

EVIDENCE BASED SCREENING E TRIAL DI PREVENZIONE

CARLO SENORE

CPO Piemonte - Torino



La diagnosi precoce dei tumori e' vista con favore dalla popolazione e dai medici poiché l'idea che 'curare prima significhi curare meglio' e' non solo attraente ma intuitivamente convincente.

La diagnosi precoce tende ad individuare anche casi che non giungerebbero mai all'osservazione clinica.

PREVALENZA DI CANCRO PER DIMENSIONI DEI POLIPI

Size of Neoplasm	Estimated Frequency		Frequency of malignancies
	MALIGNANCY IN THIS SIZE OF NEOPLASMS ⁽¹⁾	SIZE IN THE NEOPLASM POPULATION ⁽²⁾	
< 5 mm	0.00	0.50	0.000
5 to 10 mm	0.01	0.36	0.004
10 to 20 mm	0.05	0.10	0.005
> 20 mm	0.13	0.04	0.005
Overall probability			0.014

Koretz. *Annals of International Medicine* 1993;118:63-68

Tasso di conversione annuale di adenomi

Tipi di adenoma	Tasso di conversione annuale (%)
Tutti gli adenomi	0.25
Adenomi >10mm	3
Adenomi villosi	17
Adenomi con displasia severa	37

Eide Int J Cancer 1986

Rischio cumulativo di diagnosi di cancro in corrispondenza di un polipo indice ≥ 10 mm

2-5%	a 5 anni
8%	a 10 anni
24%	a 20 anni

Stryker Gastroenterology 1987

Studi autoptici su pazienti asintomatici indicano che:

la prevalenza di ADENOMI è

del 34% a 50-60 anni di età
del 40-60% a più di 75 anni

la prevalenza di CANCRI è

del 1.6% a 50-60 anni di età
del 3% a più di 75 anni

L'INCIDENZA annuale di cancro del colon retto nella
popolazione generale è <3 su 10,000

Sale a 3 su 1000 sopra i 75 anni

Pollock BMJ 1991

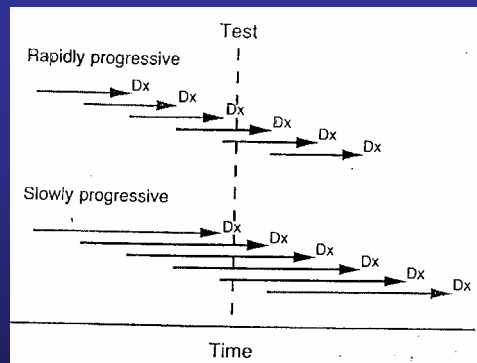
UTILIZZO DI UNA SOGLIA CLINICA O ANATOMO-PATOLOGICA NELLA DIAGNOSI DI CANCRO

	PREVALENCE	
	CLINICAL	MICROSCOPICAL
BREAST (women 40-50)	1%	39% (Nielsen et al.)
PROSTATE (men 60-70)	1%	46% (Montie et al.)
THYROID (adults 50-70)	0.1%	100% (Harach et al.)

Black et al. NEJM 1993;328(17):1237-43

I casi diagnosticati allo screening tendono ad avere un'evoluzione più lenta e quindi una prognosi di per sé più favorevole.

VELOCITA' DI PROGRESSIONE DELLA MALATTIA E PROBABILITA' DI DIAGNOSI ALLO SCREENING



The length of each arrow represents the length of the detectable preclinical phase, from the time of initial detectability to the time of clinical diagnosis (Dx). Testing at a single moment in time would detect (bold arrows) four slowly progressive cases, but only two rapidly progressive cases. Cases not detected by the test (gray arrows) are diagnosed clinically either before or after the time of testing.

