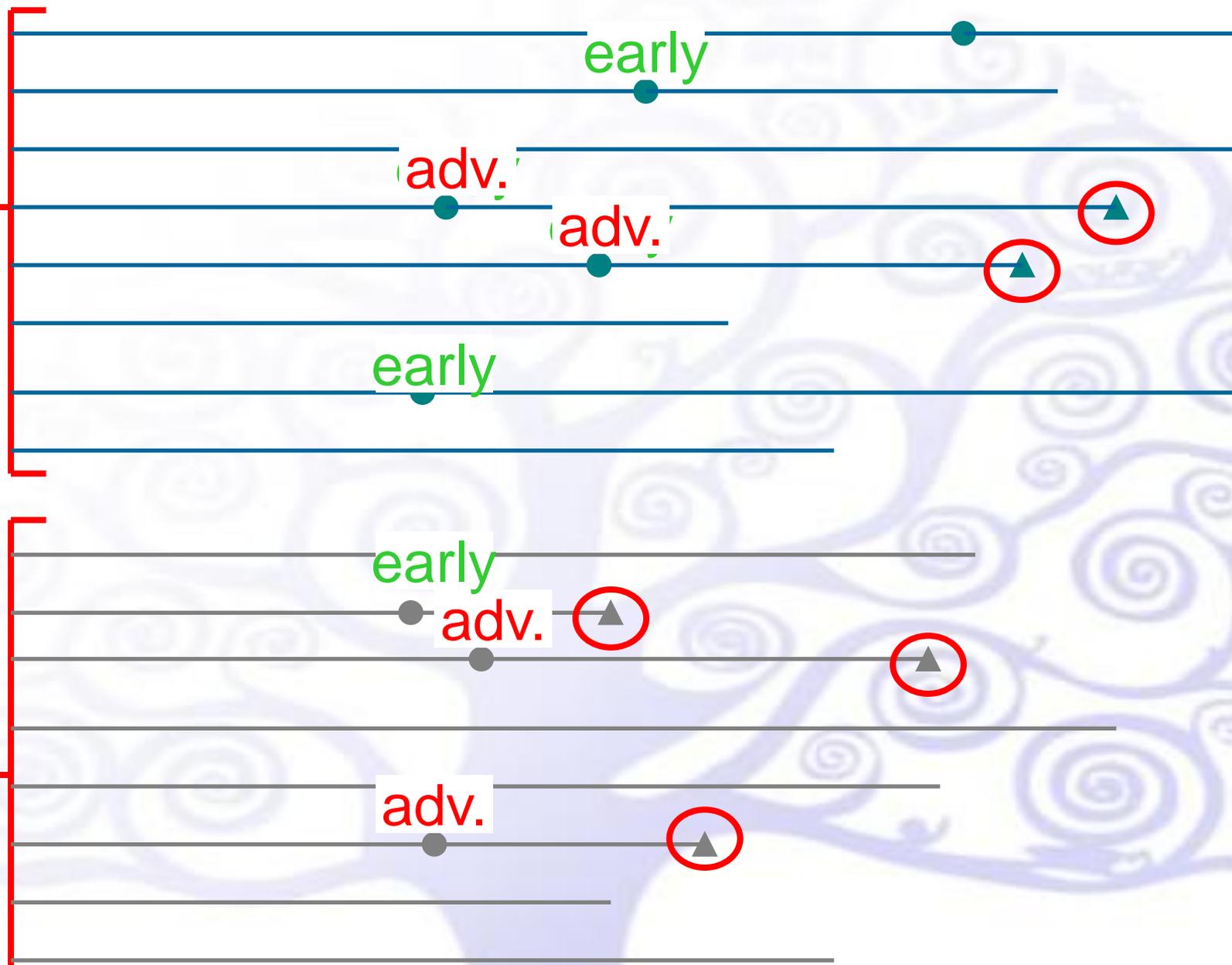




162 338
-
55-69
anni

Studio: 72 891

Controllo: 89352

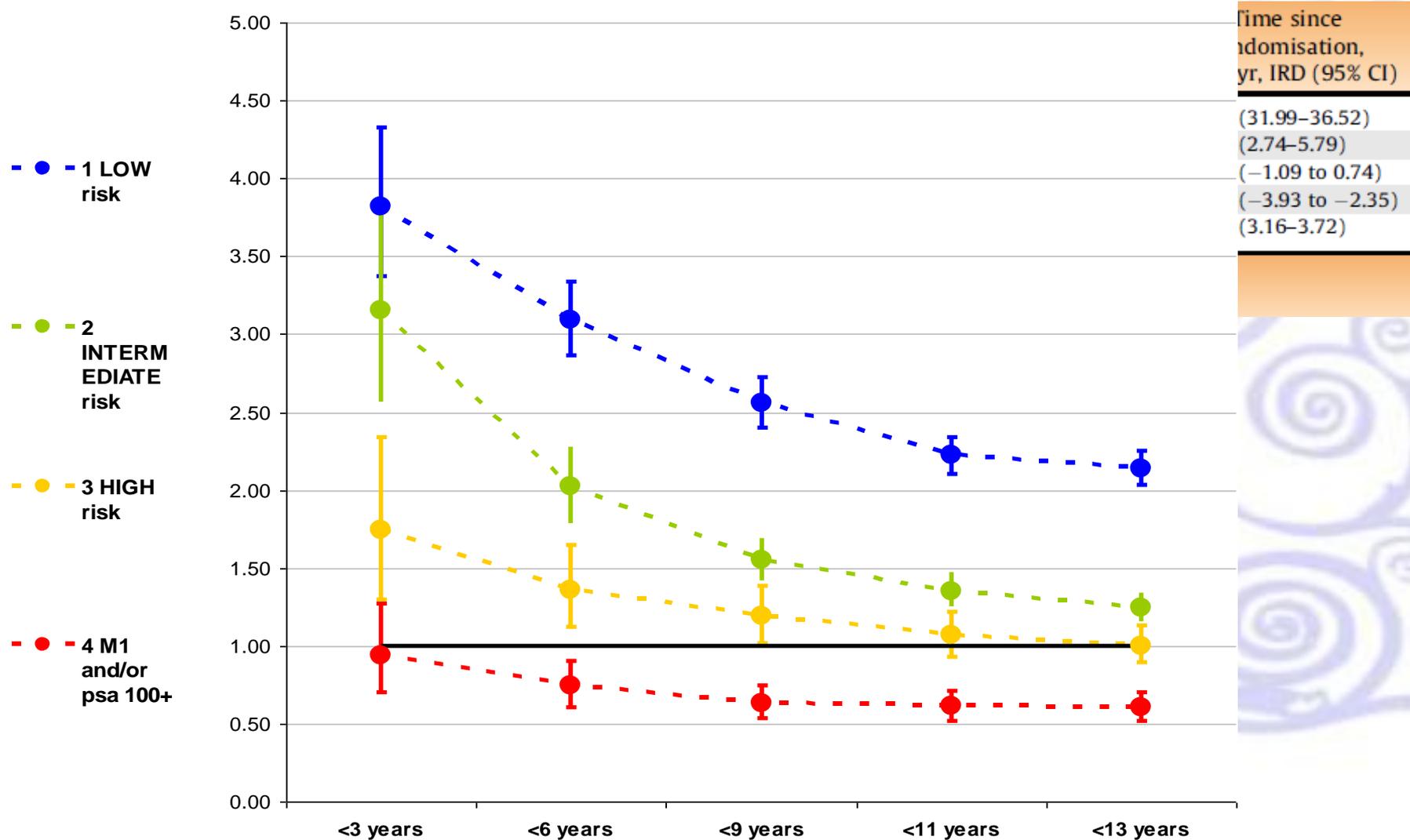


Follow-up: 13 anni

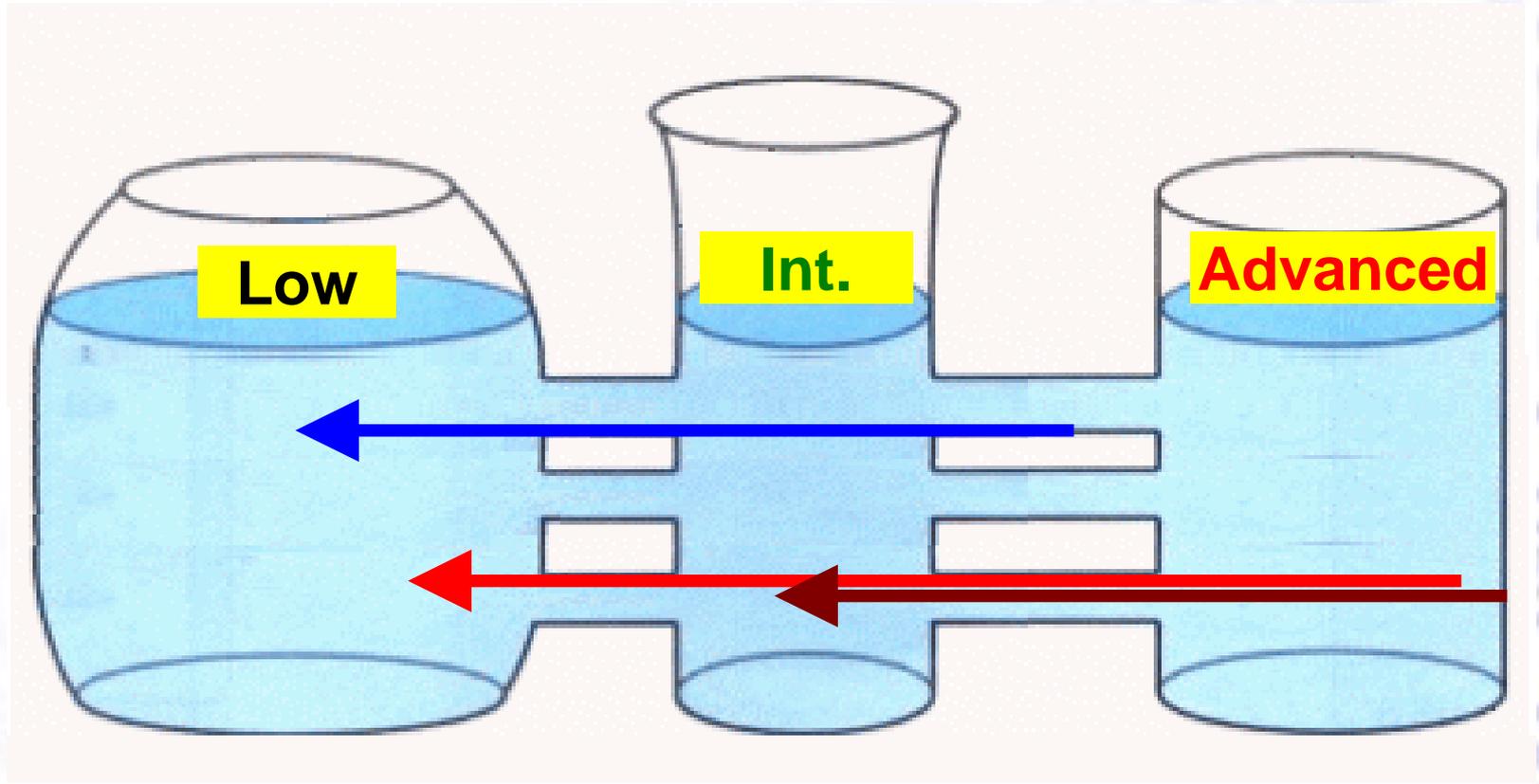
● PC diag

▲ PC death

RISULTATI – IRR per categoria di rischio e durata del follow-up



RISULTATI: come leggere il 'down-staging'



I:



?



M:



RISULTATI

RR di incidenza e mortalità per categoria di rischio IC 95%

RR (mortalità')
0,79 (0,69 ; 0,91)

RISULTATI

RR di incidenza e mortalità per categoria di rischio IC 95%

RR (mortalità')
1,76 (1,13 ; 2,72)
1,24 (0,92 ; 1,67)
1,04 (0,77 ; 1,41)
0,53 (0,43 ; 0,65)
0,79 (0,69 ; 0,91)

