

Test di screening

The *presumptive* identification of *unrecognized* disease or defect by the application of tests, examinations or other procedures that can be applied *rapidly* to sort out *apparently well persons* who *probably* have a disease from those do not. A screening test is *not* intended to be *diagnostic*. Persons with positive or suspicious findings must be referred to their physicians for diagnosis and necessary treatment.

(Commission on Chronic Illness, 1957)

“application of a test to asymptomatic people to detect occult disease or a precursor state”

(Alan Morrison, Screening in Chronic Disease, 1985)

Screening

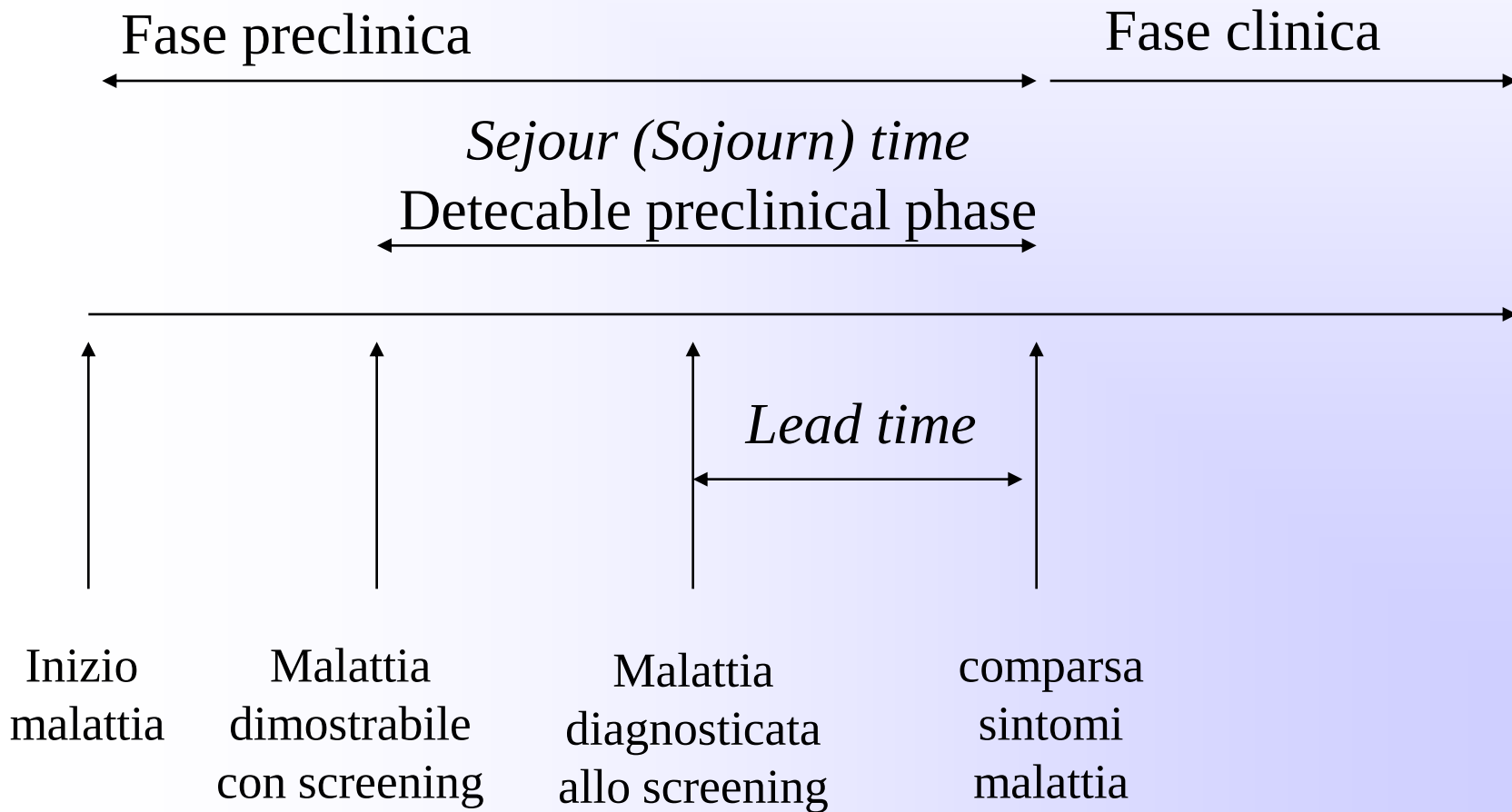
- Obiettivo immediato: classificare le persone sulla base della probabilità di essere o non essere ammalate
- Obiettivo finale: ridurre la mortalità e la morbidità.

Variabili che determinano la validità di un test di screening

- Caratteristiche della malattia
- Caratteristiche della popolazione
- Caratteristiche del test

Malattia

Storia naturale della malattia - *Sejour time* e **lead time** adeguati



Malattia

- Rilevanza clinica ed epidemiologica
 - Malattia rara (severità, predittività)
- Terapia efficace in grado di modificare la storia naturale della malattia
- Allocazione delle risorse, rapporto costi-benefici

Caratteristiche della popolazione

- Compliance
- Riflessi psicologici e sanitari di:
 - Falsi positivi
 - Falsi negativi
- Counselling pre e post test

Caratteristiche del test

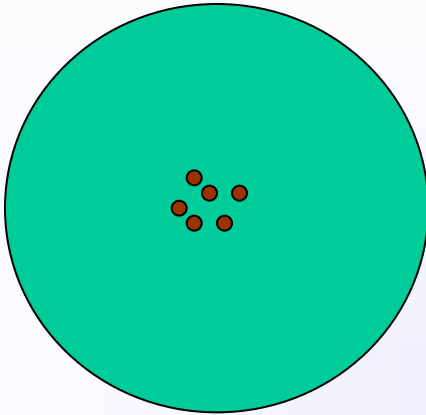
- Semplicità
- Innocuità
- Costo
- Accuratezza
- Predittività



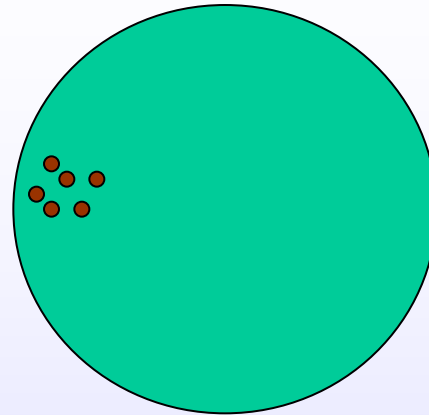
Accuratezza & precisione

- Accuratezza: capacità di una certa misura di essere, in media, corretta; una misurazione non accurata è distorta
- Precisione: o riproducibilità è la capacità di una certa misurazione di fornire lo stesso risultato con ripetute misurazioni dello stesso oggetto

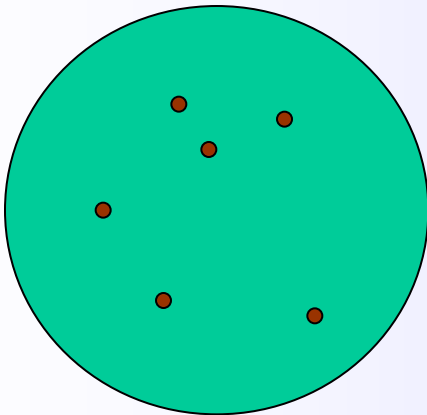
Accuratezza & precisione



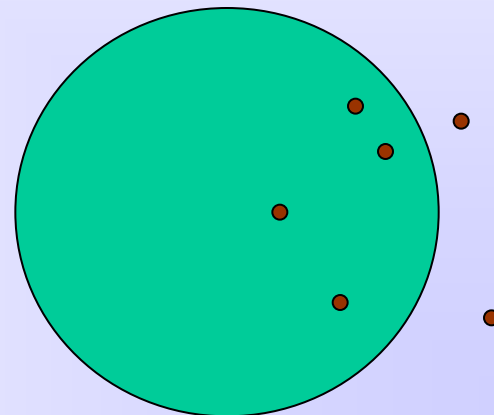
Accurata e precisa



solo precisa

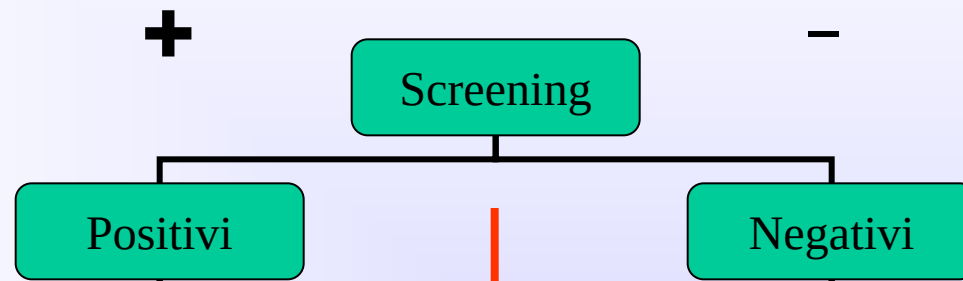


Solo accurata



Né accurata né precisa

Test di screening



Veri
Positivi

Falsi
Positivi

Veri
Negativi

Falsi
Negativi

Test di screening

	malati	sani	totale
positivi	a	b	$a + b$
negativi	c	d	$c + d$
totale	$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d$

Screening - accuratezza

Sensibilità: $a/a+c$

Specificità: $d/b+d$

Falsi positivi: $b/b+d$

Falsi negativi: $c/a+c$

	malati	sani	totale
positivi	a	b	a + b
negativi	c	d	c + d
totale	a + c	b + d	a + b + c + d

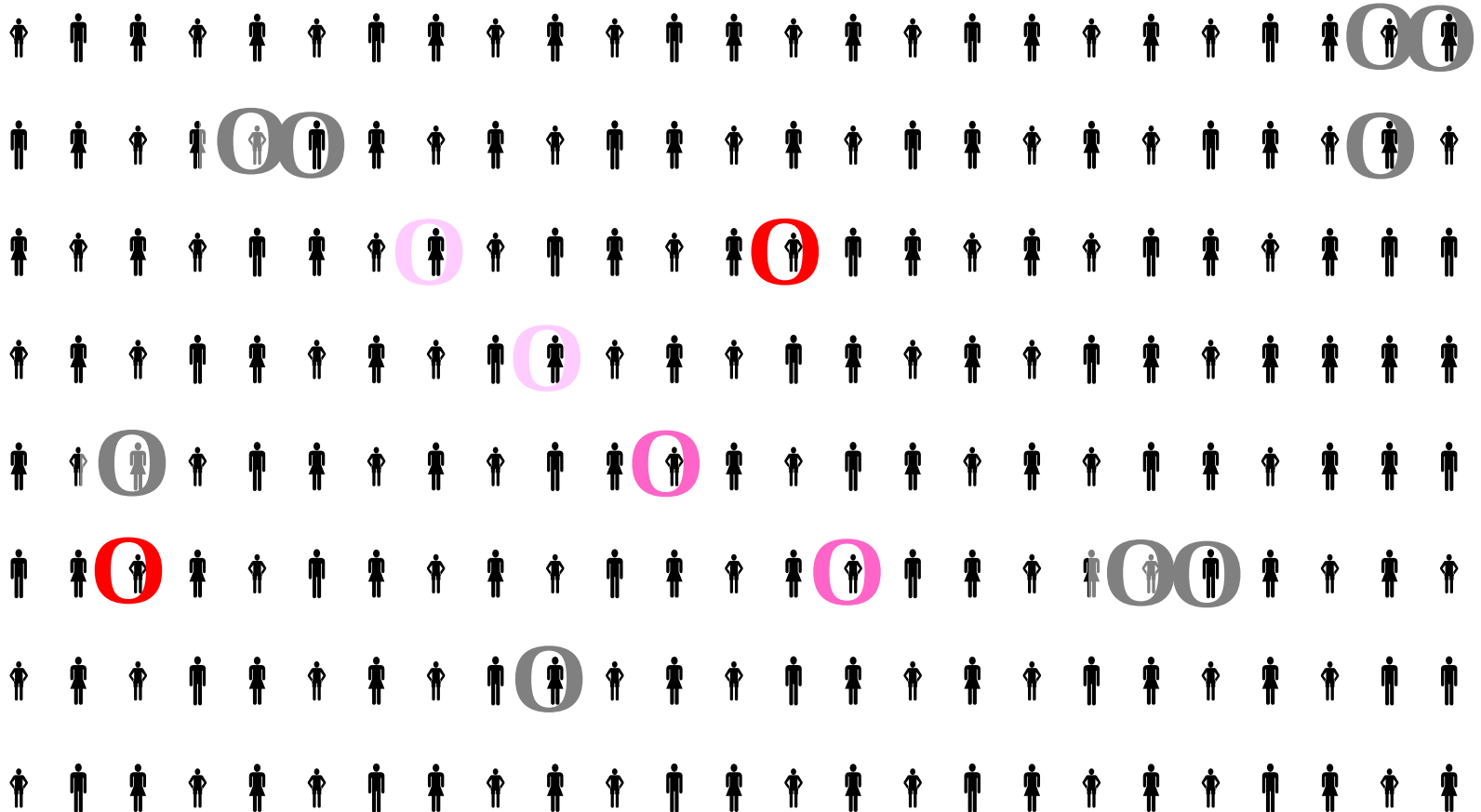
Sensibilità

- Capacità di un test di identificare come positivi i soggetti malati.