Morrison "Screening in chronic disease" Oxford University Press, 1985

STIMA DEL sojourn time PER TIPO ISTOLOGICO ED ETA'

Histological type	MST (95% CI): 40-49	MST (95% CI): 50-69
Lobular	2.3 (1.4-4.6)	2.0 (1.6-2.7)
Tubular	3.2 (1.8-12.9)	7.1 (5.6-9.3)
Mucinous	1.9 (0.0-16.7)	2.9 (2.3-3.7)
Medullary	1.2 (0.0-4.4)	1.2 (0.6-4.2)
Ductal grade1	2.0 (1.0-16.2)	7.7 (6.9-8.7)
Ductal grade2	1.7 (1.3-2.4)	3.0 (2.7-3.4)
Ductal grade3	1.7 (1.4-2.1)	3.1 (2.7-3.7)

Note that the more aggressive cancers tend to have short lead times, and that for almost all types, progression is faster in the 40-49 age group

Note also that there is a higher proportion of medullary and grade 3 ductal carcinoma in women aged 40-49 than in older women (38% vs 31%)

S. Duffy Falun, 1994

I casi di carcinoma mammario diagnosticati allo screening a parità di dimensione hanno il 56% in meno di metastasi linfonodali

FATTORI PROGNOSTICI PER CANCRI DIAGNOSTICATI ALLO SCREENING E PER CANCRI ASINTOMATICI
(CORRETTO PER DIMENSIONE DEL TUMORE)

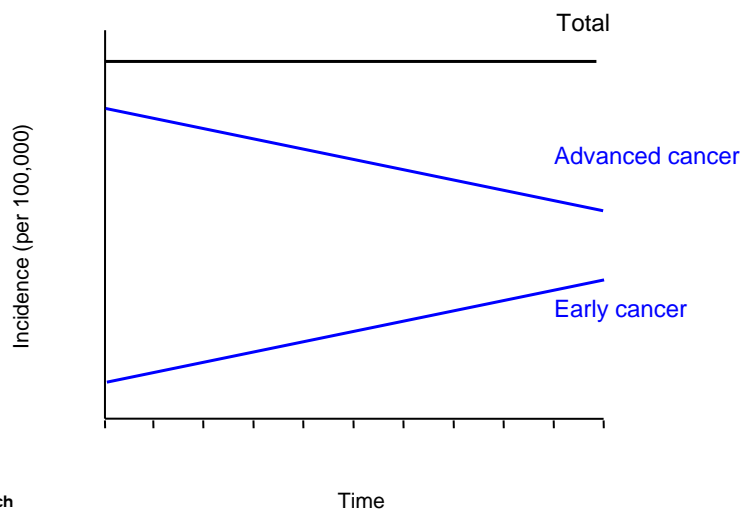
	Screen det vs clinical	
	OR	95% ci
Axillary nodal metastases	0.44	0.23-0.84
Poor histol differentiation	0.20	0.08-0.49
High mitotic counts	0.38	0.15-0.97
Tumor necrosis	0.45	0.22-0.93
Low oestrogen receptors	0.29	0.12-0.70
Low progesterone receptors	0.35	0.17-0.92
Smaller S phase fraction	0.72	0.55-0.96

