



Agenzia Regionale Sanitaria



Regione Campania – Assessorato alla Sanità

Lo screening per il carcinoma colorettaie Napoli 13 dicembre 2006

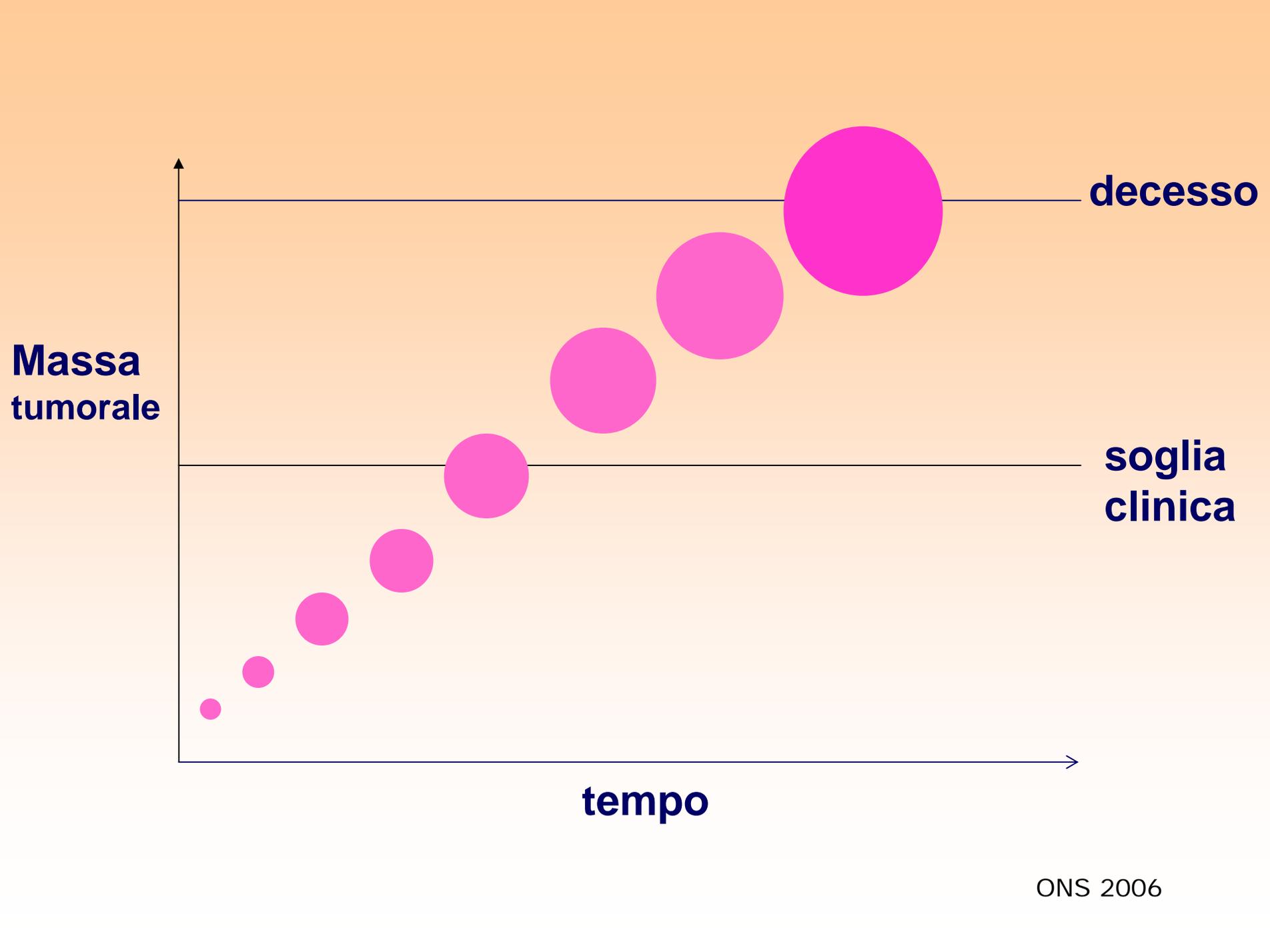
Principi e teoria degli screening
Dr.ssa G. Grazzini



