

Gli screening oncologici salvano la vita?

II° Congresso di Ippocrate
Uliveto Terme – 26-28 ottobre
2007

Attenzione!

- **Le considerazioni che seguono possono non essere valide per pazienti ad aumentato rischio oncologico per familiarità o comorbidity**

Cos'è uno screening?

- **Messa in atto di determinate procedure diagnostiche per evidenziare una patologia quando questa è ancora ASINTOMATICA**
- **Può essere: di popolazione oppure opportunistico**

Cosa si propone lo screening oncologico?

- Diagnosticare “prima” il tumore, quando non provoca ancora sintomi
- Si spera così di curarlo in tempo e di aumentare pertanto le speranze di guarigione

E' davvero così?

La diagnosi precoce aumenta le
speranze di guarigione...

... oppure si tratta solo di
ANTICIPAZIONE DIAGNOSTICA?

Lo screening

- Deve dimostrare di essere utile clinicamente (riduzione mortalità, interventi demolitivi, ecc.)
- ...e non solo di anticipare la diagnosi

Riduzione mortalità ... non anticipazione diagnostica

A _____ B _____ C

A _____ B _____ C

A = inizio malattia

B = diagnosi

C = decesso

Anticipazione diagnostica?

- Tumore “buono” che non metastatizza mai
- Tumore “aggressivo” che dà metastasi quando è ancora in fase molto iniziale

Micrometastasi

- **Micrometastasi midollari erano presenti al momento della diagnosi nel 31% dei casi di cancro mammario, anche quando il tumore è di piccole dimensioni (< 2 cm) e i linfonodi ascellari sono negativi**

N Engl J Med 2005;353:793-802

Anticipazione diagnostica?

- **La dimostrazione che uno screening riduce la mortalità e non porta solo ad anticipazione diagnostica può derivare solo dagli RCT!**

RCT !!

20.000 maschi > 50 anni

10.000
Screening

10.000
Controllo

Morti dopo
10 anni

Morti dopo
10 anni

Perché gli RCT?

- La randomizzazione garantisce che i due gruppi oggetto dello studio sono **CONFRONTABILI**
- Fattori di rischio noti e non noti sono egualmente distribuiti nei due gruppi grazie alla suddivisione casuale

Due problemi degli RCT

- Intention to screen
- Quale end-point scegliere?

Intention to screen

20.000 maschi > 50 anni

10.000
Screening

10.000
Controllo

Morti dopo
10 anni

Morti dopo
10 anni

Quale end-point degli RCT?

- **Mortalità specifica (quella imputata al tumore che si vuol screenare)?**
- **Mortalità totale?**

**Perché si riduce la mortalità
specifica ma non quella totale?**



**Lo studio non ha la
potenza statistica per
svelare una riduzione
della mortalità totale**



**Errata attribuzione
delle cause di morte**

Screening prostatico vs non screening

```
graph TD; A[Screening prostatico vs non screening] --> B[7 decessi da ca prostatico  
3 decessi da complicanze post-operatorie  
30 decessi da altre cause]; A --> C[10 decessi da cancro prostatico  
30 decessi da altre cause];
```