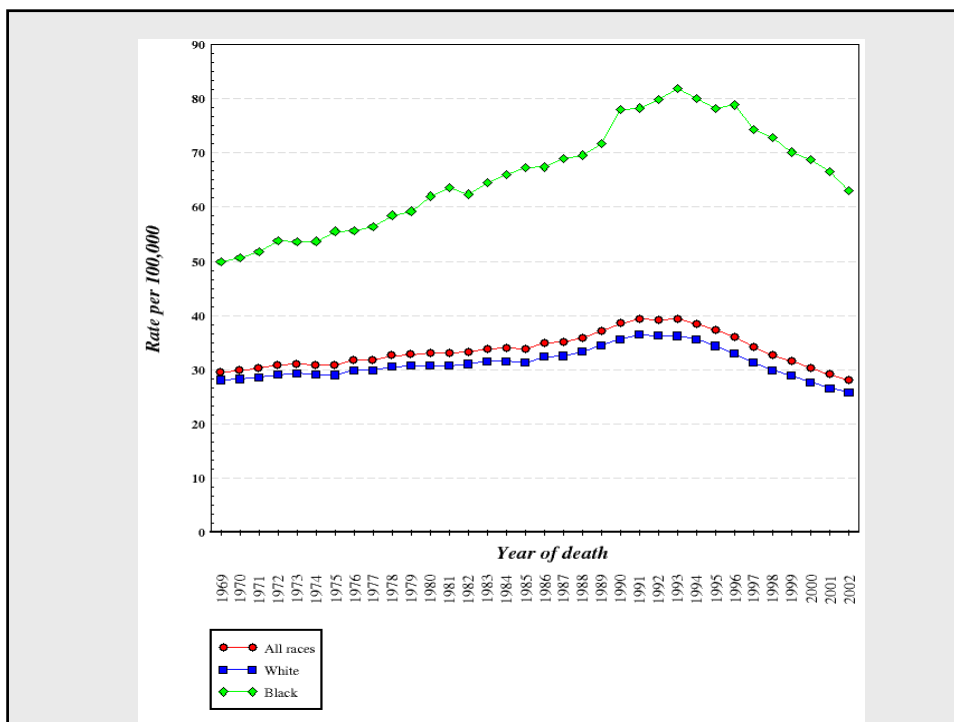
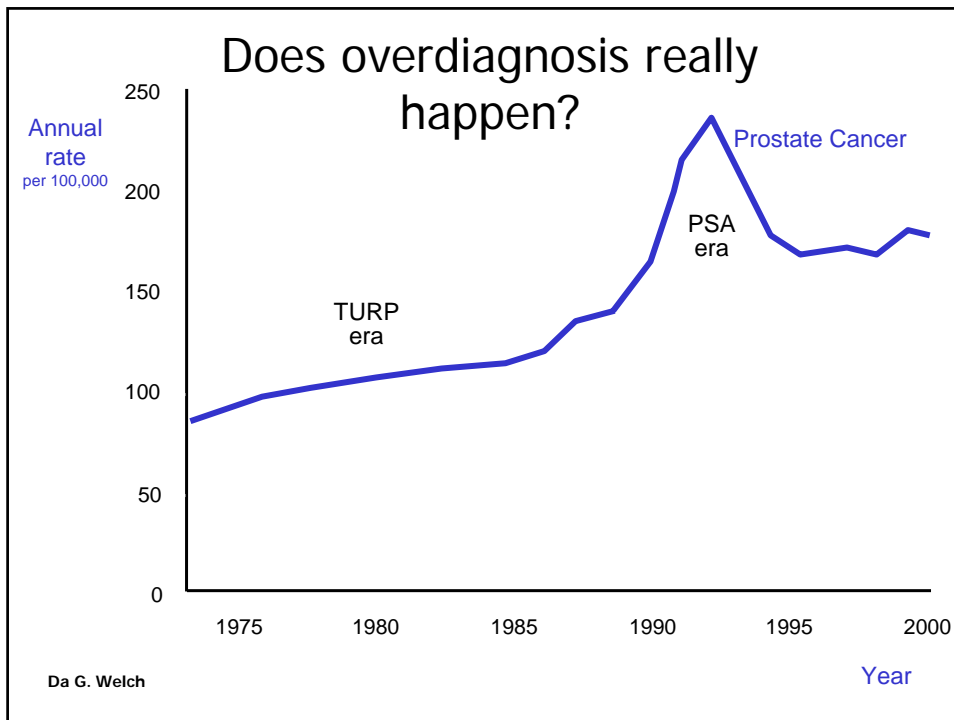
Klemi et al. BMJ 1992;304:467-9