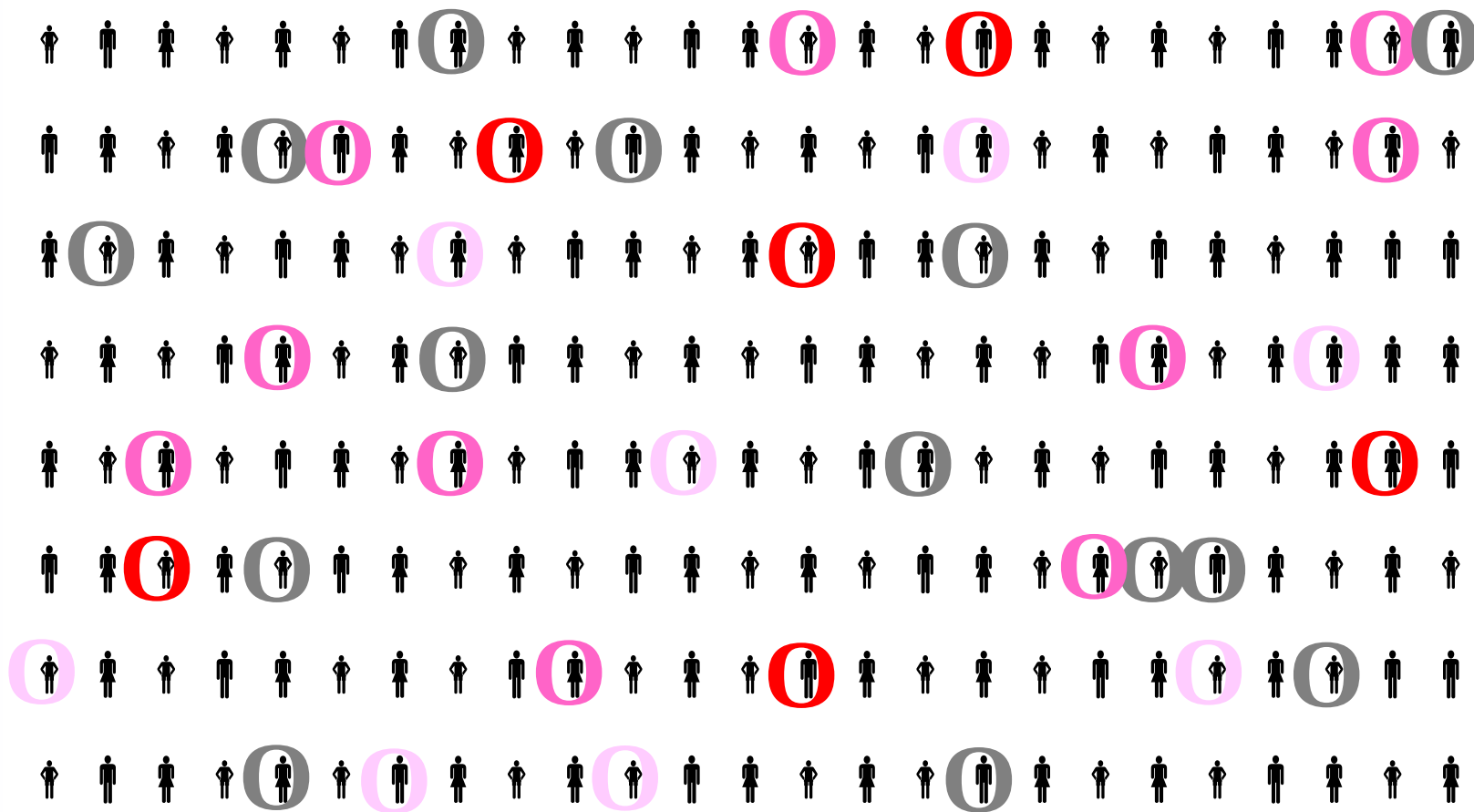
$$\frac{VP}{VP + FN}$$

Chi sono i malati?

Pre-diagnosticabile (2) → preclinica (2) → clinica (2) → vecchia (9)



Qual'è la prevalenza della condizione?



Pre-diagnosticabile

preclinica

clinica

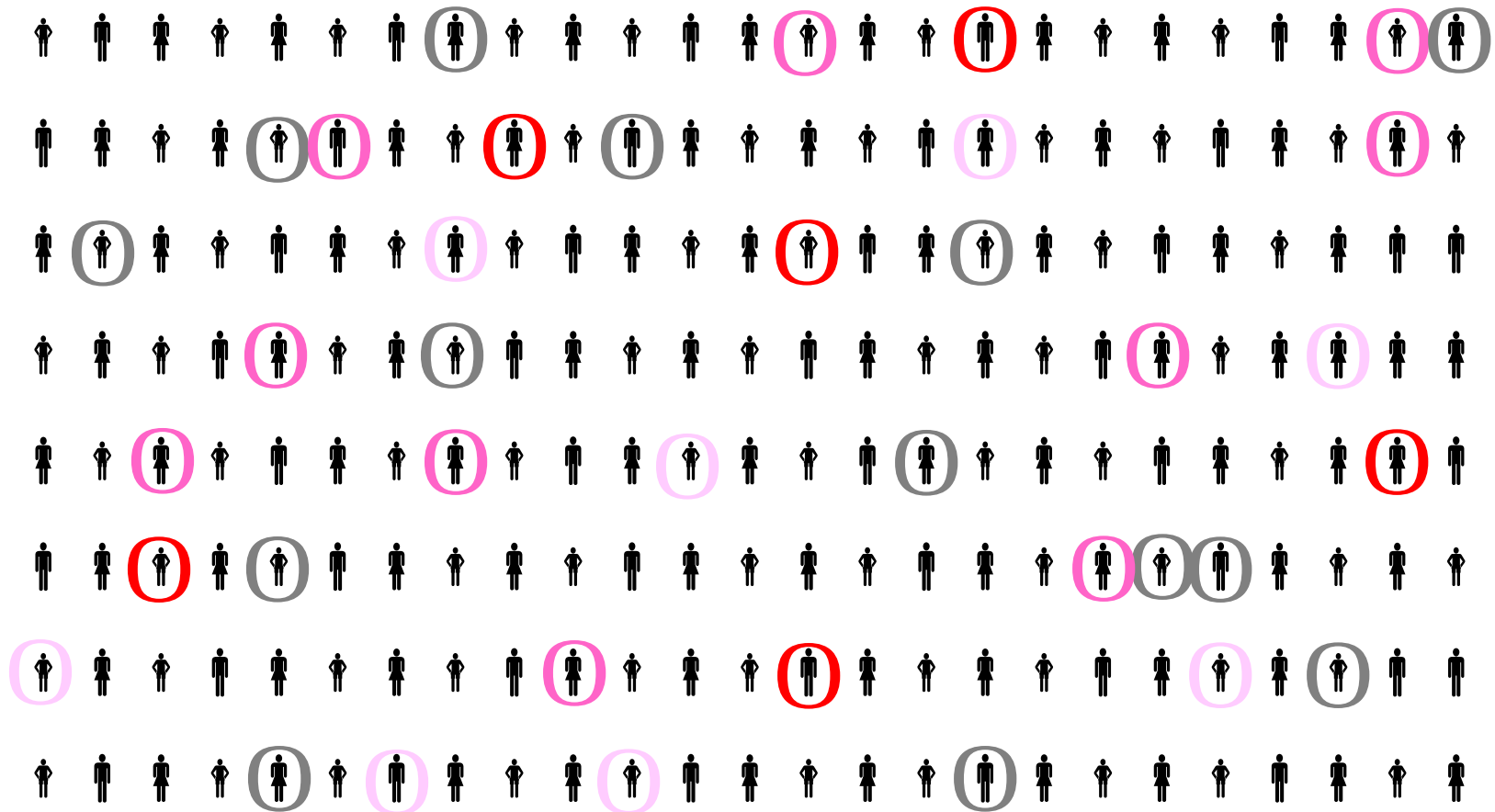
vecchia

(8)

(10)

(6)

(14)



Prevalenza

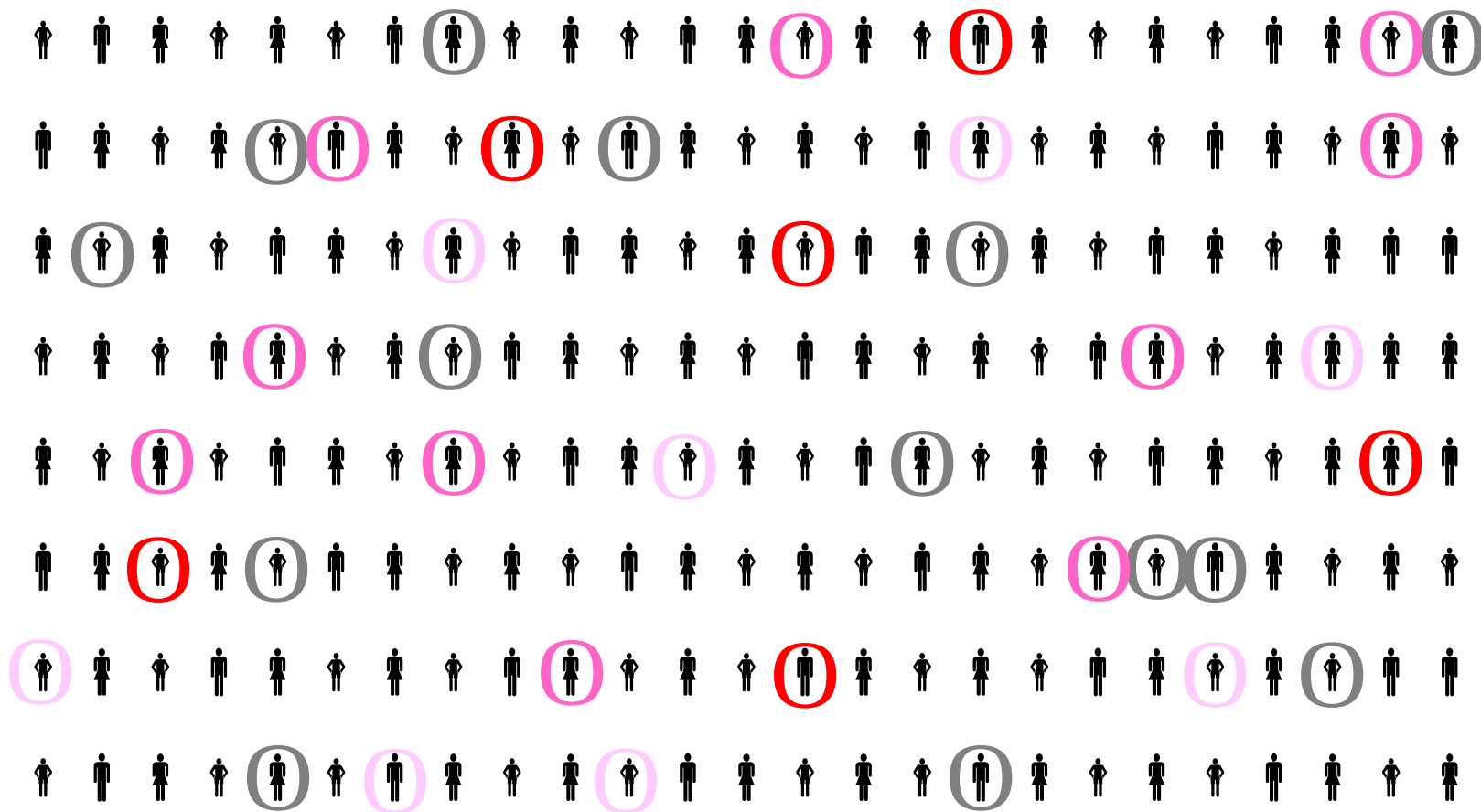
- Numero di casi preclinici/soggetti a rischio.

$$\frac{10}{180}$$

Sensibilità di un test di screening

**Probabilità di classificazione corretta di
casi con forme precliniche evidenziabili
(detectable)**

Sensibilità: $\frac{\text{n. soggetti classificati correttamente}}{\text{Totale casi pre-clinici diagnosticabili (10)}}$