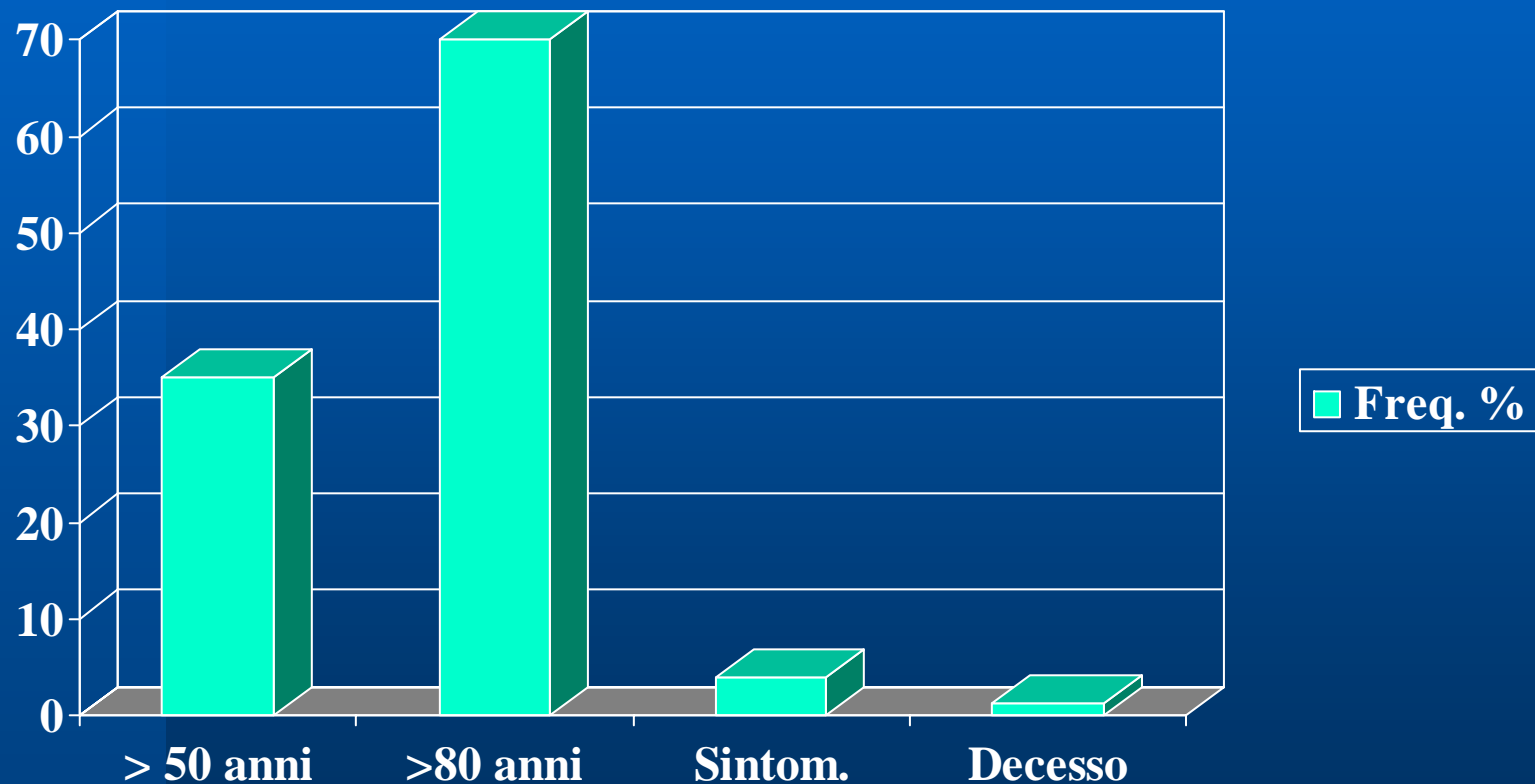
7 decessi da ca prostatico
3 decessi da complicanze post-operatorie
30 decessi da altre cause

10 decessi da cancro prostatico
30 decessi da altre cause

Problema sovradiagnosi

- **Lo screening diagnostica tumori “indolenti” che non sarebbero mai diventati clinicamente evidenti se non li si fosse andati a cercare**

Frequenza del cancro prostatico intraparenchimale



Sovradiagnosi

27 casi diagnosticati con lo screening*



*Nell'ipotesi di screening così accurato da individuare tutti i tumori

Questo significa che ...

- Molti soggetti moriranno **CON** il cancro della prostata ...
- ... ma non a **CAUSA** del cancro della prostata

PSA?

- **Esistono forme a lenta evoluzione , frequenti, che non causano il decesso**
- **Più rare le forme invasive**
- **Con le moderne tecniche diagnostiche, le neoplasie vengono individuate in una fase molto precoce, ma non riusciamo a dire in quali casi evolveranno**

PSA?

- **Si corre il rischio di scoprire e trattare casi che non avrebbero mai causato il decesso**
- **Le forme invasive ed aggressive hanno una fase asintomatica molto piu' breve e facilmente sfuggono alla diagnosi precoce**

**Quello che ci interessa non è
trattare tumori che non
minacceranno mai la vita del
paziente**

**Quello che ci interessa è
salvare delle vite**

Sovradiagnosi da screening mammografico

- **Frequenza delle diagnosi di cancro invasivo prima e dopo introduzione dello screening in Norvegia e Svezia nelle fasce 50-69 anni e dopo i 69 anni (quando le donne non sono più screenate)**

Ref: BMJ 2004; 328:921

Sovradiagnosi da screening mammografico

- Dopo l'introduzione dello screening nella fascia 50-69 anni vi era un aumento delle diagnosi di circa il 50%
- Dopo i 69 anni non c'era nessuna riduzione delle diagnosi!