DIAGNOSI PRECOCE

Applicazione di un test diagnostico ad una persona *asintomatica* con l'obiettivo di individuare la lesione in una fase precoce (neoplastica o pre-neoplastica)

Si propone di modificare la *storia naturale* della malattia, cioè evitare o posporre la morte per causa specifica e/o modificare la qualità della vita



SCREENING

Applicazione di una metodica di diagnosi precoce ad una popolazione asintomatica in un programma che ha di solito finalità di Sanità Pubblica

Gli obiettivi dello screening sono valutati come impatto del programma sulla popolazione (**riduzione della mortalità e del tasso di casi avanzati**)

TEST DI SCREENING



NEGATIVI



POSITIVI



ONS 2006

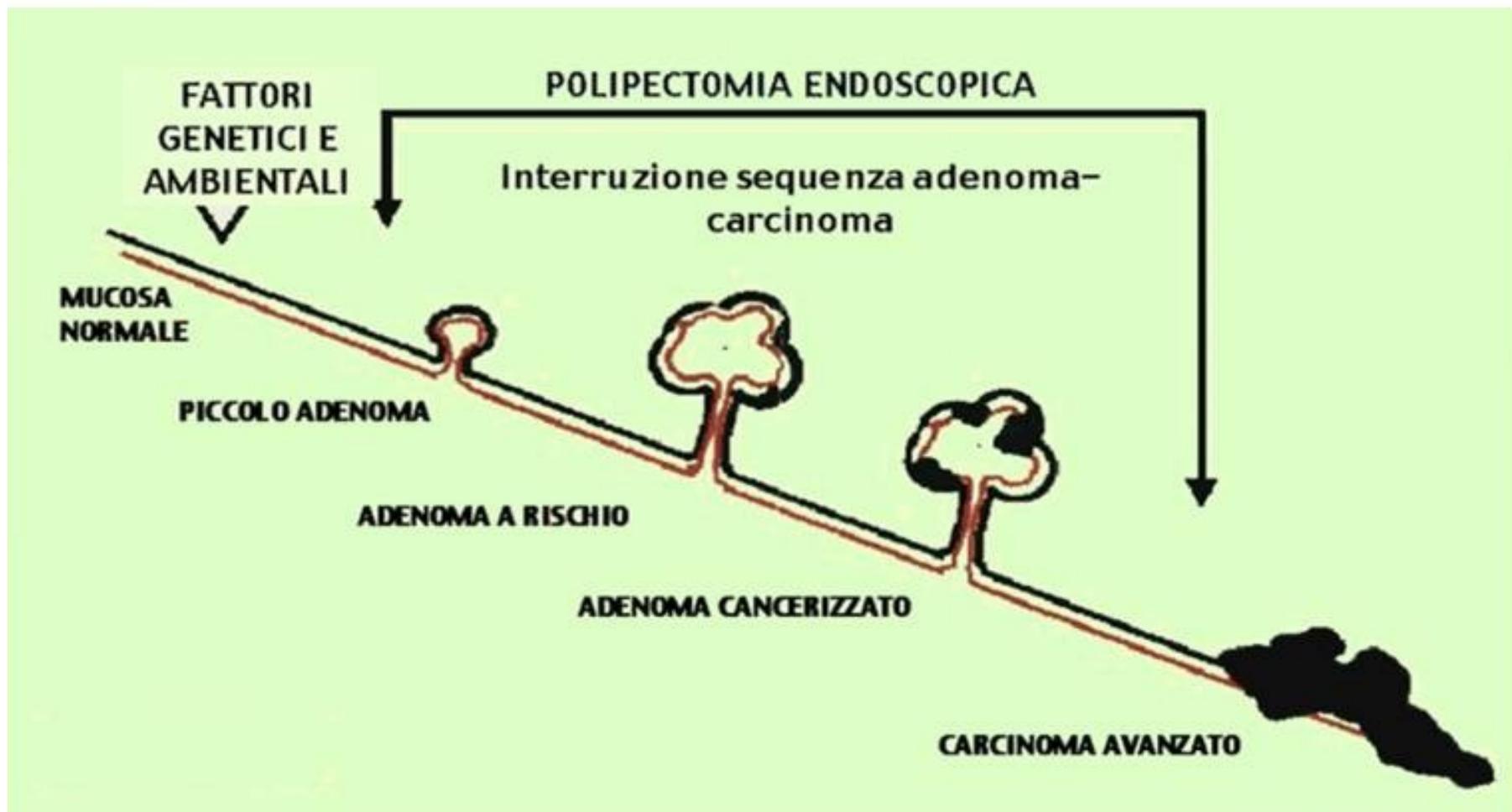
CONDIZIONI PER UNO SCREENING ONCOLOGICO

- Il tumore ha una lunga fase asintomatica?
- Esiste un test capace di cogliere il tumore in quella fase?
- Esiste una terapia specifica che applicata alla fase precoce del tumore cambi la prognosi della malattia?
- La somma dei benefici attesi dallo screening superi gli effetti negativi dello stesso?

Per poter fare uno screening è necessario avere:

- ➡ **La malattia adatta:** malattia relativamente importante (prevalenza, gravità) - esiste una fase preclinica diagnosticabile - la diagnosi precoce è vantaggiosa (< mortalità) - il trattamento precoce è efficace (guarigione, migliore qualità di vita)
- ➡ **Il test adatto:** valido (sensibilità, specificità, VPP) semplice/poco costoso e quindi applicabile a numeri elevati di persone - accettabile
- ➡ **Il programma adatto**

SEQUENZA DI TRASFORMAZIONE ADENOMA – CARCINOMA



TRASFORMAZIONE ADENOMA → CARCINOMA

Quale è il tempo di passaggio?

- Wagner (1995) 5 - 10 anni
- Eddy (1990) 7 anni da 1cm a CRC
- Atkin (1993) 10 - 35 anni
- Knighth (1989) minimo 5 anni in media 10-15 anni
- Winawer (1997) 10 anni da < 1cm a CRC

PRINCIPI E TEORIA DEGLI SCREENING

Il programma di screening costituisce un processo complesso:

- organizzato in varie fasi
- ciascuna fase è soggetta a controllo di qualità