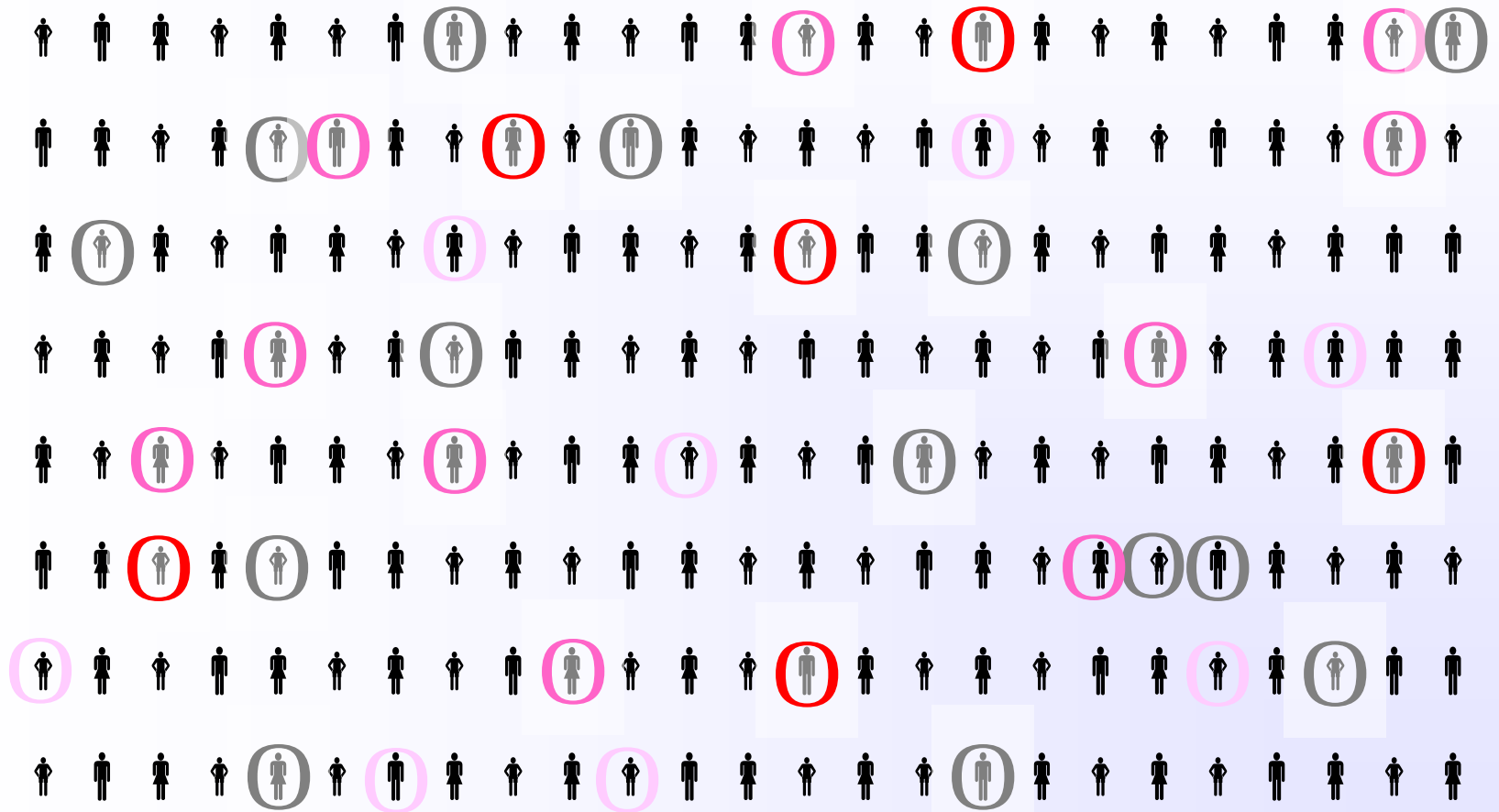


Specificità

- Capacità di un test di identificare come negativi i soggetti sani

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

Specificità: $\frac{\text{n. negativi classificati correttamente}}{\text{Totale non-casi (& pre-detect) (170)}}$



Specificità

- Capacità di un test di identificare come negativi i soggetti sani

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

Screening - accuratezza

Sensibilità: $a/a+c$

Falsi negativi: $c/a+c$

Specificità: $d/b+d$

Falsi positivi: $b/b+d$

	malati	sani	totale
positivi	a	b	a + b
negativi	c	d	c + d
totale	a + c	b + d	a + b + c + d

Test per confermare o per escludere

- In un test con elevata *specificità* un risultato positivo consente di stabilire la diagnosi
- In un test con elevata *sensibilità* un risultato negativo consente di escludere la diagnosi

Predittività

	malati	sani	totale
positivi	a	b	a + b
negativi	c	d	c + d
totale	a + c	b + d	a + b + c + d

Valore predittivo del
test positivo (VPP):
 $a/a+b$

Valore predittivo del
test negativo (VPN):
 $d/c+d$

Valore predittivo Positivo , Sensibilità, specificità, e prevalenza

<u>Prevalenza (%)</u>	<u>PV+ (%)</u>	<u>Se (%)</u>	<u>Sp (%)</u>
0.1	1.4	70	95
1.0	12.3	70	95
5.0	42.4	70	95
50.0	93.3	70	95

Example: Mammography screening of unselected women

	Disease status		
	Cancer	No cancer	Total
Positive	132	985	1,117
Negative	47	62,295	62,342
Total	179	63,280	63,459

Prevalence = 0.3% (179 / 63,459)

Se = 73.7% Sp = 98.4% PV+ = 11.8% PV– = 99.9%

Source: Shapiro S et al., Periodic Screening for Breast Cancer

Effect of Prevalence on Positive Predictive Value

Sensitivity = 93%, Specificity = 92%

Surgical biopsy (“gold standard”)

Cancer No cancer Prev.

Without palpable mass in breast

Fine needle aspiration	Positive	14	8	13%
	Negative	1	91	

PV+ = 64%

With palpable mass in breast

Fine needle aspiration	Positive	113	15	38%
	Negative	8	181	

PV+ = 88%

Esempio: PSA

PSA libero/totale
Cut-off 22.5

Maschi > 50a
Prevalenza: 30%

	Presenza malattia	Assenza malattia	totale
Test +	54	63	135
Test -	6	77	65
totale	60	140	200

Sensibilità = $90/100 = 90\%$
Specificità = $55/100 = 55\%$

VPP = $54/135 = 40\%$
VPN = $77/83 = 92.8\%$

Esempio: PSA

PSA libero/totale
Cut-off 22.5

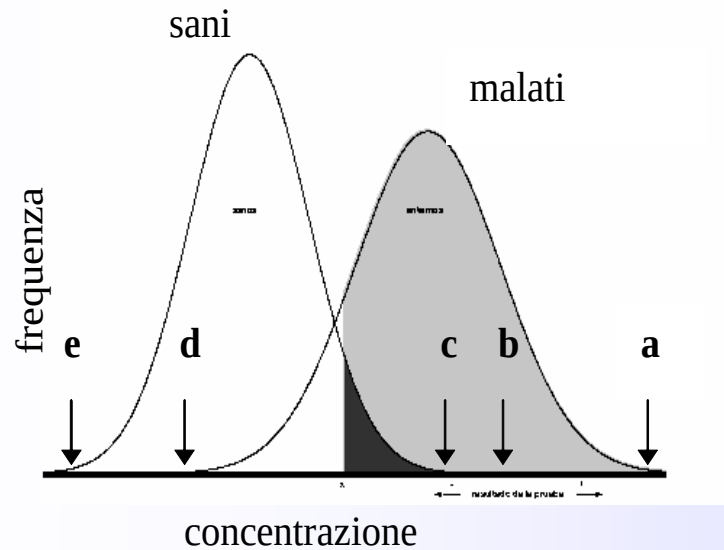
Maschi > 80a
Prevalenza: 80%

	Presenza malattia	Assenza malattia	totale
Test +	144	18	162
Test -	16	22	38
totale	160	40	200

Sensibilità = $90/100 = 90\%$
Specificità = $55/100 = 55\%$

VPP = $144/162 = 88.9\%$
VPN = $22/38 = 57.9\%$

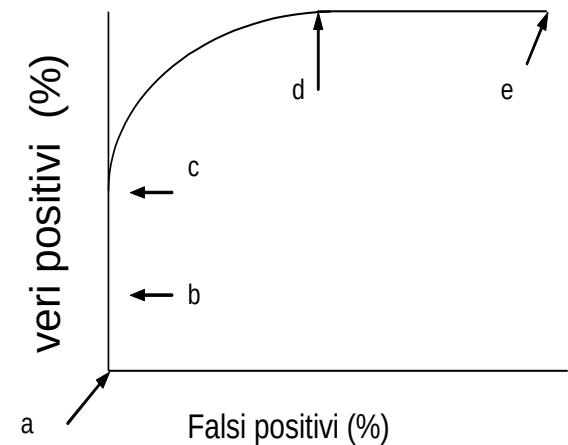
Prevalenza della malattia



Livello di decisione X

a - e : possibili livelli di decisione

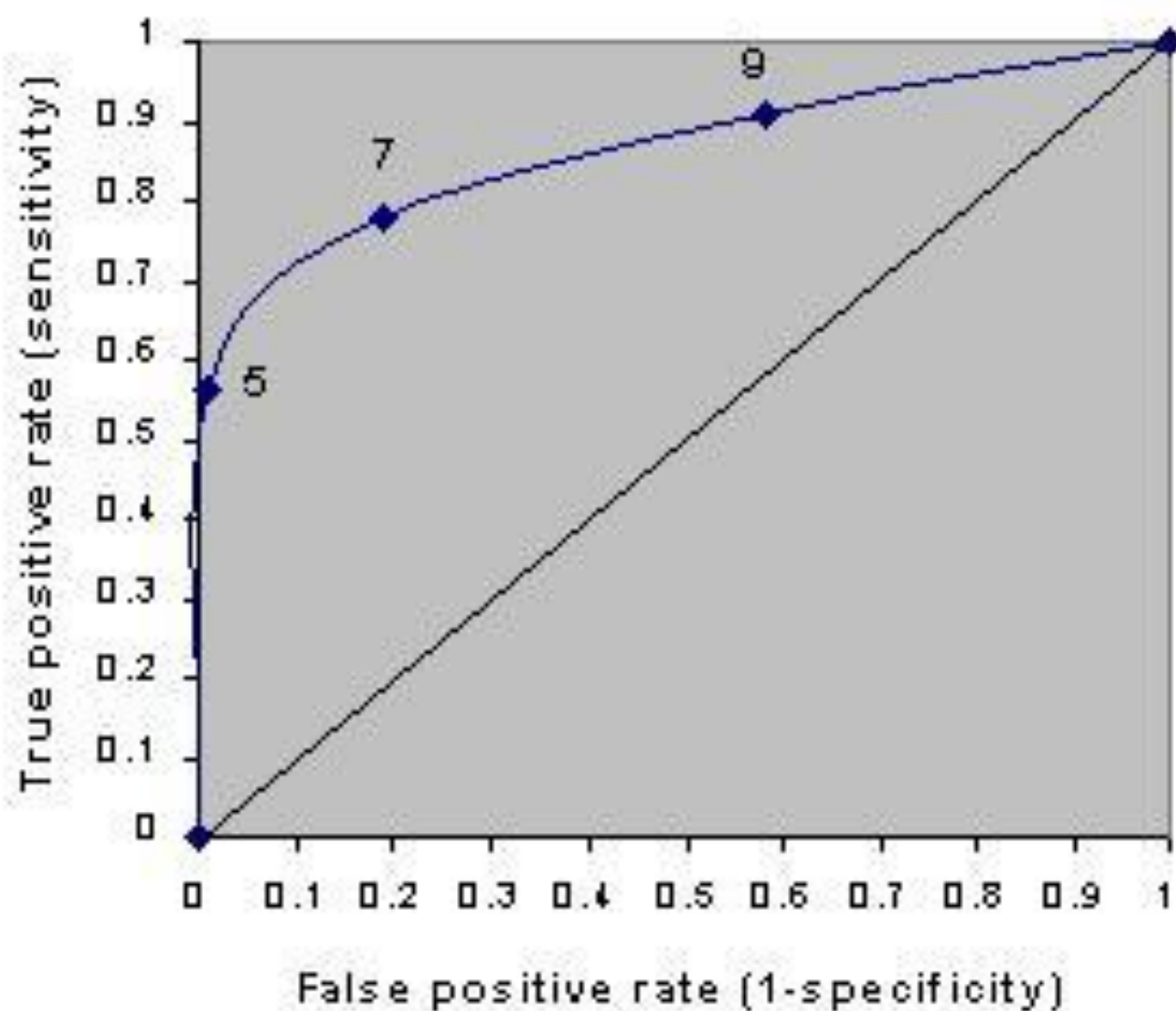
Curva ROC (Receiver Operating Characteristic)