Ref: BMJ 2004; 328:921

Sovradiagnosi da screening mammografico

- Se lo screening avesse portato solo ad una diagnosi precoce, nella fascia > 69 anni ci sarebbe stata una contemporanea riduzione delle diagnosi! Circa 1/3 dei casi 50-69 sarebbe una sovradiagnosi!

Ref: BMJ 2004; 328:921

50-69 anni
100 casi di
cancro
mammario



50-69 anni
150 casi di
cancro
mammario

Screening

➤ 69 anni
100 casi di
cancro
mammario



➤ 69 anni
100 casi di
cancro
mammario

Altri problemi dello screening

- **Nessun test di screening è perfetto!**
- **Tutti avranno dei falsi positivi e dei falsi negativi**
- **TAC polmone**
- **PSA**

I limiti del PSA

**Specificità 60-
70% circa**



**Proporzione
di sani con
test
negativo**

**Specificità 60% → 60% dei sani ha un
PSA < 4 ma il 40% dei sani ha un PSA >4
(falsi positivi)**

Supponiamo:

- Una prevalenza del 30% del cancro prostatico dopo i 55 anni
- Una specificità del 60% e una sensibilità del 75% per valori di PSA > 4 ng/L

Screening su 100.000 uomini > 55 anni

Su 100.000 ci saranno 30.000 cancro

**Su 70.000 sani: 42.000 test negativo e
28.000 test positivo**

**Su 30.000 con cancro prostatico:
22.500 test positivo e 7.500 test
negativo**

Screening su 100.000 uomini > 55 anni

- Test positivo: 50.500 (22.500 con cancro e 28.000 senza cancro) – VPP 44%
- Test negativo: 49.500 (42.000 senza cancro e 7.500 con cancro) – VPN 84%
- Su 100.000 screenati: 7.500 falsi negativi e 28.000 falsi positivi!

Screening del cancro polmonare

- **Non si deve screenare con Rx torace, esame dell'escreato o TAC spirale a basse dosi neppure i soggetti a rischio per mancanza di evidenze**

Ref: Linee guida dell'American College of Chest Physicians – Chest 2007;132:1s-19

Screening del cancro del colon

- **Revisione Cochrane: FOBT riduce mortalità specifica del 16%**
- **Ogni 10.000 screenati per 10 anni si avranno 8,5 decessi in meno da cancro del colon**
- **Nessuna riduzione della mortalità totale**

Screening del cancro del colon

- **Colonscopia e rettosigmoidoscopia: non ci sono per ora RCT**
- **Il tumore origina di solito da un adenoma e il tempo di trasformazione è lungo**
- **L'endoscopia potrebbe, ragionevolmente, rivelarsi utile**

Screening del cancro del colon

- **Tuttavia la colonscopia è gravata anche da complicazioni:**
- **Perforazioni 0,6 per 1000**
- **Emorragie 4,8 per 1000**
- **In totale complicanze importanti: 5 per 1000**
- **1 decesso ogni 17.000**

Screening del cancro prostatico

- **Non esistono al momento studi randomizzati e controllati che ne abbiano dimostrato l'utilità**