- in cui sono coinvolti più specialisti (protocolli condivisi)
- bilancio effetti positivi/negativi
- importanza della valutazione dei costi
- aspetti etici

MEDICINA dei MALATI

La persona che sospetta/teme di avere una malattia si rivolge al medico.

Il medico è tenuto a fare “tutto il possibile” per fare o escludere una diagnosi.

Il medico non è tenuto a garantire il miglioramento o la guarigione.

MEDICINA dei SANI

I servizi sanitari invitano una popolazione sana a sottoporsi ad un test per cercare un'eventuale malattia in fase pre-clinica

Non è possibile né giustificato fare "tutto il possibile" per confermare o escludere una malattia pre-clinica a TUTTI i sani.

I Servizi Sanitari devono garantire il miglioramento o la guarigione.

PRESA IN CARICO

L'invito, alla base di uno screening attivo di popolazione, costituisce un preciso impegno di responsabilità

Il programma di screening non si deve solo fare carico del soggetto fino alla identificazione della malattia ma anche verificare che la persona riceva il necessario trattamento e che quest'ultimo sia buona qualità

MECCANISMI DI SICUREZZA DELLO SCREENING

- ➡ Invito personale di TUTTE le persone eleggibili
- ➡ Identificazione delle persone che non fanno il test
- ➡ Ripetizione del test all'intervallo previsto
- ➡ Completamento iter diagnostico dei test anormali
- ➡ Esecuzione trattamento delle lesioni riscontrate

OBIETTIVI DI UN PROGRAMMA DI SCREENING

1. Riduzione delle morti per la malattia tumorale oggetto del programma (diminuzione della **mortalità**: esempio screening mammografico o colorettales con test sangue occulto)
2. Riduzione del numero di nuovi casi di tumore (riduzione dell'**incidenza**: esempio screening mediante Pap-test)

Un programma di screening è **efficace** e quindi applicabile su vasta scala solo se è in grado almeno di raggiungere il primo obiettivo

SCREENING

Per valutare se un programma di screening è "efficace" non basta osservare che i casi diagnosticati allo screening hanno una più lunga sopravvivenza