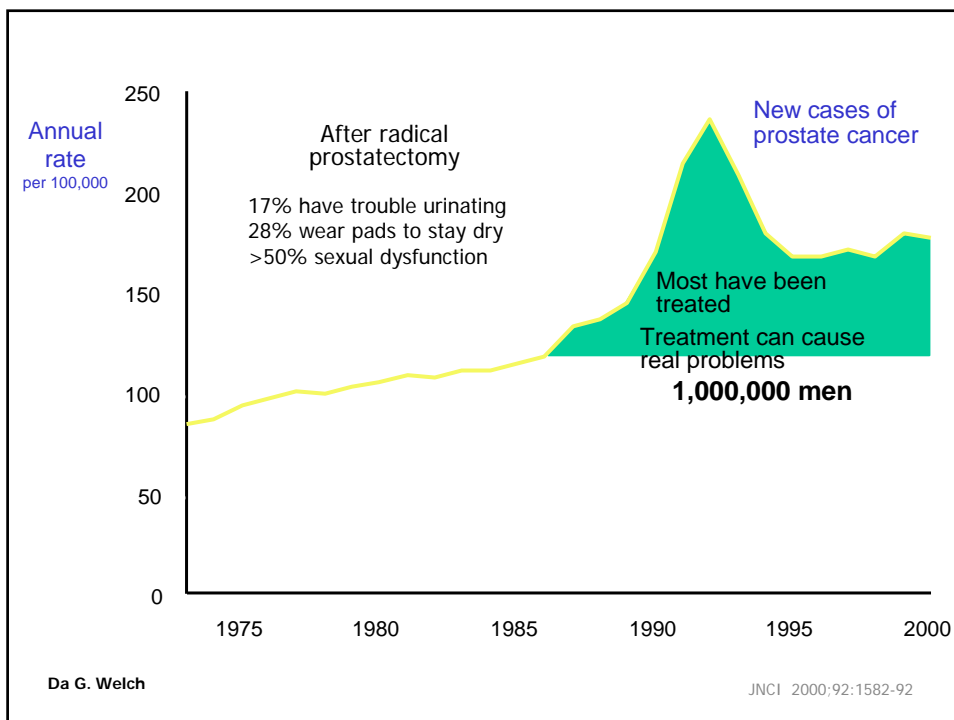
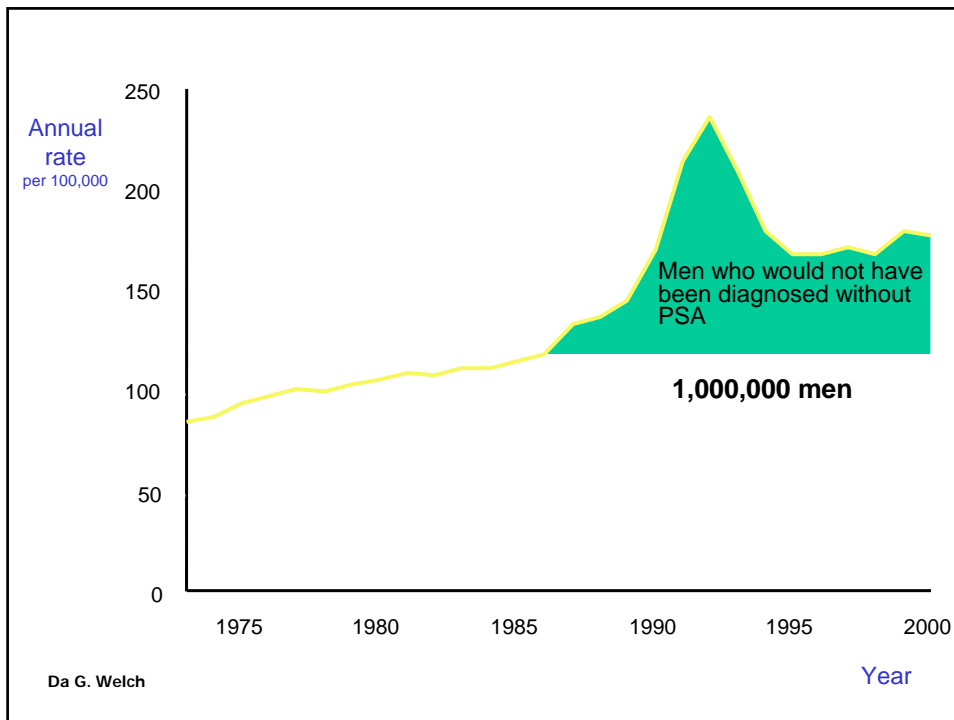
Non sempre è chiaro se i casi, diagnosticati precocemente, siano da sottoporre a terapia e quale terapia adottare.