RISULTATI: Rischi relativi

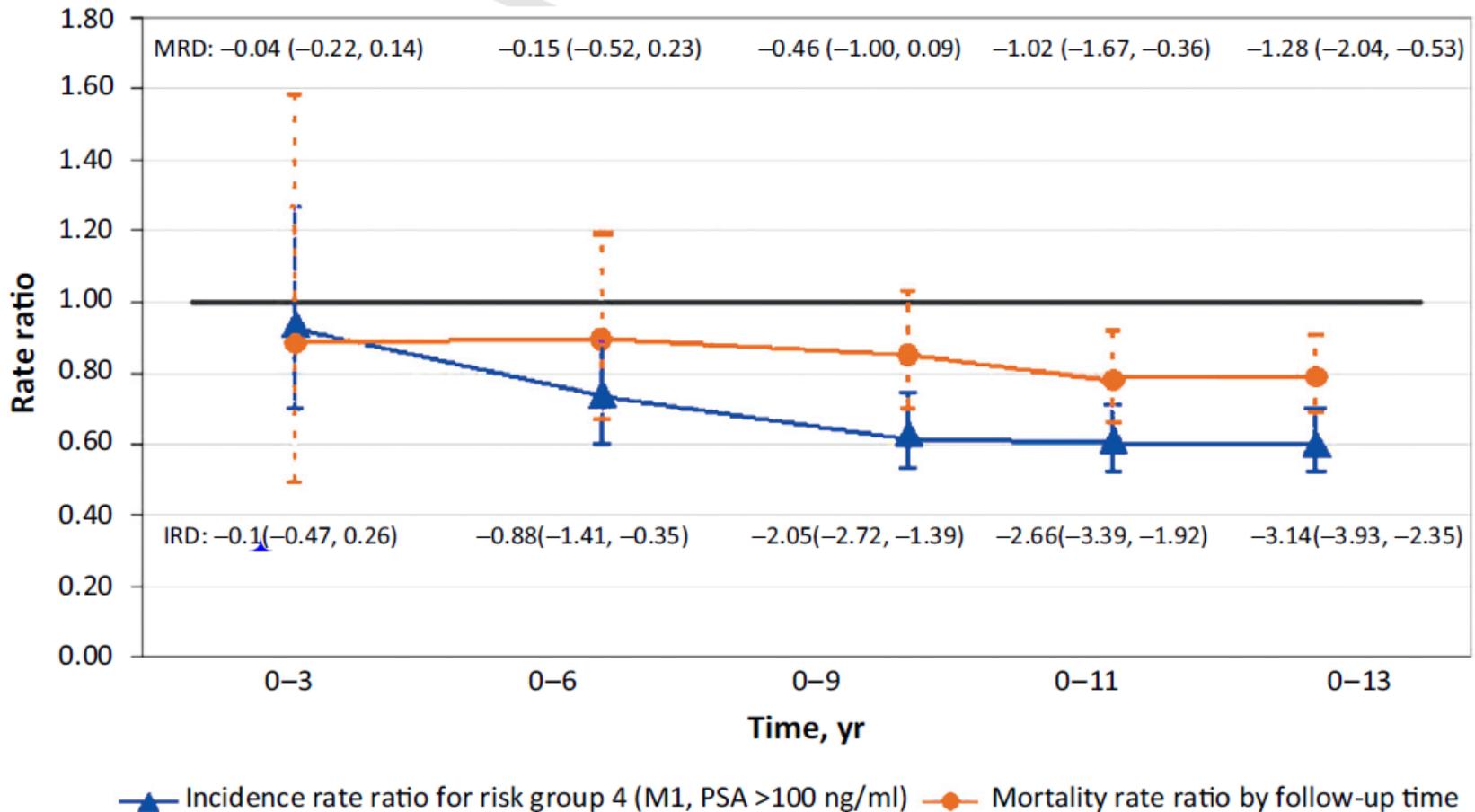


Fig. 1 - Cumulative incidence rate ratios for risk category 4 (after data imputation) and prostate cancer mortality rate ratio by time since randomisation (95% confidence intervals given in parentheses).

IRD = incidence rate difference per 1000 randomised men; MRD = mortality rate difference per 1000 randomised men.

✓ **Original data-set**

id	failure	time	stage
1	0	12	early
2	1	7	early
3	1	9	??
4	0	12	advanced
...			
999	1	9	??

“...replace each missing item with 2 or more acceptable values, representing a distribution of possibilities...”

Rubin, 1987

Rubin, DB, Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys, 1987, New York, Wiley

✓ **M ‘complete’ data-sets**

id	failure	time	stage
1	0	12	early
2	1	7	early
3	1	9	early
4	0	12	advanced
...			
999	1	9	advanced

id	failure	time	stage
1	0	12	early
2	1	7	early
3	1	9	advanced
4	0	12	advanced
...			
999	1	9	advanced

...

id	failure	time	stage
1	0	12	early
2	1	7	early
3	1	9	advanced
4	0	12	early
...			
999	1	9	advanced

✓ **Parameters’ estimates**

$\hat{\theta}$

$\hat{\theta}$

...

$\hat{\theta}$

Combinations

✓ Point estimates

$$\hat{\theta} = \frac{1}{m} \sum_{j=1}^m \hat{\theta}_j$$

✓ Standard errors

$$\text{var}(\hat{\theta}) = \text{var}_{\text{within}}(\hat{\theta}) + \left(\frac{m+1}{m}\right) \text{var}_{\text{between}}(\hat{\theta})$$