Lead time bias



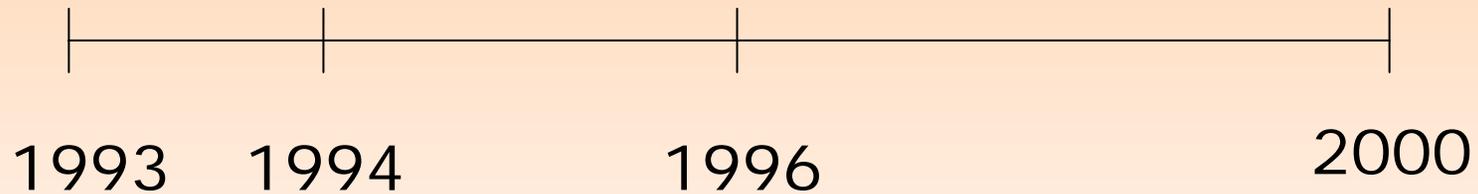
Length bias

LEAD TIME BIAS

Anticipare una diagnosi determina comunque una più lunga sopravvivenza, ma non è detto che ciò corrisponda ad una diminuita mortalità

LEAD TIME BIAS

Ipotizziamo una storia naturale di un tumore che compare in forma asintomatica nel 1993, si manifesta clinicamente nel 1996. La persona muore nel 2000



Sopravvivenza = 4 anni

Lo stesso tumore viene diagnosticato con lo screening nel 1994. La persona muore nel 2000

Sopravvivenza = 6 anni

Conseguenza del “lead time bias” è il rilievo di una maggiore sopravvivenza “osservata” per i carcinomi diagnosticati dallo screening rispetto a quanto avviene nella pratica clinica in assenza di screening.

Che i carcinomi diagnosticati dallo screening sopravvivano di più che in assenza di screening è una condizione necessaria ma non sufficiente

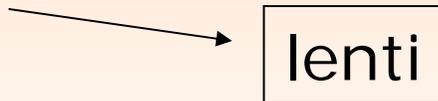
La riduzione di mortalità va verificata direttamente contando i decessi nella popolazione invitata a screening rispetto a quella non invitata

LENGHT BIAS

Ipotizziamo che esistano due famiglie di cellule tumorali:

- a rapida crescita (prognosi sfavorevole)
- a lenta crescita (prognosi favorevole)

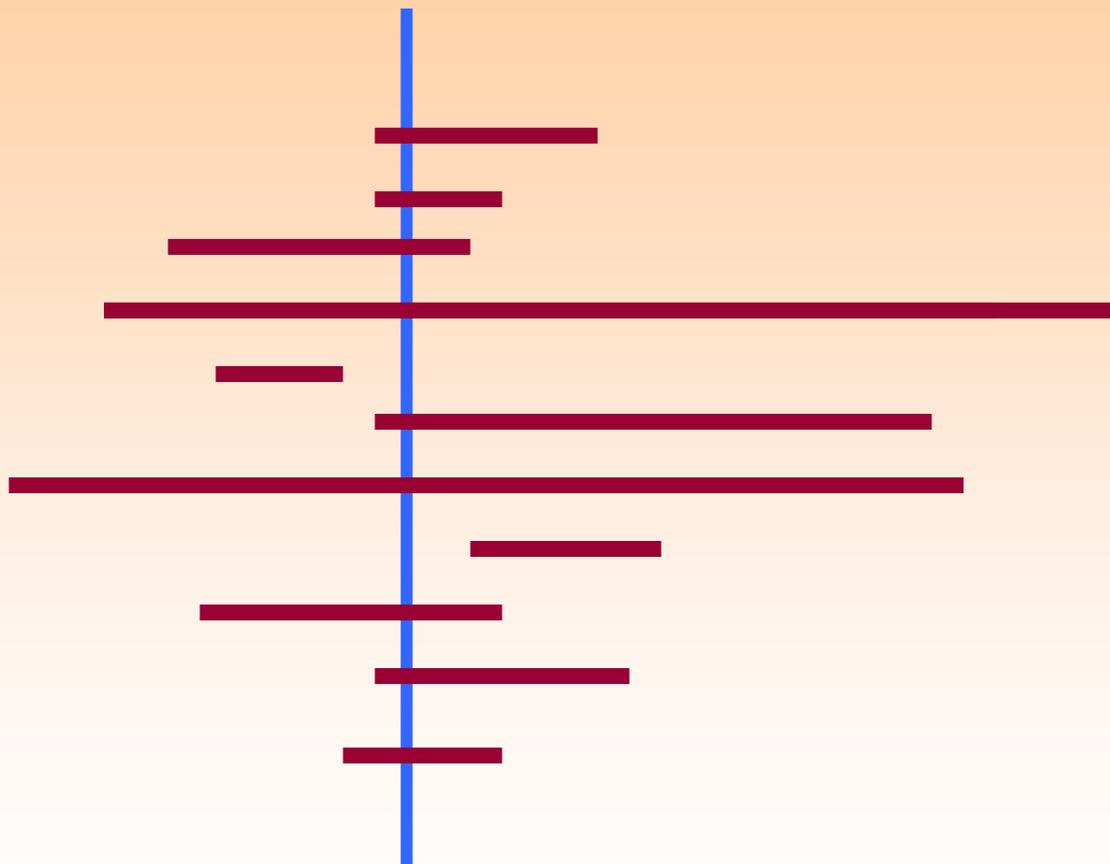
Un test di screening avrà più probabilità di cogliere i tumori