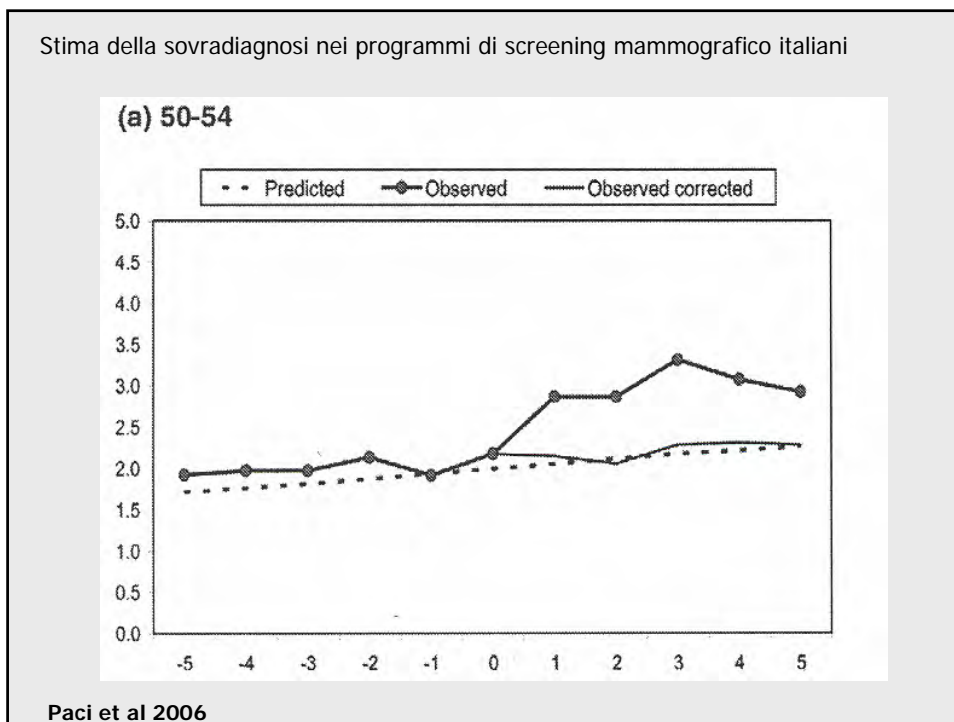
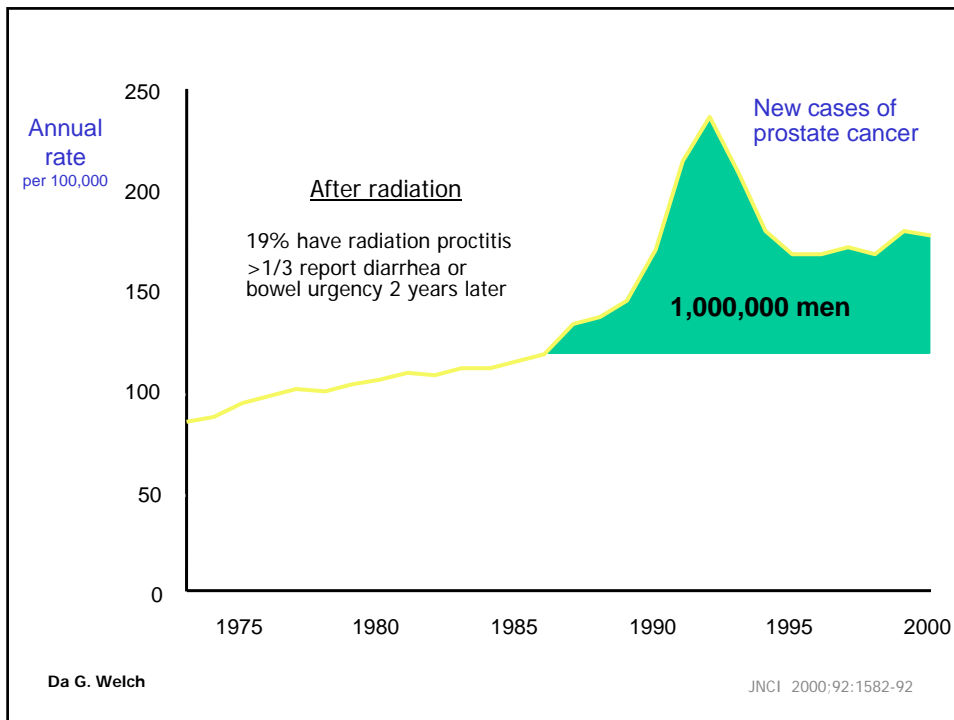
Sovradiagnosi?