Caratteristiche operative di un test

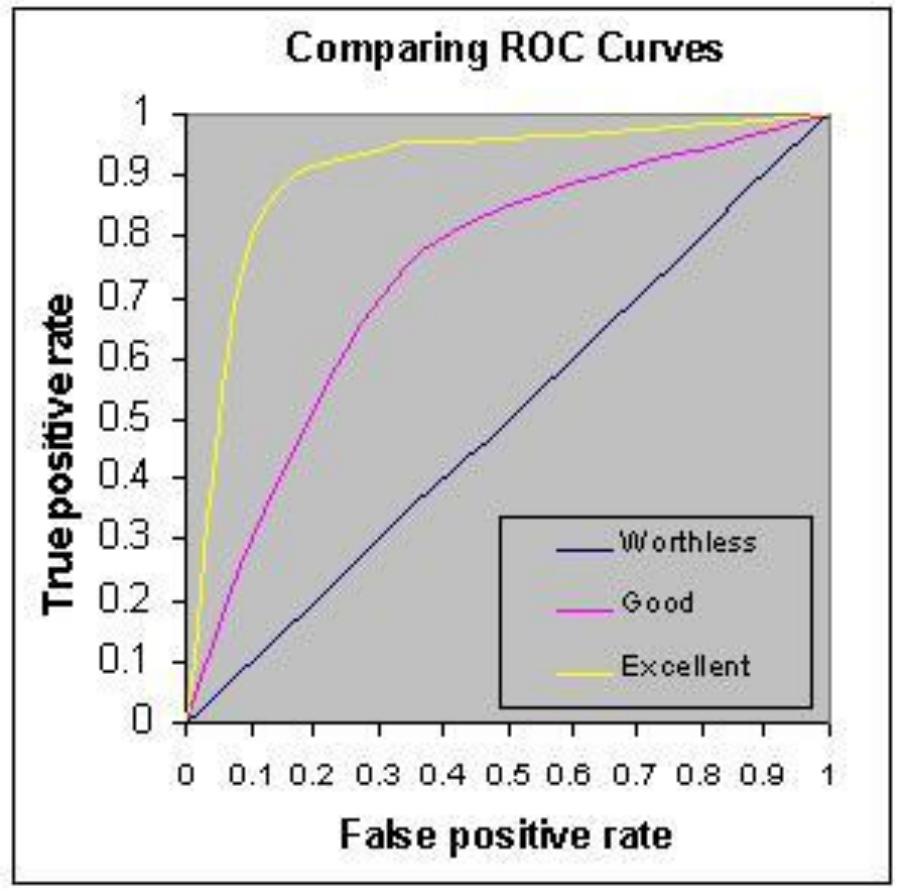
Cut-off point	Sensibilità	1 - specificità
5	0.56	0.01
7	0.78	0.19
9	0.91	0.58

ROC Curve for T4

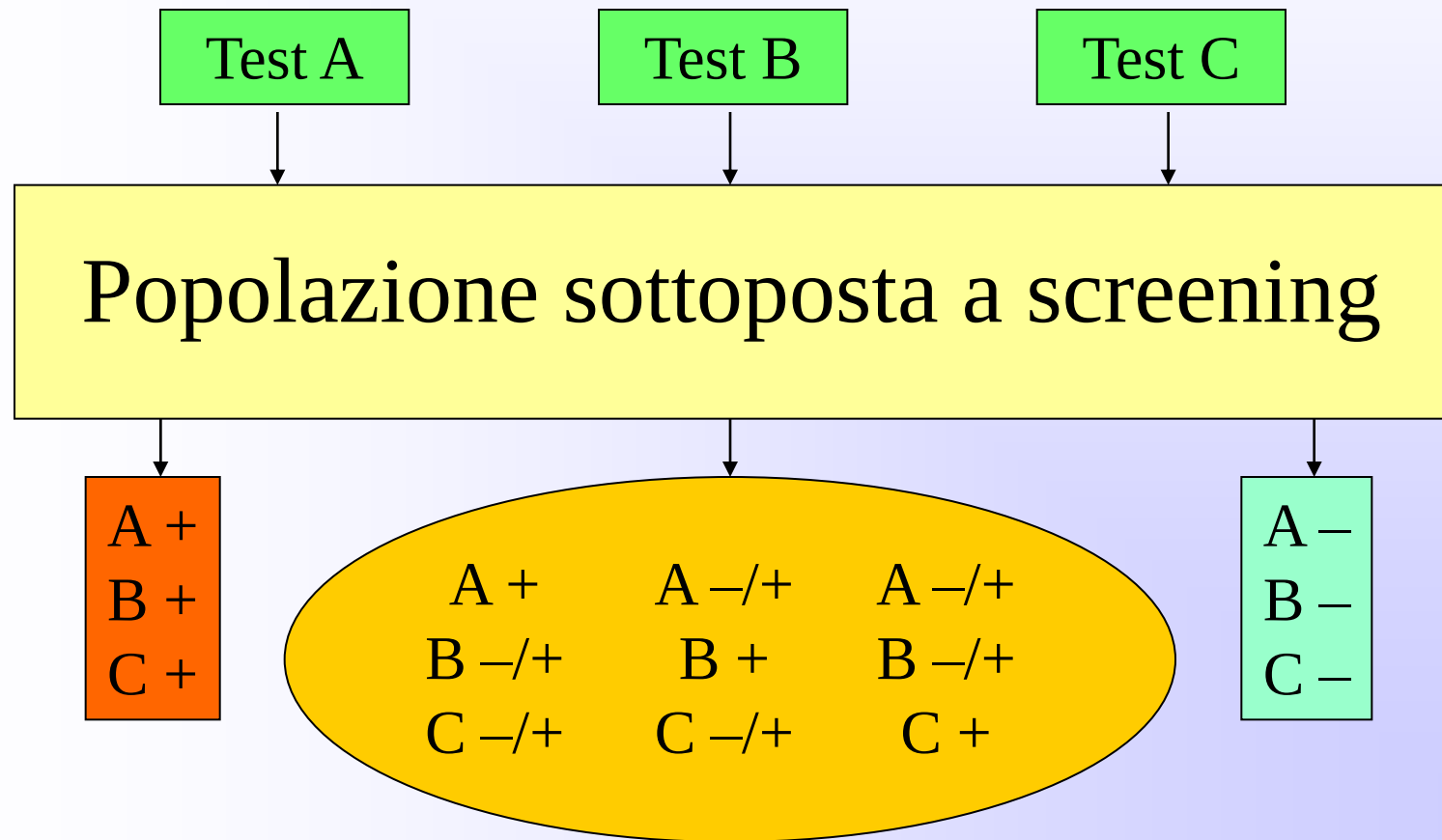


Proprietà della curva ROC

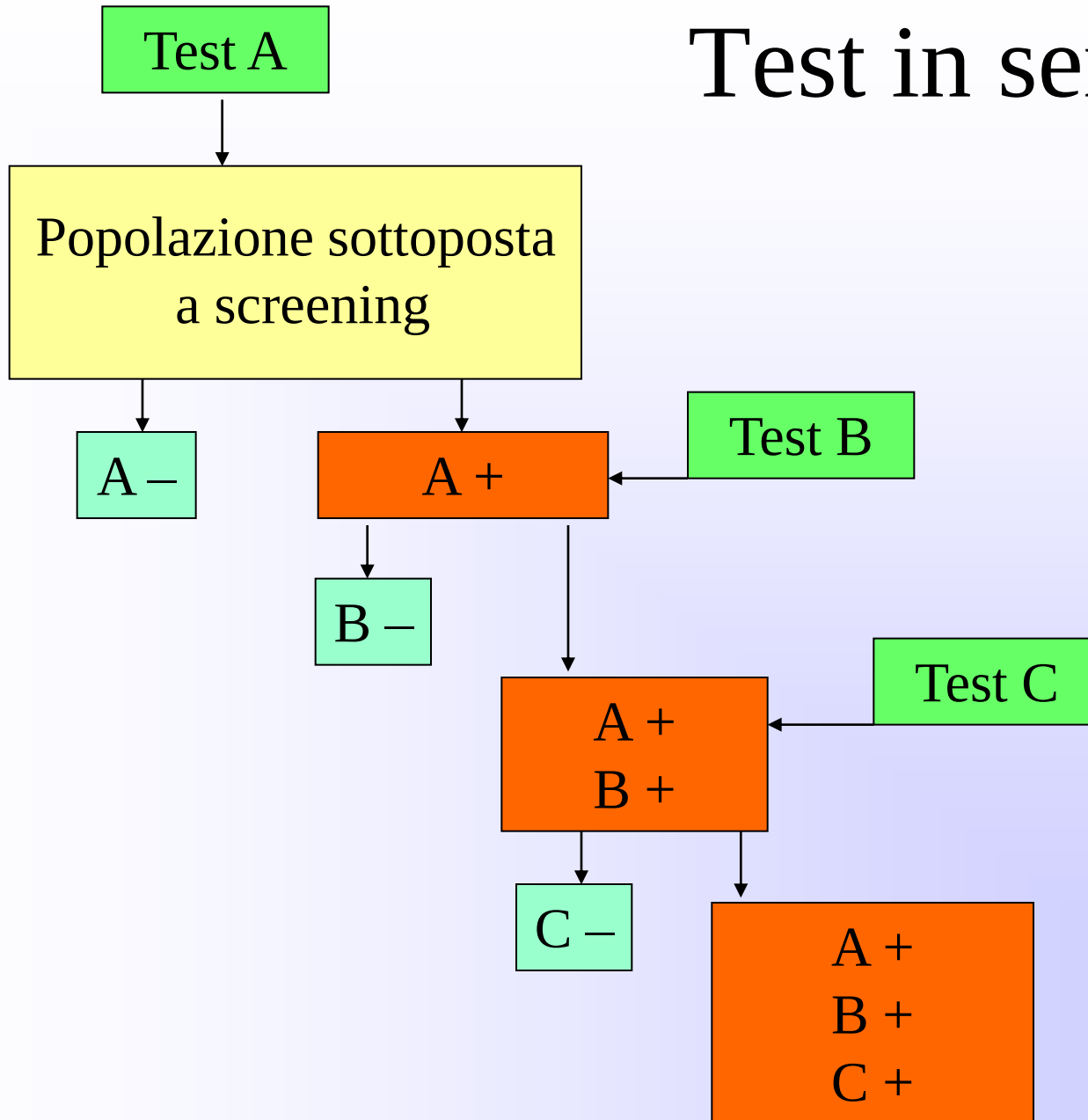
- Mostra la relazione che intercorre tra sensibilità e specificità
- Più vicina è la curva all'asse delle ordinate e al bordo superiore del grafico più è accurato il test
- Più il grafico si avvicina alla diagonale dell'area ROC meno accurato è il test
- L'area sottesa alla curva è misura dell'accuratezza del test



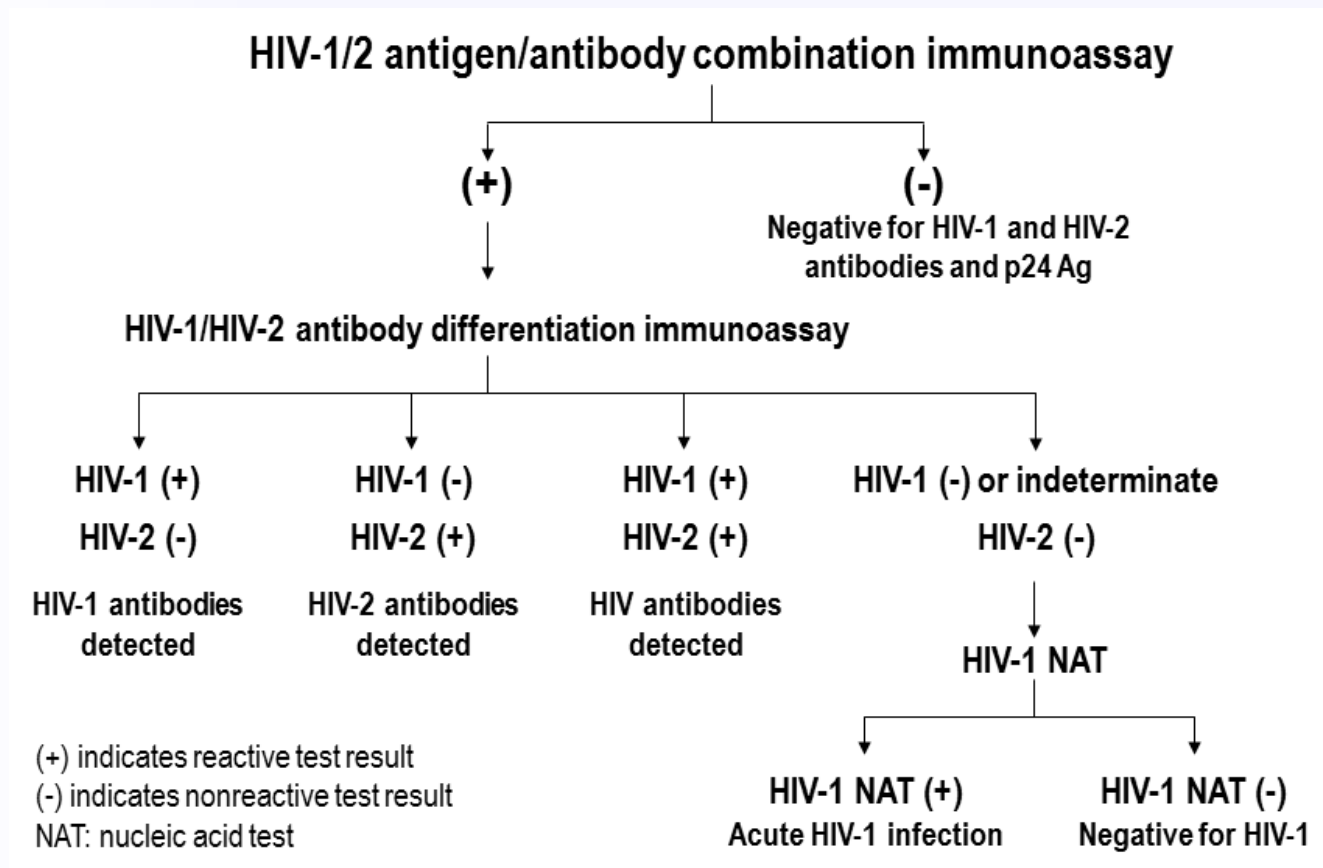
Test in parallelo



Test in serie



Nuovo algoritmo diagnostico delle infezioni da HIV (CDC)