Confronto tra la sopravvivenza dei casi trovati allo screening e quelli trovati clinicamente può essere distorto

Lenght bias - Una malattia può avere durate molto diverse

Screening



Lo screening trova più casi a lunga durata

Conseguenza del “length bias” è che non si deve dare importanza al fatto che le neoplasie trovate dallo screening abbiano un decorso più favorevole di quelle sfuggite allo screening: ciò non è un merito dello screening ma solo un vizio di selezione involontaria di tumori meno aggressivi

Carcinomi di intervallo

Registro Tumori o registro di patologia

REGISTRO TUMORI

- identificazione dei ca. di intervallo
- valutazione sensibilità
- valutazione delle cause di falsa negatività
- valutazione dello stadio alla diagnosi di tutti i ca. (diagnosticati nello screening, nei non rispondenti, e nell'intervallo)

REGISTRO TUMORI

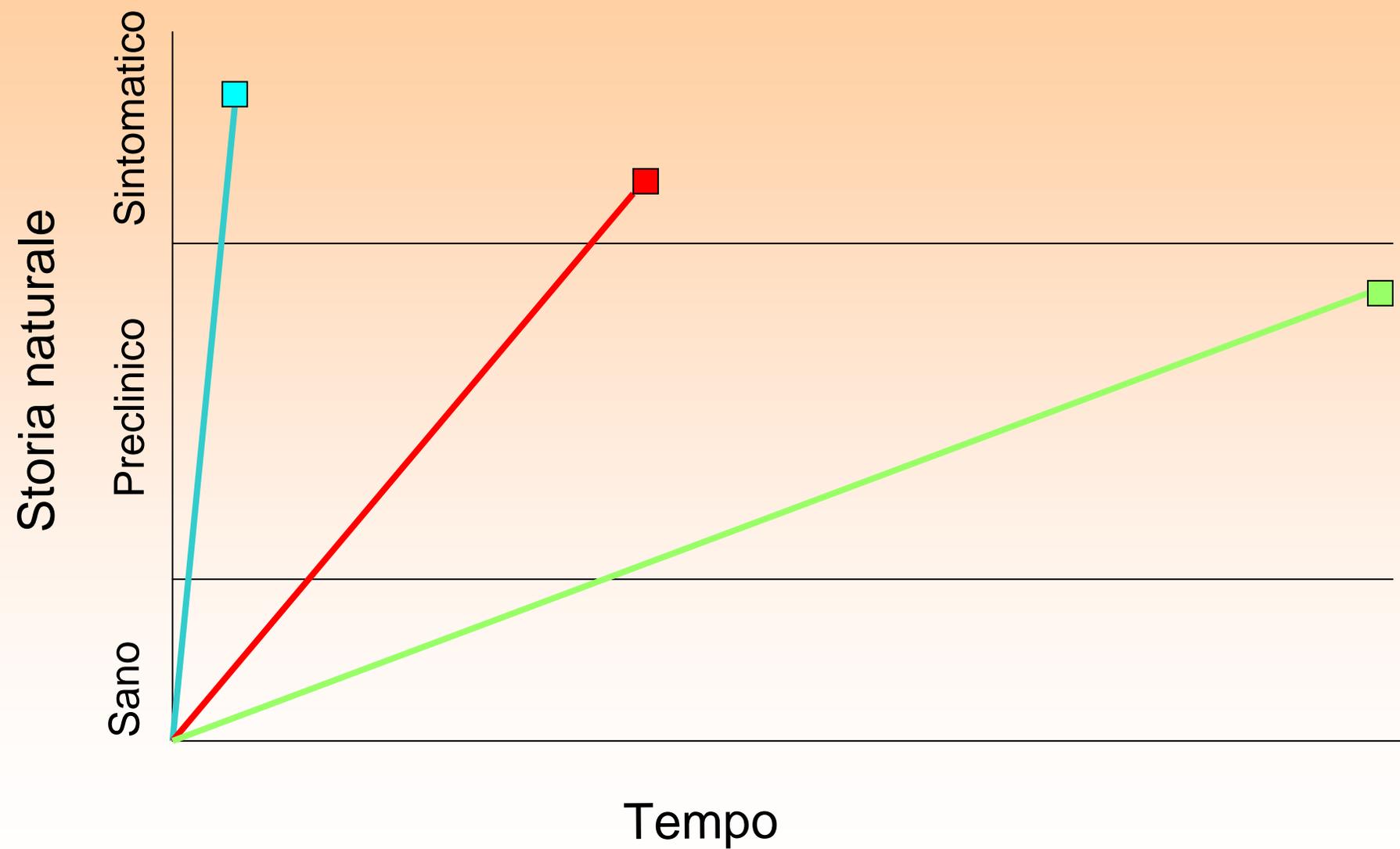
La disponibilità di un registro locale della patologia oggetto di screening è essenziale per la verifica di qualità e per la valutazione di indicatori precoci di efficacia