**MODELLO CLASSICO:
LA DIAGNOSI PRECOCE RIDUCE IL
NUMERO DEI TUMORI AVANZATI**



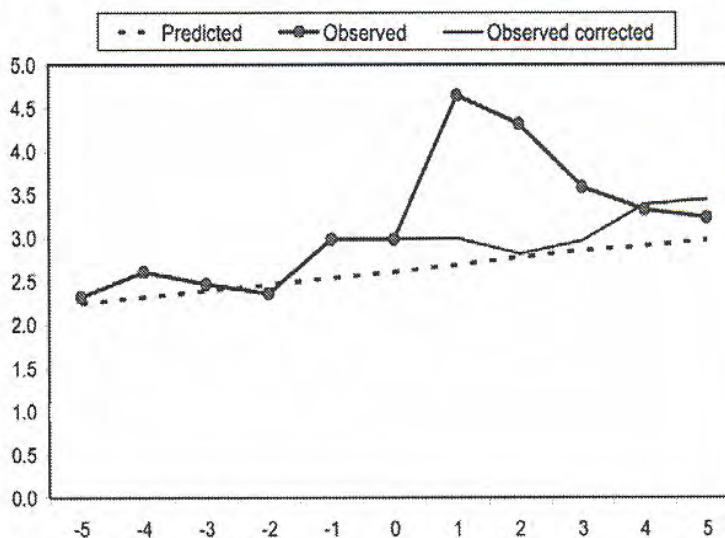






Stima della sovradiagnosi nei programmi di screening mammografico italiani

(d) 65-69



Paci et al 2006

Problematiche relative all'uso del PSA come test di screening-I

Potenziali Cause di variazioni del valore del PSA

	Elevates PSA	Depresses PSA
Benign prostatic hypertrophy	X	
Prostate cancer	X	
Prostatitis	X	
Physical manipulations of prostate*	X	
Urinary retention	X	
Ejaculation	X	
Pelvic trauma	X	
Prostatic needle biopsy	X	
Prostate volume	X	
Black race	X	
Relief of urinary retention		X
Finasteride		X

*DRE, transrectal ultrasound (TRUS), and urethral catheterization of urinary bladder cause a spike in free PSA levels following the procedure (total PSA levels remain essentially unchanged); free PSA levels return to baseline within a few days.

Carroll & Nelson report to the Nation on Prostate Cancer 2004

Problematiche relative all'uso del PSA come test di screening-II

L'introduzione del PSA come test di screening ha determinato una forte anticipazione diagnostica, ma ha anche sollevato la sfida di distinguere tra tumori a crescita rapida, cancri letali che dovrebbero essere trattati in modo aggressivo e tumori a crescita lenta

Carroll & Nelson report to the Nation on Prostate Cancer 2004

Problematiche relative all'uso del PSA come test di screening-III

E' necessario:

- migliorare le tecniche di identificazione e relativi standard
- sviluppare modelli prognostici per predire gli outcome
- identificare biomarcatori che misurino in modo affidabile la progressione della malattia e che correlino con gli esiti clinici

Carroll & Nelson report to the Nation on Prostate Cancer

TAC spirale a basse dosi (CT) e Tumore del Polmone

In uno studio (Aoki et al 2000, AJR) su adenocarcinomi <3cm asportati chirurgicamente, precedentemente monitorati con CT, il tempo di raddoppiamento del volume tumorale varia da 42 a 1486 giorni e nella metà dei casi è superiore ad un anno

Sono dunque necessari 8 anni (con un tempo di raddoppio di 1 anno) perché il tumore cresca da un diametro di 5 mm a quello di 3 cm

Black JNCI 2000; 92:1280-1282

TAC spirale a basse dosi (CT) e Tumore del Polmone

Questo grosso potenziale di sovradiagnosi e di risultati falsi positivi rende necessario

- Introdurre meccanismi per minimizzare gli effetti avversi, ad esempio un periodo di osservazione per i piccoli noduli
- Effettuare trial randomizzati per valutare tutte le cause di morte
- Presentare i potenziali rischi, compresa la sovradiagnosi, e benefici per permettere una decisione informata