Valutazione dell'efficacia del test di screening

- Valutazione di esito
 - Riduzione della mortalità
 - sopravvivenza
- Valutazione di processo
 - Compliance
 - Incidenza al I° round
 - Incidenza di intervallo
 - Dimensioni/stadio

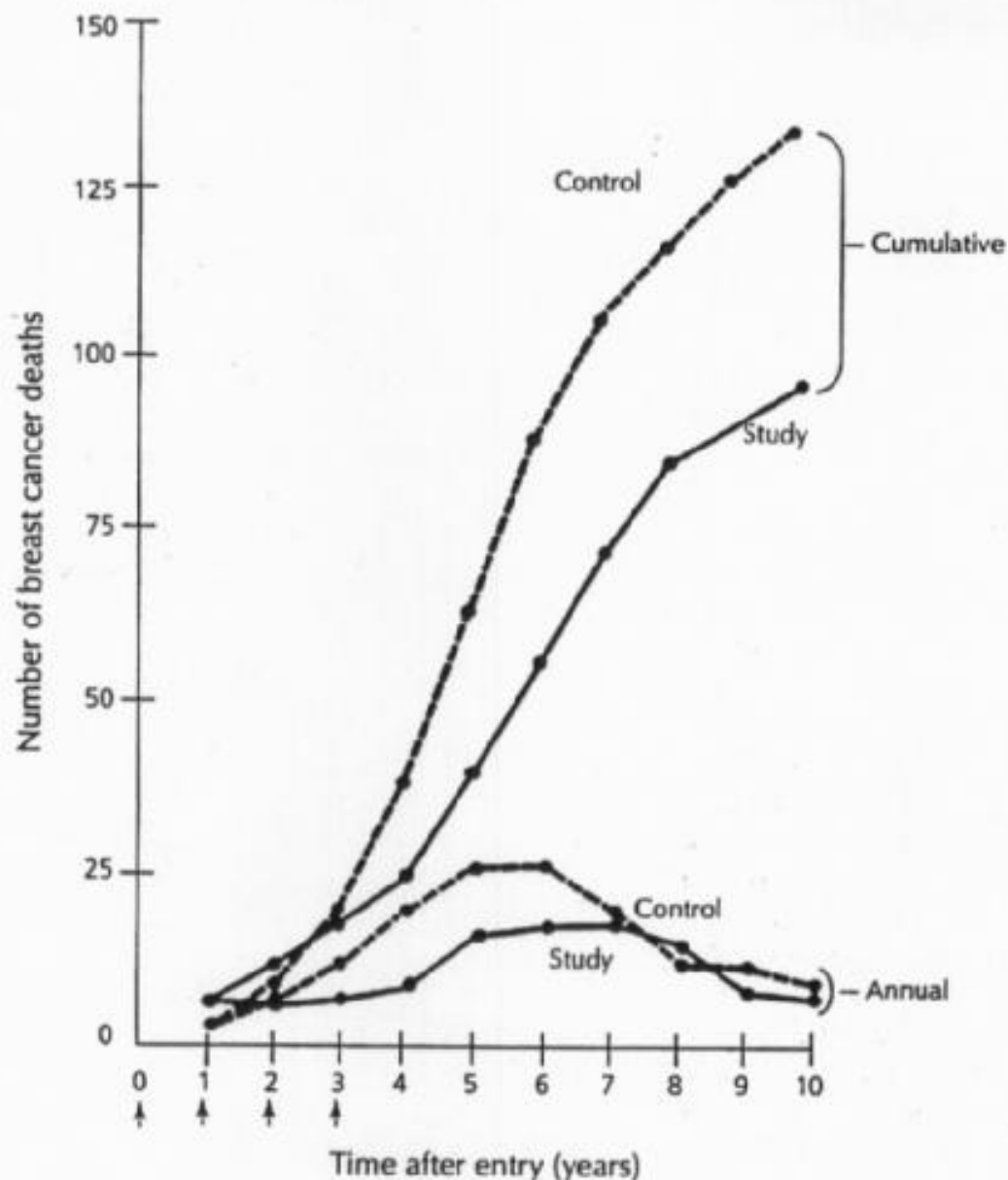
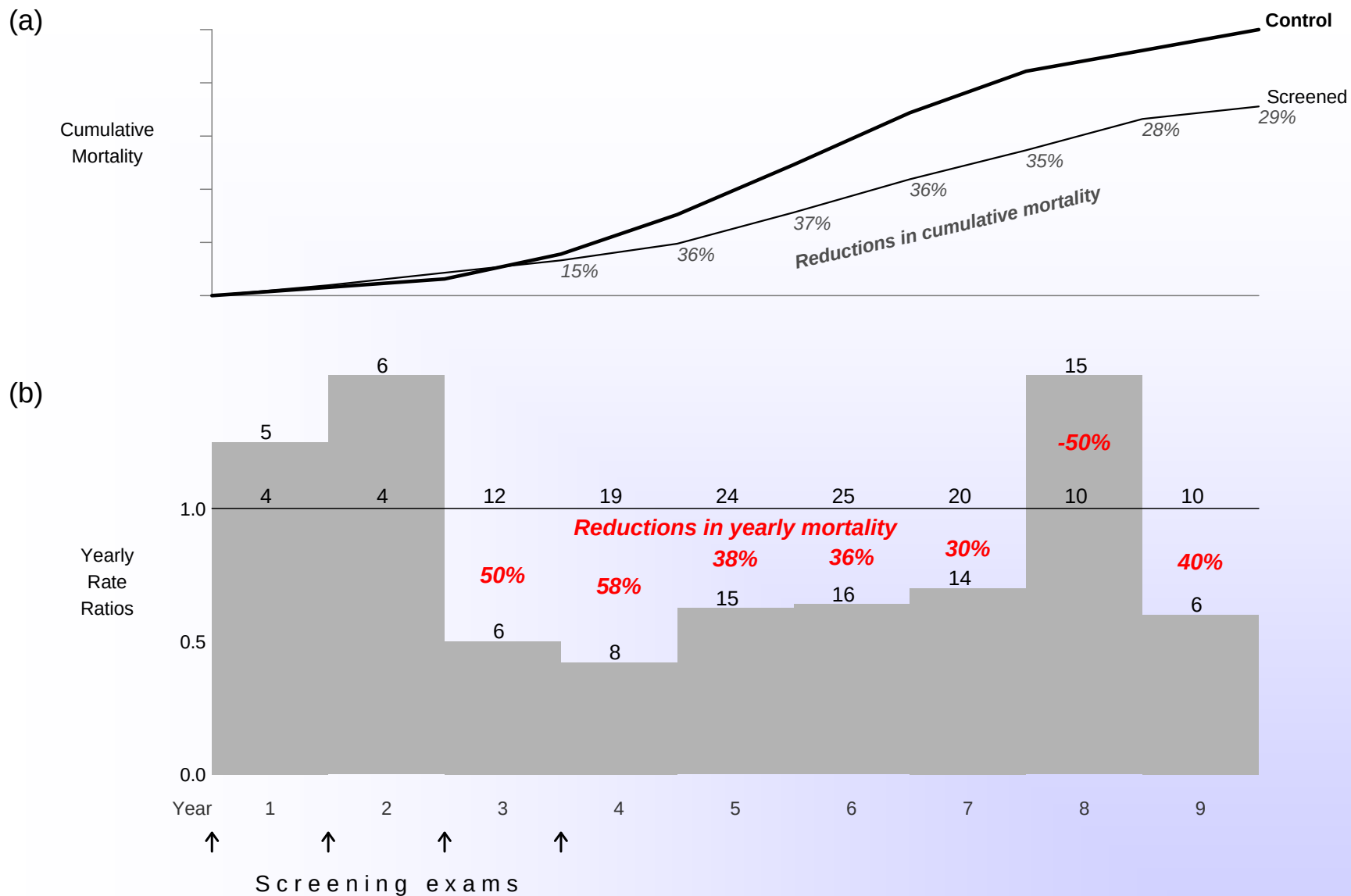
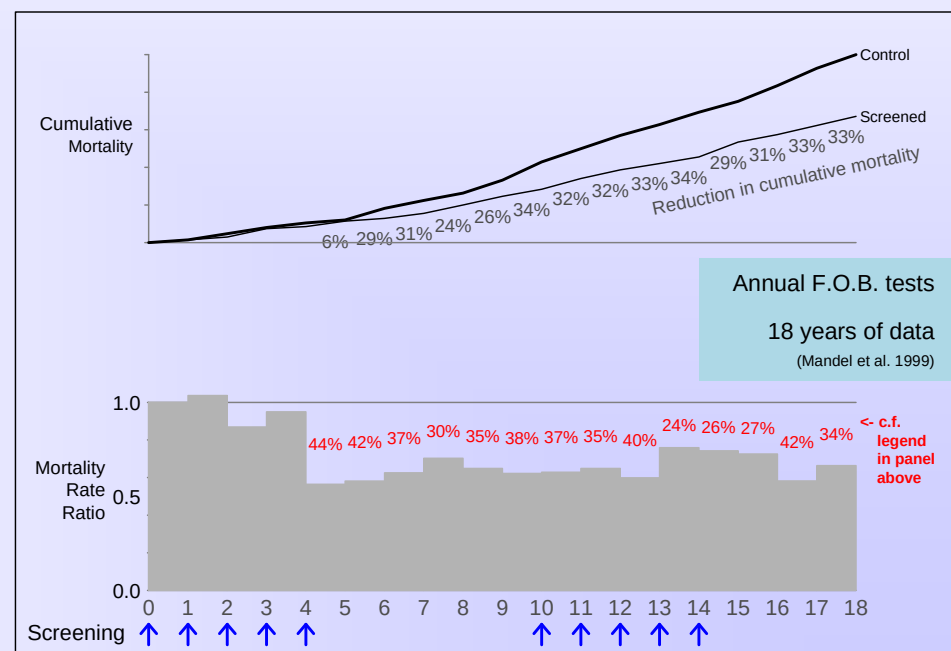
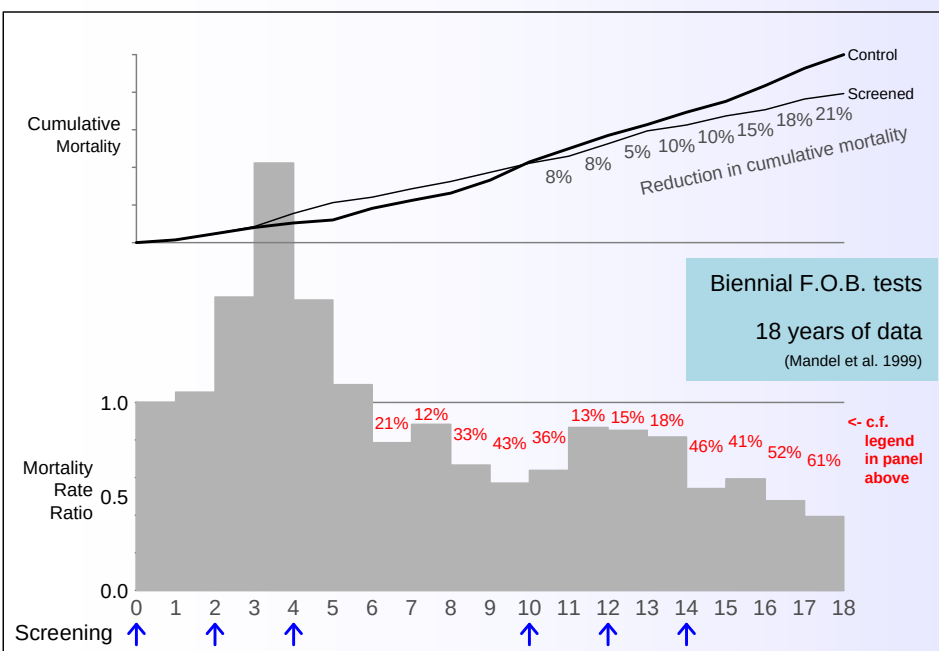
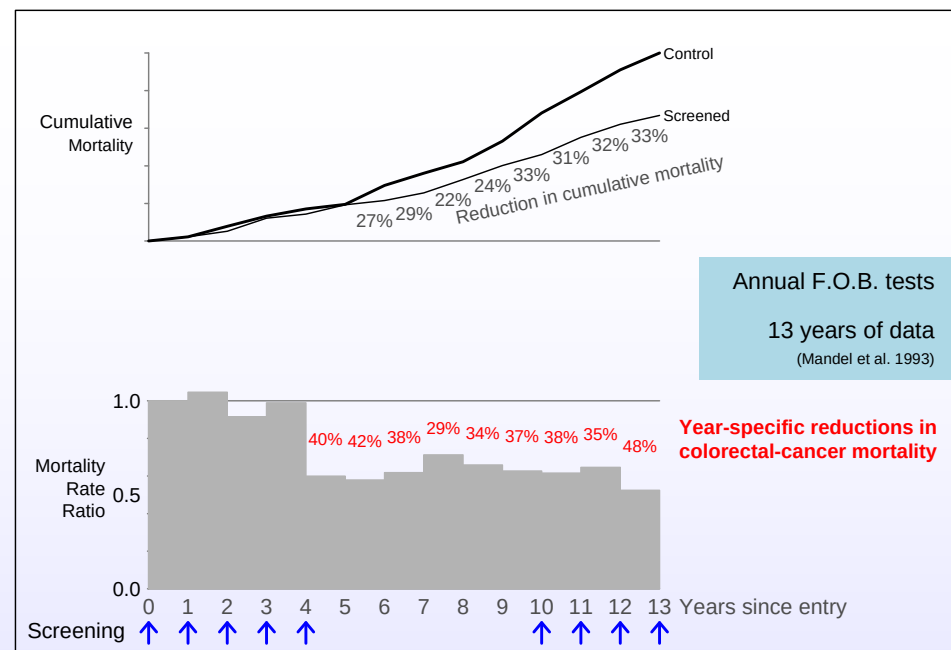
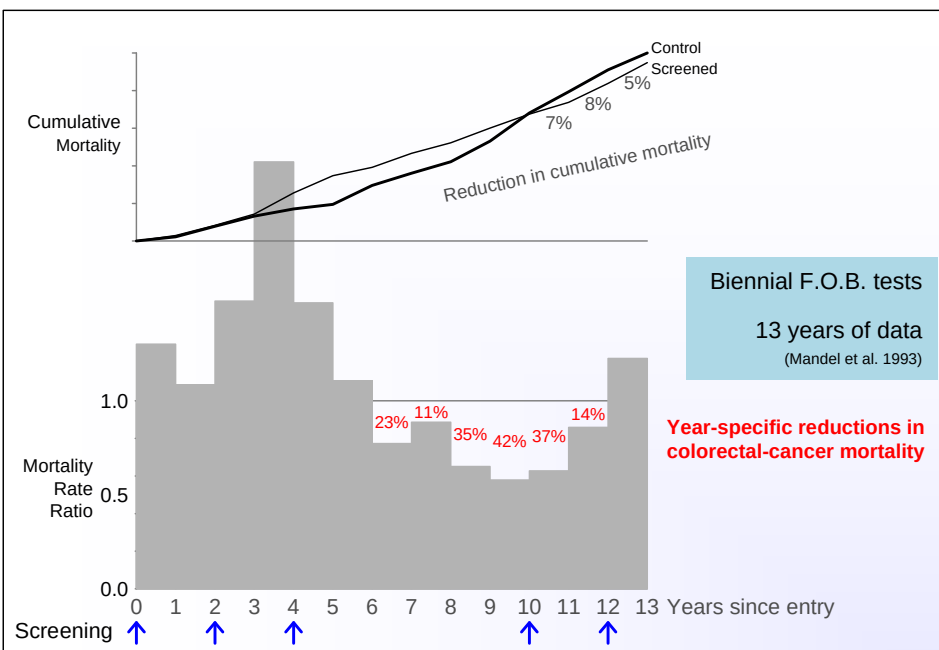