Screening del cancro prostatico

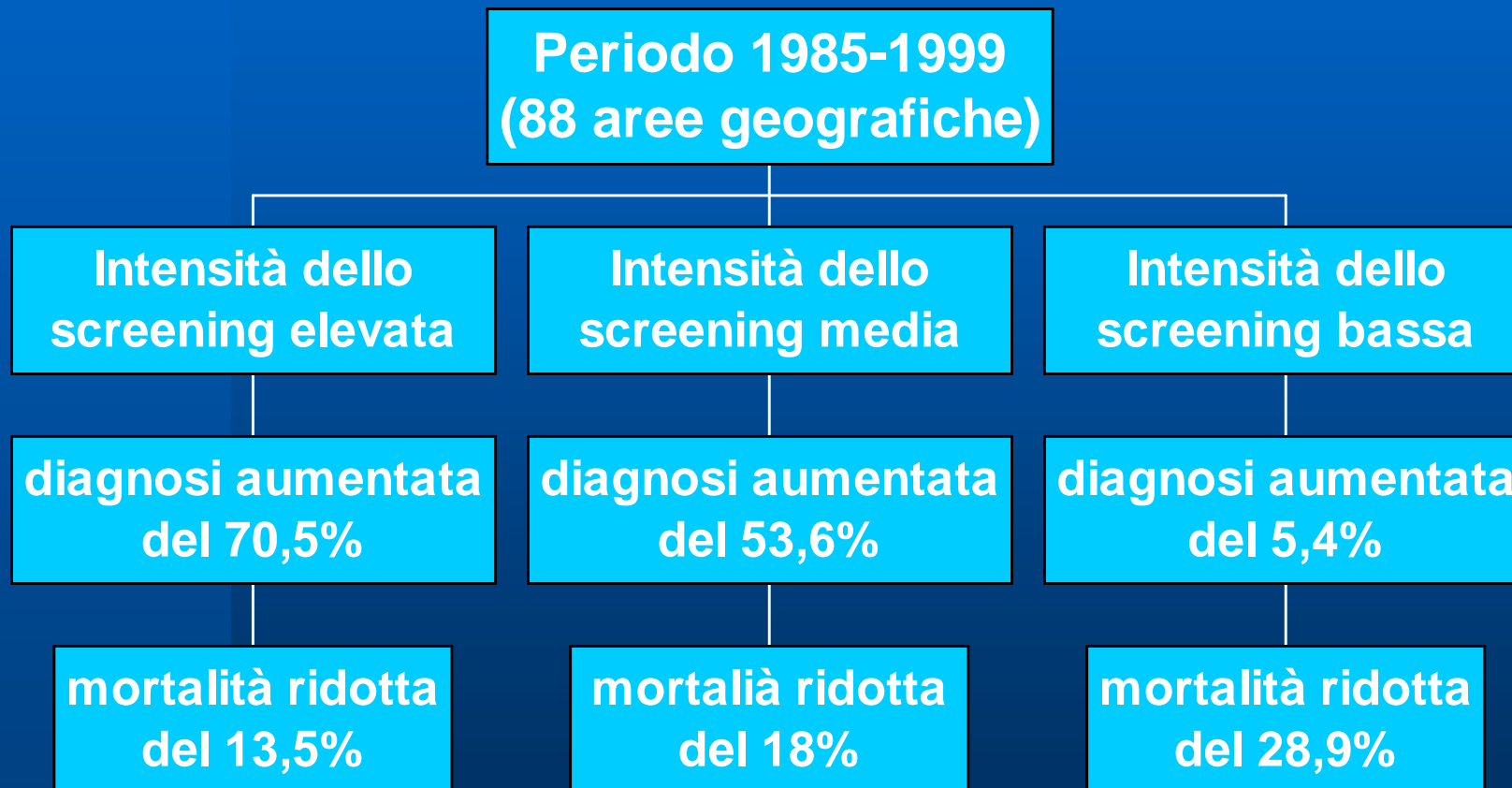
- Negli USA, ove lo screening con PSA e' largamente in uso, si e' avuto un aumento dei casi diagnosticati (fino a 10 volte), ma non una riduzione sostanziale della mortalita'

(Shibata A et al. Prostate cancer incidence and mortality in the United States and the United Kingdom. JNCI 2001;93:1109)

Screening del cancro prostatico

- Nel Regno Unito lo screening non è una prassi di routine e di solito si attua la RT, eppure la mortalità da cancro prostatico è simile a quella americana

Studio epidemiologico canadese (CMAJ 2002;166:586)



Studio caso-controllo

americano (J Clin Epidemiol 2002;55:630)

**501 casi con
cancro prostatico
(si screening)**

**501 controlli con
cancro prostatico
(no screening)**



Mortalità nei due gruppi simile ad un follow-up di 4-9 anni

Studio Seattle-Connetticut

(Lu-Yao. BMJ 2002;325:737)

**Seattle-Puget
Pound: screening
e trattamento
aggressivo
introdotti
precocemente**



**Connetticut:
screening e
trattamento
aggressivo
introdotti
lentamente**

**A 11 anni → mortalità totale e per cancro
prostatico simile nelle due aree**

Documento di consenso italiano

(Consensus Conference di Firenze - 17.05.03)

- **Non esistono evidenze per giustificare lo screening con PSA in soggetti asintomatici**
- **Lo screening può essere proposto, a giudizio del sanitario, dopo aver informato il paziente sui rischi e benefici**

Screening mammografico

- **Revisione Cochrane: lo screening mammografico probabilmente riduce la mortalità specifica del 15-20%, ma provoca un aumento di sovradiagnosi e sovratrattamenti del 30% e nessuna riduzione della mortalità totale**

Screening mammografico

- Ogni 2000 donne screenate per 10 anni si evita un decesso da cancro mammario ma 10 donne andranno incontro a trattamenti non necessari
- Prima dei 50 anni: non ci sono evidenze per consigliare o sconsigliare lo screening (ACP 2007)

Prevenire è meglio che curare!