In mancanza di un registro tumori si può ricorrere ad un Registro di patologia con la collaborazione dei patologi dell'area (specie se la patologia in oggetto è abitualmente trattata nella zona geografica di origine)

Utilizzo delle SDO per la rilevazione dei cancri di intervallo

SOVRADIAGNOSI

Diagnosi di tumori che non
sarebbero arrivati all'osservazione
clinica



EVIDENZA DI EFFICACIA DI UNO SCREENING ONCOLOGICO

Efficacia  Riduzione di incidenza e/mortalità

Metodi sperimentali:

- Trial clinici randomizzati

Metodi osservazionali:

- studi prospettici non randomizzati
- studi caso-controllo
- studio dei trend temporali

RANDOMIZZAZIONE

Processo che alloca casualmente i soggetti in studio nei vari gruppi (bracci) dello studio stesso

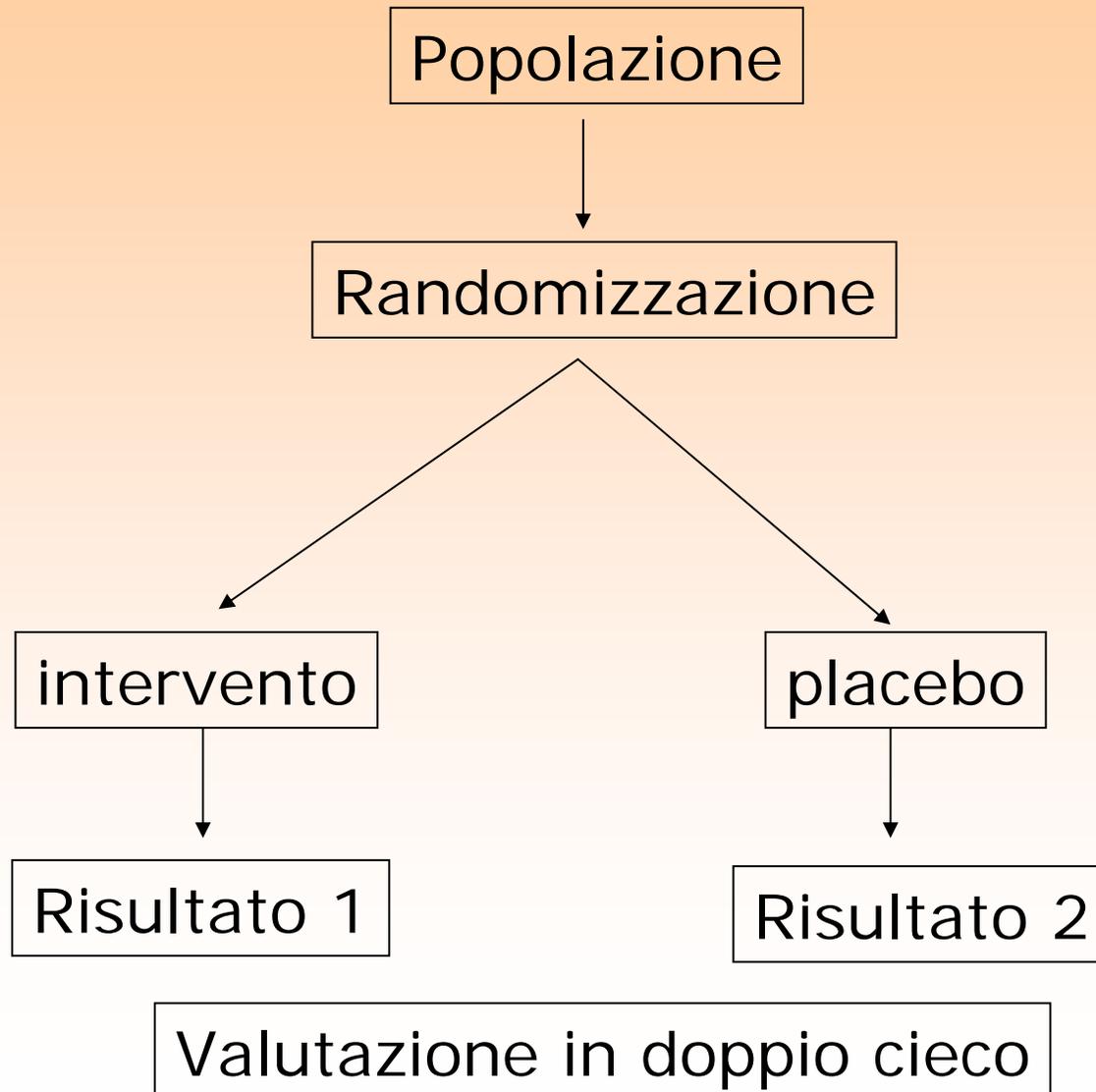
La casualità consente una distribuzione uguale dei determinanti nei vari gruppi di trattamento.

Lo scopo è quello di ottenere due o più gruppi che differiscono solo in conseguenza del diverso tipo di trattamento.

Ciò si verifica solo quando i soggetti in studio sono numerosi.

Tecniche di appaiamento, stratificazione etc

TRIAL CLINICO RANDOMIZZATO



CARATTERISTICHE DI UN TEST DI SCREENING

		Malattia		