Black JNCI 2000; 92:1280-1282

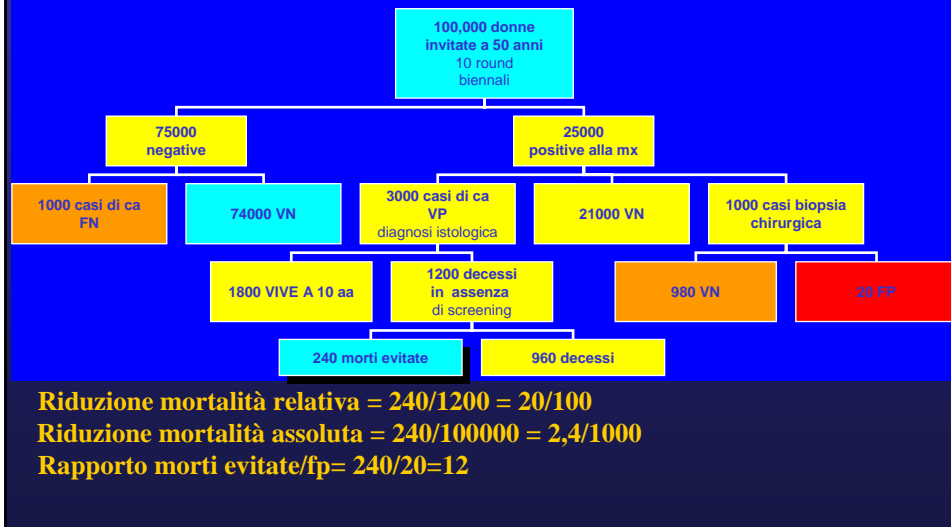
Allo stato attuale non siamo in grado di predire quali saranno i casi diagnosticati allo screening che effettivamente potranno avere un beneficio.

E' necessario valutare gli svantaggi dello screening, per valutare se, in presenza di uno screening potenzialmente efficace, questo sia accettabile per la popolazione.

L'efficacia e' condizione
necessaria ma non sufficiente
per proporre lo screening

Screening mammografico 50-69 aa biennale

Titolo diagramma



Relazione tra volume di attività ed accuratezza diagnostica

Volume di attività dei radiologi

basso	100 o meno mammografie lette al mese
medio	101-300 mammografie lette al mese
alto	più di 300 mammografie lette al mese

Ad un livello di specificità del 90%, la sensibilità per la diagnosi di cancro della mammella varia dal 78.5 % al per i radiologi inglesi (alto volume di attività) al 64.8% per i radiologi degli USA, con basso volume di attività

•La sensibilità dei radiologi USA (basso volume di attività) è significativamente minore di quella dei radiologi inglesi e dei radiologi americani che appartengono al gruppo con alto volume di attività

J Natl Cancer Inst 2002;94:321-323, 369-375

Analisi della performance dei programmi di screening Mammografico inglesi

- il VPP è circa del 15% più alto per i programmi di medie e grosse dimensioni

- il tasso di identificazione standardizzato per età per cancro invasivo è aumentato del 15% nei programmi di medie e grosse dimensioni

Medie dimensioni: mediana (range delle dimensioni dei programmi):
11747(8842-17785)

Grosse dimensioni: mediana (range delle dimensioni dei programmi):
22165 (18347-33243)

Blanks J Med Screen 2002;9:11-14

Effetto globale della specializzazione, comunque intesa, sul cancro della mammella (mortalità a 5 anni)