FIG. 25-6. Annual and cumulative numbers of deaths from breast cancer in the HIP study. (From Shapiro, S. Evidence on screening for breast cancer from a randomized trial. *Cancer* 1977;39 (Suppl 6):2772-2782.)



Web Figure 5. Reductions in breast cancer mortality, as measured by yearly [panel (b)] and cumulative [panel (a)] breast-cancer mortality ratios. Illustration using breast cancer screening data analyzed in Morrison (1985).

The yearly numbers of deaths in the control group are shown in black along the horizontal straight line in panel (b) ; the yearly numbers in the screened group are shown in black above the rectangles representing the yearly mortality ratios.



Web Figure 7. Reductions in colorectal-cancer mortality as measured by cumulative versus year-specific mortality rates

Number-needed-to-screen

Definizione:

Il numero di soggetti che deve essere screenato per un certo periodo per prevenire una morte o un evento sfavorevole.

Lo screening del sangue occulto per prevenire una morte per cancro del colon :

1374 persone per 5 anni

La mammografia per prevenire una morte per cancro del seno:
2451 persone per 5 anni per le donne di età 50-59.

[Rembold, BMJ. 1998]

Number-needed-to-screen

Quale numero è ancora accettabile ?
massimizzare QALYs aggregati

QALYs guadagnati vs. **QALYs persi**

- Veri positivi trattati con successo
- Falsi positivi
- Diagnosi precoce, ma speranza di vita non modificata
- Falsi negativi

Bilancio Positivo?

QALY

- ***QALY** (Quality Adjusted Life Years) è un'unità di misura impiegata in analisi costo beneficio che combina insieme la durata della vita con la qualità della stessa: un QALY equivale ad un anno di vita trascorso in perfetta salute (qualità della vita massima).*

Modelli

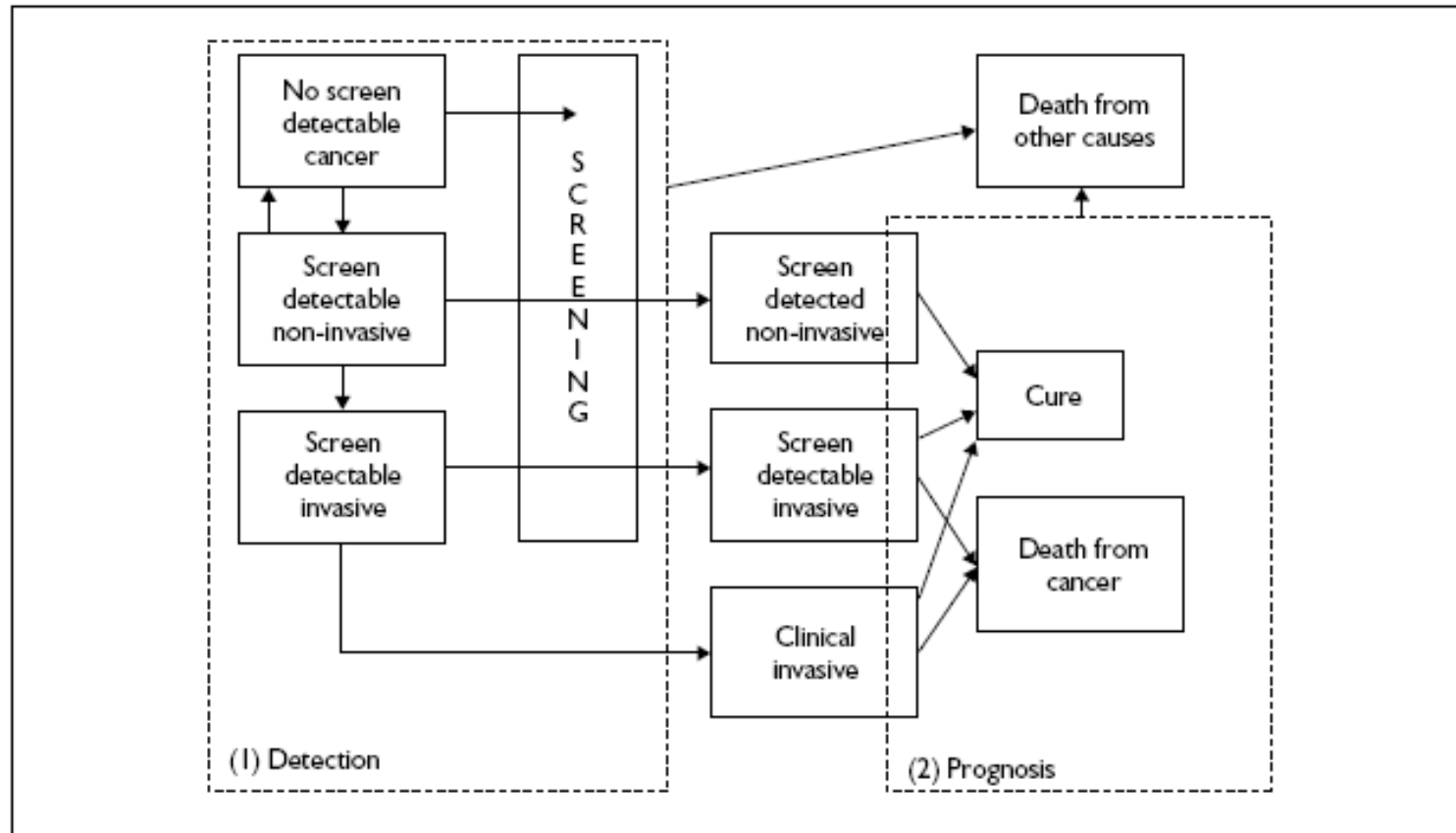


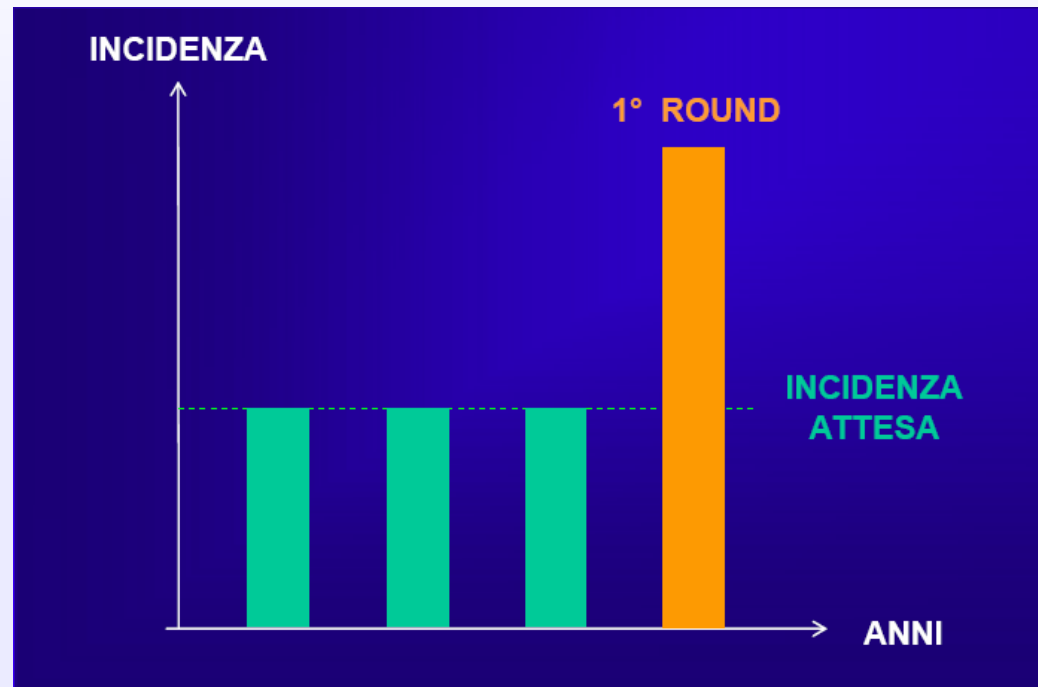
FIGURE 1 General cancer screening model^{45,46}