		Presente	Assente	
Test	Pos.	VP	FP	VP+FP
	Neg.	FN	VN	FN+VN
		VP+FN	FP+VN	

VP = Veri positivi, FP = Falsi positivi, FN = Falsi negativi,
VN = veri negativi

CARATTERISTICHE DI UN TEST DI SCREENING

Tali parametri possono essere calcolati a condizione che:

- ✓ **esistano solo due possibili risultati**
- ✓ **esista un accertamento successivo (golden standard)**

CARATTERISTICHE DI UN TEST DI SCREENING

VERI POSITIVI = soggetti identificati come positivi al test che effettivamente sono affetti dalla malattia oggetto del test

VERI NEGATIVI = soggetti identificati come negativi al test che effettivamente non sono affetti dalla malattia oggetto del test

FALSI POSITIVI = soggetti identificati come positivi al test che non sono affetti dalla malattia oggetto del test

FALSI NEGATIVI = soggetti identificati come negativi al test che sono affetti dalla malattia oggetto del test

CARATTERISTICHE DI UN TEST DI SCREENING

SENSIBILITA'

Capacità di un test di identificare i veri positivi

E' data dal rapporto fra il numero di soggetti veri positivi al test e il numero dei soggetti realmente malati

$$Se = \frac{VP}{VP + FN}$$

CARATTERISTICHE DI UN TEST DI SCREENING

SENSIBILITA'