- Tabù magico che non si può mettere in discussione

Cosa pensa la gente degli screening oncologici?

- Risultati di un'intervista telefonica su 500 persone (donne 40enni e uomini 50enni, senza storia di cancro)
- (JAMA 2004;291:71-78)

Cosa pensa la gente degli screening oncologici?

- 87% li ritiene sempre utili
- 74% crede che una diagnosi precoce salvi sempre la vita
- Dal 30% al 40% crede che se un 80enne smette di fare mammografia e colonscopia sia un irresponsabile

Cosa pensa la gente degli screening oncologici?

- 38% ha avuto un test di screening falsamente positivo
- Di questi più del 40% la definisce l'esperienza più drammatica della sua vita
- ...però il 98% è comunque contento di aver fatto un test di screening

Cosa pensa la gente degli screening oncologici?

- **2/3 vuol fare screening anche se non fosse possibile far nulla per il tumore**
- **56% vuol fare screening anche se il tumore è di tipo non aggressivo**
- **73% preferirebbe una TAC total-body a 1000 \$ in contanti**

1000 donne 55 a./decessi a 10 a.

(Ipot: screening riduce mort. 30%)

	Fumatrice/NO screening	Fumatrice/SI screening	NO fumo/NO screening
IM	24	24	7
Ictus	9	9	2
Ca polm.	36	25	3
Ca mam.	6	4	6
Ca colon	3	2	3
Ca cerv.	1	0,7	1
Totali	79	64,7	22

Gli screening salvano la vita?

- **Non vi è una risposta univoca**
- **Molto enfatizzati, a tutti i livelli, i benefici**
- **Non sufficientemente illustrati (o taciuti) limiti, incertezze e rischi**

E allora?

- **Prima di effettuare screening di massa su soggetti asintomatici si dovrebbe essere sicuri che ciò riduce la mortalità e che il rapporto rischi/benefici è favorevole**
- **Le evidenze devono derivare da studi clinici randomizzati e controllati**

E allora? Il medico tra due fuochi

Imperativo etico di evitare screening di utilità non provata e potenzialmente pericolosi



Imperativo etico di prendersi cura del singolo paziente che avrà un cancro aggressivo

Quale responsabilità?

Quale responsabilità etica e medico-legale verso il paziente che avrà un cancro evolutivo...

... al quale non abbiamo proposto lo screening?

Quale responsabilità?

**Quale responsabilità etica verso il
paziente che avrà una
sovradiagnosi...**

**... e andrà incontro a terapie non
necessarie e ad effetti collaterali
potenzialmente gravi?**

Quale risposta?

- A livello di singolo medico riteniamo corretta la posizione di chi consiglia di **DISCUTERE** col paziente **BENEFICI, RISCHI e INCERTEZZE** dello screening, lasciando a quest'ultimo la decisione finale

Benefici dello screening

- **Diagnosi precoce e quindi possibilità di terapie e interventi meno aggressivi**
- **Possibile riduzione della mortalità**

Pericoli dello screening

- **Anticipazione diagnostica e nessun beneficio clinico**
- **Falsi negativi e falsi positivi**
- **Sovradiagnosi con esposizione a terapie e interventi non necessari**

Partecipazione in mammography screening

(L. Schwartz, S. Woloshin. BMJ 2007 ;335:731)

1000 donne screenate per 10 anni

- Decessi da cancro mammario 40-49 anni:

NO screening: 3,3 / SI screening: 2,5

- Decessi da cancro mammario 50-69 anni:

NO screening: 8,9 SI screening: 6

- Falsi positivi che richiedono altri esami: 100-500

- Falsi positivi che richiedono interventi inutili:

40-49 anni: 2-5 / 50-69 anni: 3-9

Partecipation in mammography screening (L. Schwartz, S. Woloshin. BMJ 2007 ;335:731)

**“Women should be encouraged to
decide what is right for them, rather
than being told what to do”**

Dalla medicina paternalistica...

... alla PARTNERSHIP = condivisione
delle scelte e decisioni mediche

... per una scelta informata e
CONSAPEVOLE

Ma nella pratica...

- Qualcuno ha visto qualche centro di screening mammografico dare alle donne informazioni di questo tipo?

Grazie per l'attenzione