Valutazione dell'efficacia del test di screening

- Valutazione di esito
 - Riduzione della mortalità
 - sopravvivenza
- Valutazione di processo
 - Compliance
 - Incidenza al I° round
 - Incidenza di intervallo
 - Dimensioni/stadio

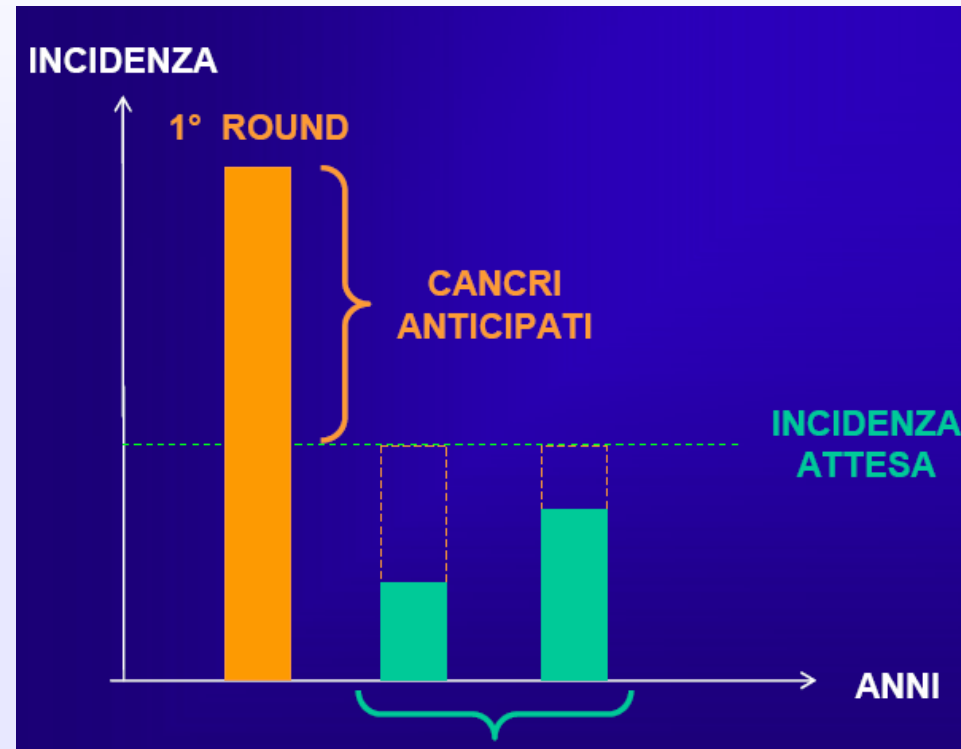
Incidenza I round

- Al primo round di screening viene diagnosticato un numero di cancro più alto (prevalenza) di quello atteso (incidenza).
- Il rapporto “prevalenza/incidenza” indica approssimativamente l’entità della anticipazione diagnostica



CARCINOMI DI INTERVALLO (CI)

- Carcinomi diagnosticati dopo un esame di screening negativo e prima del successivo invito di screening (intervallo = 2 anni)
- **INCIDENZA CI =**
$$\frac{\text{n}^\circ \text{ CI}}{1.000 \text{ donne / anno}}$$



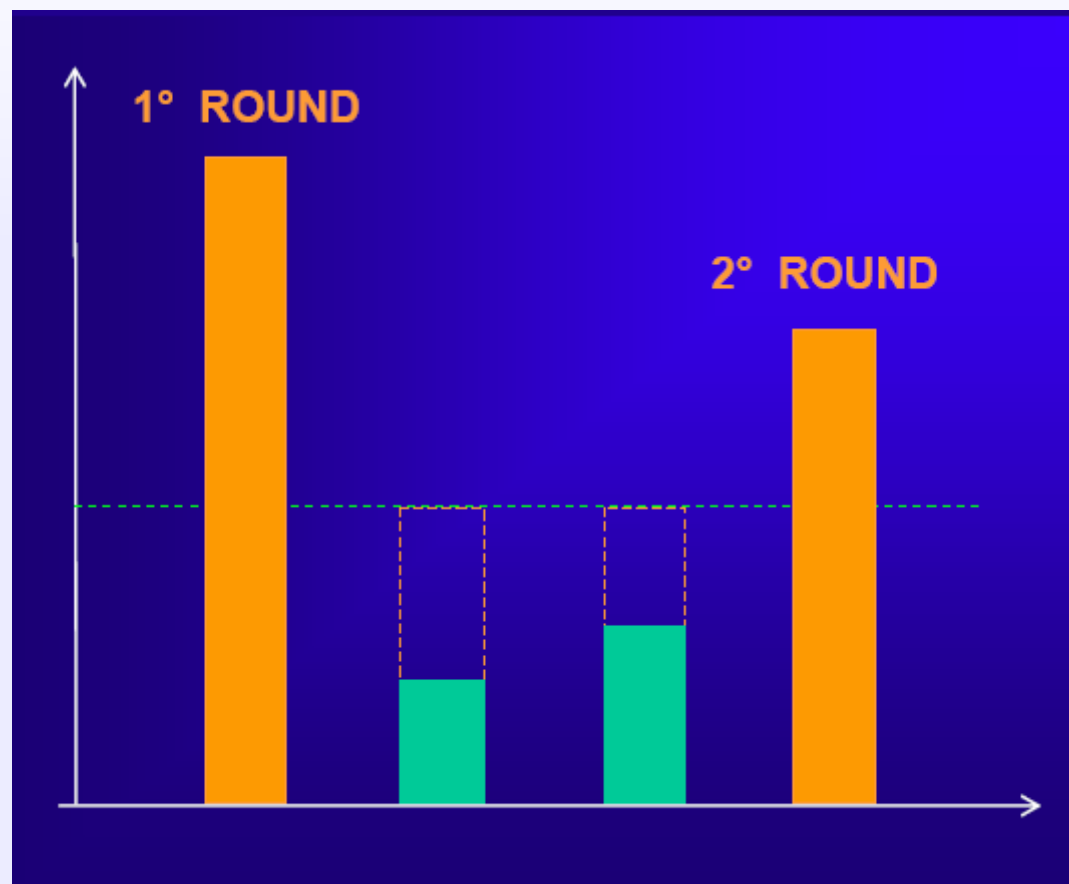
CANCRI NON
ANTICIPATI = CI

SIGNIFICATO DEI CARCINOMI DI INTERVALLO

- I CI hanno stadio e prognosi peggiore rispetto ai casi SD (“Patients with interval cancers had a 53% (95% confidence interval [CI] = 17% to 100%) greater hazard of death from breast cancer than patients with screen-detected cancers.” SHEN Y e Coll, J Natl Cancer Inst. 2005)
- I CI sono un insuccesso dello screening; un numero eccessivo di CI, che tende ad avvicinarsi all’incidenza attesa, può inficiare il beneficio dello screening.

Incidenza al secondo round

- Al 2° round di screening i cancro saranno più di quelli attesi, ma non come al 1° round perché si risente ancora dell'anticipazione diagnostica del 1° round
- Se il tasso è uguale al 1° round si è usato un intervallo troppo lungo.



Valutazione efficacia screening

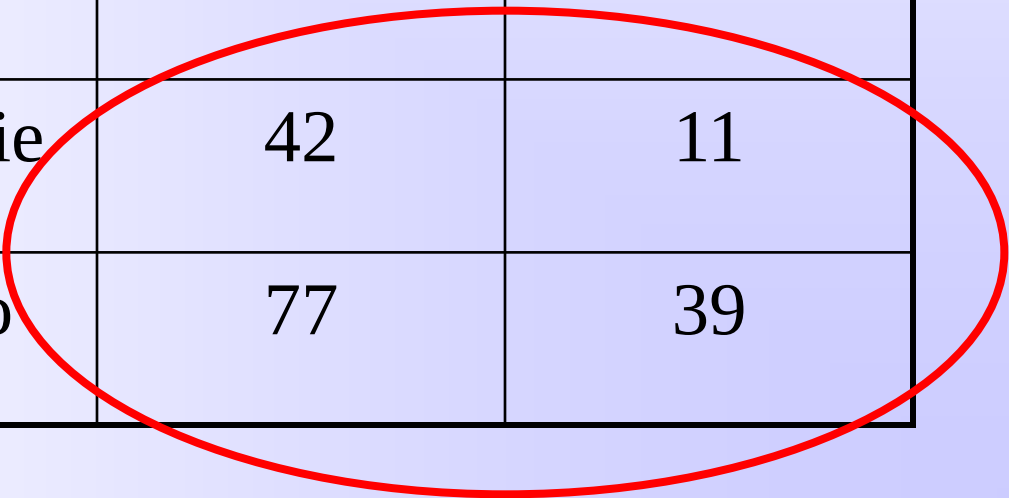
- Effetto volontario
- Effetto tempo lungo
- Effetto tempo derivato

Sperimentazione randomizzata diagnosi precoce ca mammella

	Morti x 10.000 donne/anno				
	Per Ca mammella			Per altre cause	Per malattia cardiovascolare
	40-49	50-59	60-69		
Donne di controllo	2.4	5.0	5.0	54	25
Donne sperimentali	2.5	2.3	3.4	54	24

Sperimentazione randomizzata diagnosi precoce ca mammella

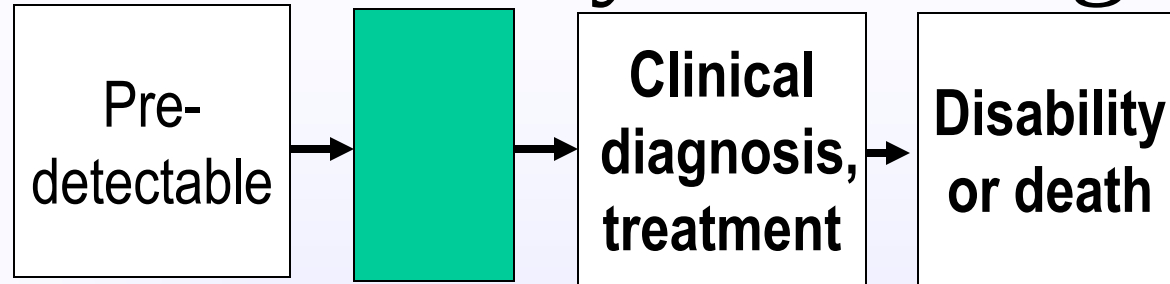
		Morti per 10000 donne/anno	
		Tutte le cause	Cause cardiovasc
Donne controllo		54	25
sperimentali	volontarie	42	11
	rifiutato	77	39