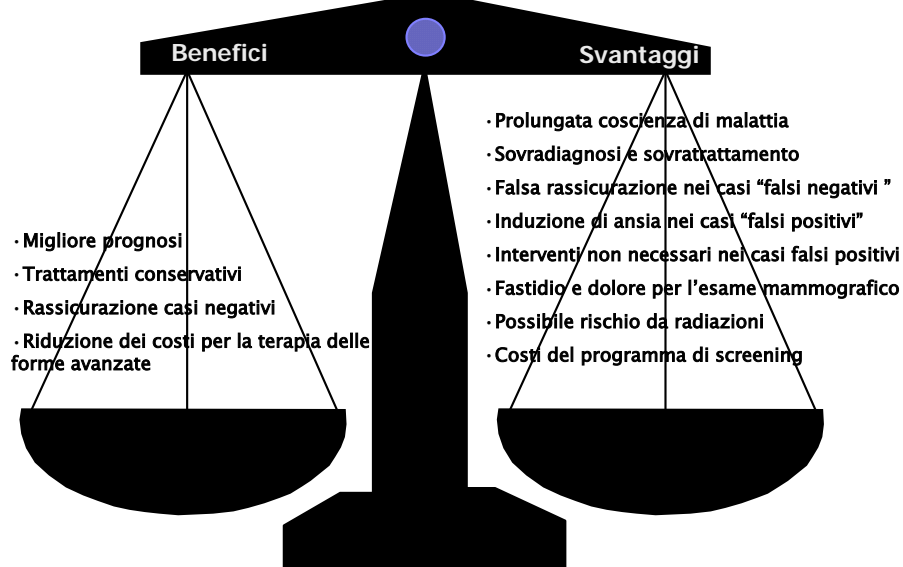
Autore	Luogo	Anno	Qualità dello studio	Rapporto di sopravvivenza (espresso come Odds ratio)
Karijalainen ¹⁶⁸	ospedale universitario	1990	IIIB	0,83 (0,78-0,89)
Bonett et al. ¹⁹⁶	ospedale	1991	IIA	0,93 (0,68-1,27)
Basnett et al. ⁹	ospedale universitario	1992	IIIA	0,57 (0,44-0,75)
Lee-Feldstein ¹⁶³	ospedale universitario	1994	II	0,84 (0,61-1,16)
Gillis et al. ⁷	chirurgia	1996	IIA	0,83 (0,74-0,92)
Totale				0,82 (0,77-0,88)

Test di screening più sensibili, intervalli ravvicinati aumentano la probabilità di diagnosi di malattie non destinate a manifestarsi o comunque a mettere in pericolo la vita della persona, ed aumentano la probabilità di diagnosi falsamente positive.

L'atteggiamento, diffuso tra i clinici, di voler offrire il 'massimo' dovrebbe essere accompagnato sempre da una adeguata informazione ai propri assistiti sugli effetti negativi che ciò può comportare.

Se la terapia modifica la prognosi, ciò avviene per alcuni casi, per gli altri vi è solo una anticipazione della diagnosi.

Possibili benefici e svantaggi di un programma di screening mammografico (Austoker, 1995; modificata)



Effetti dello screening

- aumentare la percezione del rischio di malattia nella popolazione, favorendo la diagnosi in stadi più precoci dei casi sintomatici,
- modificare il processo diagnostico e la terapia

Le lesioni borderline o in fase precoce identificate dallo screening favoriscono lo sviluppo di strumenti diagnostici più accurati e di una terapia meno invasiva e cruenta.

I casi individuati clinicamente traggono beneficio dai miglioramenti dei processi diagnostici e terapeutici indotti dallo screening

Esempi

- la conizzazione in sostituzione dell'isterectomia per il collo dell'utero
- la rimozione endoscopica di polipi cancerizzati nel colon retto in luogo di un intervento chirurgico a cielo aperto.

Quindi l'interazione tra screening e terapia va a beneficio di tutti i casi, sia quelli identificati dallo screening sia quelli diagnosticati clinicamente.

Studi sperimentali, studi osservazionali, studi controllati?

- Se i criteri per una associazione causale sono soddisfatti non sono necessari studi controllati (mastectomia bilaterale e BRCA1, aborto e Corea di Huntington)
- ciò vale in particolare per i test che identificano la fase di predisposizione nella storia naturale

Relazione causale

- Plausibilità biologica
- forza dell'associazione
- relazione dose risposta
- risultati consistenti in studi indipendenti

RCT nella valutazione dello screening

- Tempi lunghi
- ampia dimensione
- costi
- compliance
- contaminazione
- bias in criteri di esclusione-inclusione
- Dipende dall'outcome
- evento raro
- evento raro
- sottostima dell'effetto
- anche in studi non randomizzati