Dato un test, la sua sensibilità è inversamente correlata alla specificità



Per stimarla correttamente occorre conoscere i FN

Può essere stimata in funzione di un certo intervallo di tempo (6 mesi, 1 anno, etc ...) considerando come FN i cancri clinici ("cancro di intervallo") che si manifestano in quell'intervallo di tempo. Questa misura è detta "**sensibilità di programma**" e può non essere corretta in quanto è alterata dalla sovradiagnosi

CARATTERISTICHE DI UN TEST DI SCREENING

SPECIFICITA'



Capacità di un test di identificare come negativi i soggetti non affetti dalla malattia

E' data dal rapporto fra il numero di soggetti veri negativi al test e il numero di soggetti realmente non malati



$$Sp = \frac{VN}{VN + FP}$$

CARATTERISTICHE DI UN TEST DI SCREENING

SPECIFICITA'



Dato un test, la sua specificità è inversamente correlata alla sua sensibilità

Da un punto di vista pratico la SP si può stimare come rapporto fra i negativi al test rispetto a quelli che alla fine degli accertamenti risultano effettivamente negativi (i FN sono assai pochi rispetto ai VN)

CARATTERISTICHE DI UN TEST DI SCREENING

VALORE PREDITTIVO POSITIVO



Misura la probabilità che una persona ha di avere la malattia dato che è positiva al test

$$\text{VPP} = \frac{\text{VP}}{\text{VP} + \text{FP}}$$

CARATTERISTICHE DI UN TEST DI SCREENING

VALORE PREDITTIVO POSITIVO



IL VPP è una misura che dipende sia dalla SENSIBILITA' che dalla SPECIFICITA' del test, ma anche dalla PREVALENZA della malattia nella popolazione sottoposta a screening

$$\text{VPP} = \frac{\text{VP}}{\text{VP} + \text{FP}}$$

PROGRAMMA DI SCREENING ONCOLOGICO



Effetti positivi:
Vite salvate

Effetti negativi

EFFETTI NEGATIVI DELLO SCREENING

- Falsa rassicurazione – Falsi negativi/k di intervallo
- Prolungamento della fase clinica della malattia
- Sovradiagnosi – sovratrattamento
- Falsi positivi – ansia del richiamo
- Fastidio e dolore al test di screening/approfondimenti

FALSI NEGATIVI

- Falsa rassicurazione
- Possibile ritardo diagnostico
- Problemi medico-legali

EFFETTI NEGATIVI DELLO SCREENING

Prolungamento della fase clinica della malattia

Conseguenza dell'anticipazione diagnostica

Sovradiagnosi

- identificazione di tumori a scarsa aggressività o di lesioni precancerose
- Anticipazione diagnostica di forme evolutive in soggetti con mortalità competitiva per altre cause

EFFETTI NEGATIVI DELLO SCREENING

Sovratrattamento

Adozione di una terapia che dovrebbe essere riservata a stadi più avanzati di malattia

Può verificarsi:

- Per sovradiagnosi
- Per terapie chirurgiche non conservative
- Per terapie sistemiche (RTterapie, chemioterapie) in stadi iniziali

Tali effetti sono in parte non eliminabili

Controllo di qualità in ogni fase del programma

EFFETTI NEGATIVI DELLO SCREENING

Falsi positivi – ansia del richiamo

Studi mediante test psicometrici hanno evidenziato un forte stato di ansia connesso al richiamo

Azioni da mettere in campo:

- Formazione degli operatori
- Rapporto specificità/sensibilità
- Controllo periodico dei risultati (% falsi positivi, VPP del test e tasso di identificazione)

EFFETTI NEGATIVI DELLO SCREENING

Fastidio o dolore al test di screening/approfondimenti

- Imbarazzo, paura della diagnosi, discomfort e dolore
- Importanza degli aspetti relazionali e dell'accoglienza
- Approfondimento diagnostico:
 - complicanze
 - discomfort
 - costi (sociali e individuali)
 - ansia del richiamo

L'importanza dell'accoglienza

"...Di là c'era una signora, per fortuna molto sorridente, ...trattandosi di un esame delle feci... ed essendo io restio su ciò che riguarda i medici... aver trovato una persona con il sorriso, mi ha messo a mio agio, altrimenti mi sarei trovato in difficoltà ed imbarazzato dalla situazione..."

Percezione del rischio e qualità della comunicazione in un programma di screening...

Grazie dell'attenzione