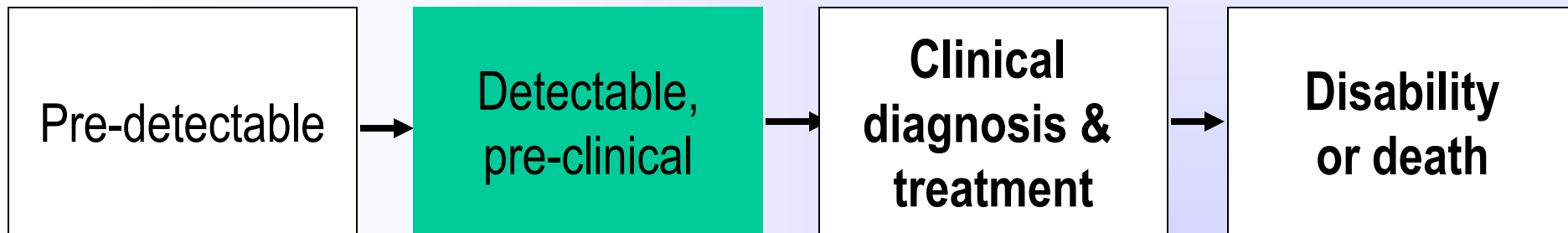
Valutazione efficacia screening

- Effetto volontario
- Effetto tempo lungo
- Effetto tempo derivato

Slowly progressing diseases are easier to detect by screening



Survival time after diagnosis →



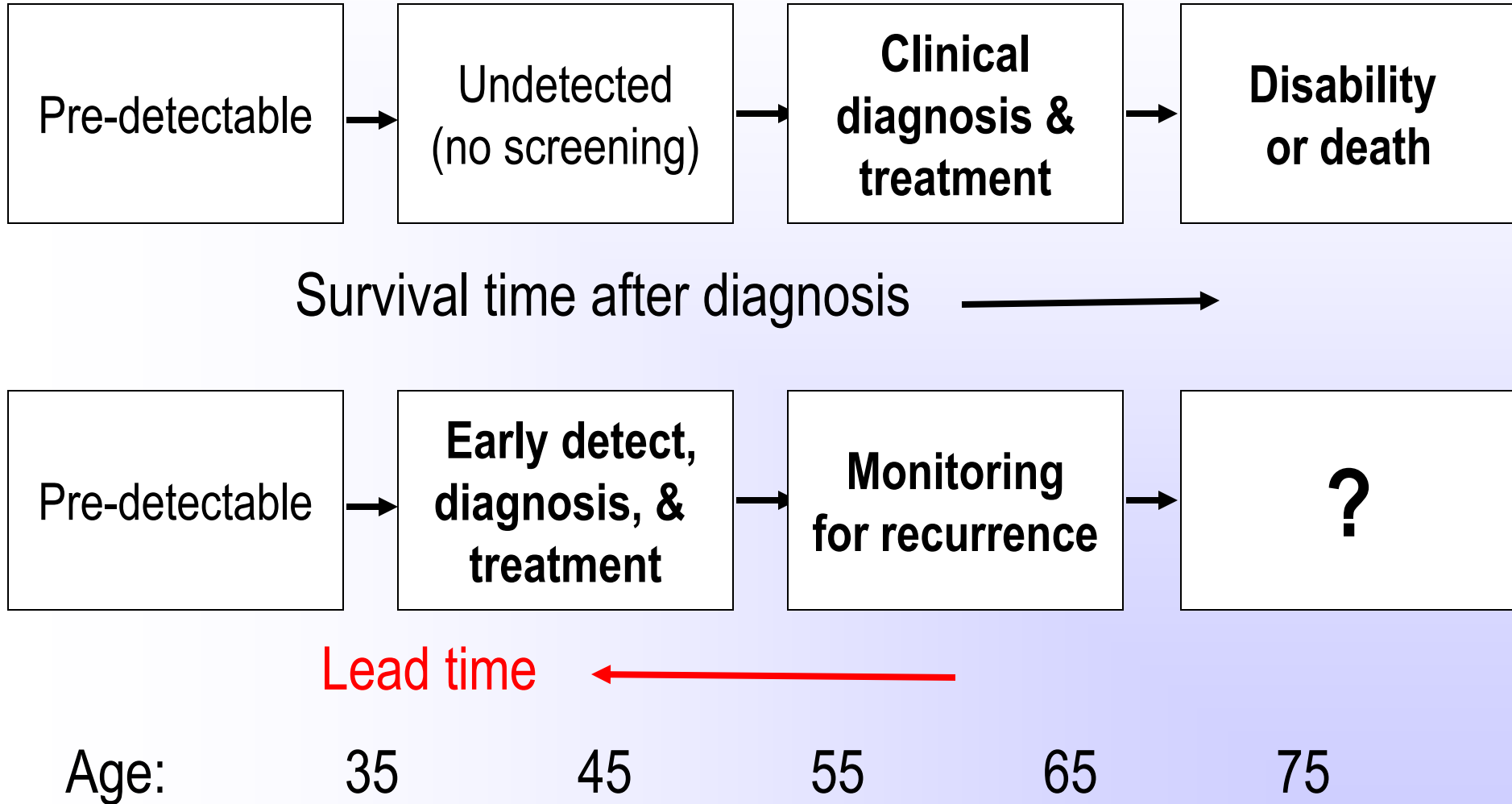
Survival time after diagnosis →

Age: 35 45 55 65 75

Valutazione efficacia screening

- Effetto volontario
- Effetto tempo lungo
- Effetto tempo derivato

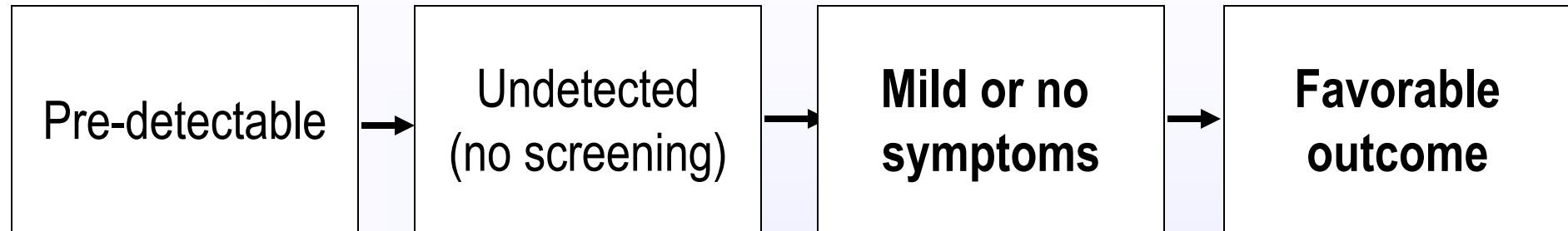
Survival time must increase $>$ lead time



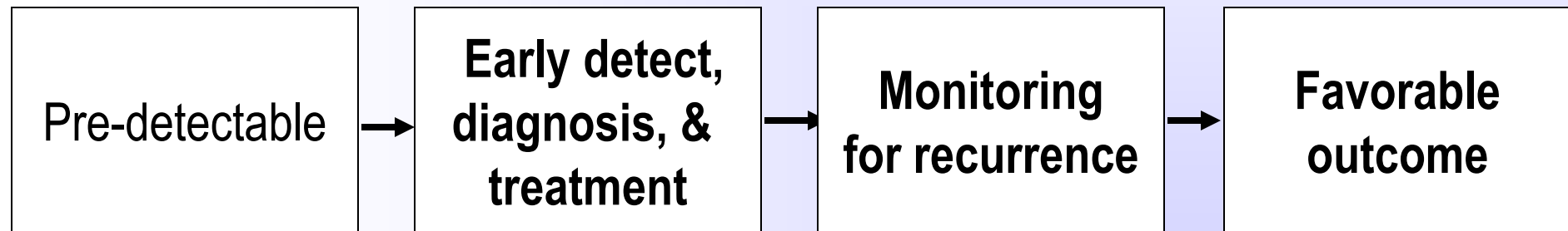
Sovra diagnosi

- Eterogeneità delle anomalie riscontrate nel corso di uno screening
 - Lo screening non mette in evidenza solo le anomalie al alto rischio ma anche quelle a moderato, basso o a non rischio
 - Sostituzione dei concetti di malattia e pre-malattia con quello di predictor of poor health (PPH)

La diagnosi precoce può portare a sovradiagnosi della malattia



Survival time after diagnosis →



Survival time after dx →

Age: 35 45 55 65 75

Tipologie operative

- Di massa
- Selettivo
- Unico/multiplo
- Multifasico (più test)
- Opportunistico (case finding)

Considerazioni finali

- Negli ultimi 50 anni sono stati introdotti nuovi e più sensibili test, sono stati scoperti precursori di malattie e introdotti nuovi trattamenti che hanno portato a screening :
 - per un numero sempre più ampio di malattie
 - per popolazioni sempre più ampie
 - Con soglie di rilevazione sempre più basse
- Stratificazione del rischio – screening per individuare sottogruppi di popolazione da sottoporre a indagini più approfondite, follow up e trattamento.

Gli screening in Italia

- In Italia il Piano nazionale della prevenzione 2005-2007, incluso nell'Intesa Stato-Regioni del 23 marzo 2005, prevede tra gli altri obiettivi generali, il potenziamento degli screening oncologici.
 - **SCREENING DEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA**
 - copertura della popolazione femminile dai 50 ai 69 anni, mediante programmi di screening organizzato con mammografia biennale
 - In base alle risorse regionali disponibili, si deve poi verificare la possibilità di inserire nel programma di screening le donne tra i 70 e i 74 anni.
 - Nella fascia di età tra i 45 e i 49 anni, la Legge finanziaria del 2001 garantisce l'esenzione dal pagamento e dovrebbe favorire così l'accesso spontaneo.
 - **SCREENING DEL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA**
 - Pap test ogni 3 anni nelle donne di età compresa tra 25 e 64 anni.
 - **SCREENING DEL CARCINOMA DEL COLON RETTO**
 - Nella maggior parte delle esperienze italiane e internazionali, lo screening è proposto a soggetti di età compresa tra i 50 e i 70 o 74 anni.

PNP 2014-18

Macro obiettivo	Fattori di rischio/ Determinanti	Strategie	Obiettivi centrali	Indicatori centrali
Ridurre le conseguenze dei disturbi neurosensoriali	Ipoacusia e sordità Cause congenite: Infezioni intrauterine Cause iatrogene	Screening audiologico neonatale	Effettuare lo screening audiologico neonatale in tutti i punti nascita	Proporzione di neonati sottoposti a screening audiologico neonatale
	Ipovisione e cecità Patologie congenite (malattie genetiche, cataratta, retinoblastoma, vizi refrazione)	Screening oftalmologico neonatale	Effettuare lo screening oftalmologico neonatale in tutti i punti nascita	Proporzione di neonati sottoposti a screening oftalmologico neonatale

Sono efficaci?

- In Italia, la sopravvivenza a 5 anni nei pazienti con ca al colon retto è aumentata dai primi anni '90 al 2005-07
 - negli uomini dal 50% al 64%
 - nelle donne dal 51% al 63%
- In Italia, dopo l'introduzione dello screening cervicale, l'incidenza di ca. invasivi e a cell. squamose è diminuito da 11.6/100,000 a 8.7/100,000.
- Negli USA l'incidenza e la mortalità sono calate del 50% dopo l'introduzione dello screening.

Cancro alla mammella

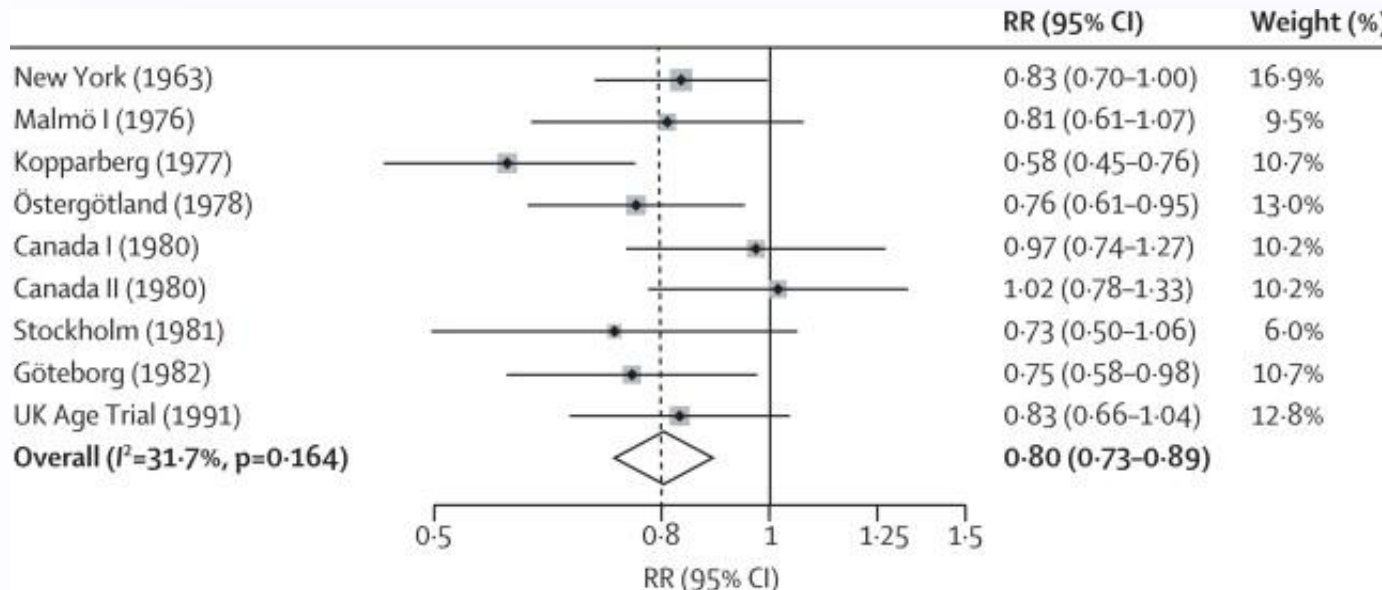


Figure 1. Meta-analysis of breast cancer mortality after 13 years of follow-up in breast cancer screening trials Adapted from the Cochrane Review.⁵ RR=relative risk

Over-diagnosi del 11-20%?

The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review

Lancet, Volume 380, Issue 9855, 2012, 1778–1786

Screening cancro al polmone?

- LDCT (low-dose computed tomography) può rilevare gli stadi precoci di cancro al polmone; Negli USA è raccomandato da USPSTF e recentemente viene rimborsato da CMS (Center for Medicare and Medicaid Services); i soggetti ad alto rischio di ca polmonare (ie, fumatori di 55-77 anni con una storia di 30 pacchetti-anno) dovrebbero essere screenati ogni anno.
- (Numero di pacchetti-anno = pacchetti fumati al giorno $\times$ anni di fumo)