

# **SANITÀ PUBBLICA -4-**

---

**Prof. Giampiero Mazzaglia**

**Corso di Laurea in Ostetricia  
Anno 2020-2021**

# PROGRAMMA

- INTRODUZIONE ALL'IGIENE (Definizioni, Concetto di salute in sanità pubblica, Le attività di Igiene e Sanità Pubblica)
  - Cenni di Metodologia Epidemiologica (Introduzione agli studi epidemiologici e relative misure di frequenza, associazione, impatto)
- EPIDEMIOLOGIA E PREVENZIONE DELLE MALATTIE TRASMISSIBILI (Modalità e misure di trasmissione, misure di prevenzione)
- VACCINI (Cenni di immunologia, tipologia di vaccini, il programmi vaccinali, importanza delle adesioni ai programmi)
- SCREENING (Definizioni, caratteristiche del programma di screening, screening prenatali, neonatali e dell'età evolutiva, valutazioni di efficacia)

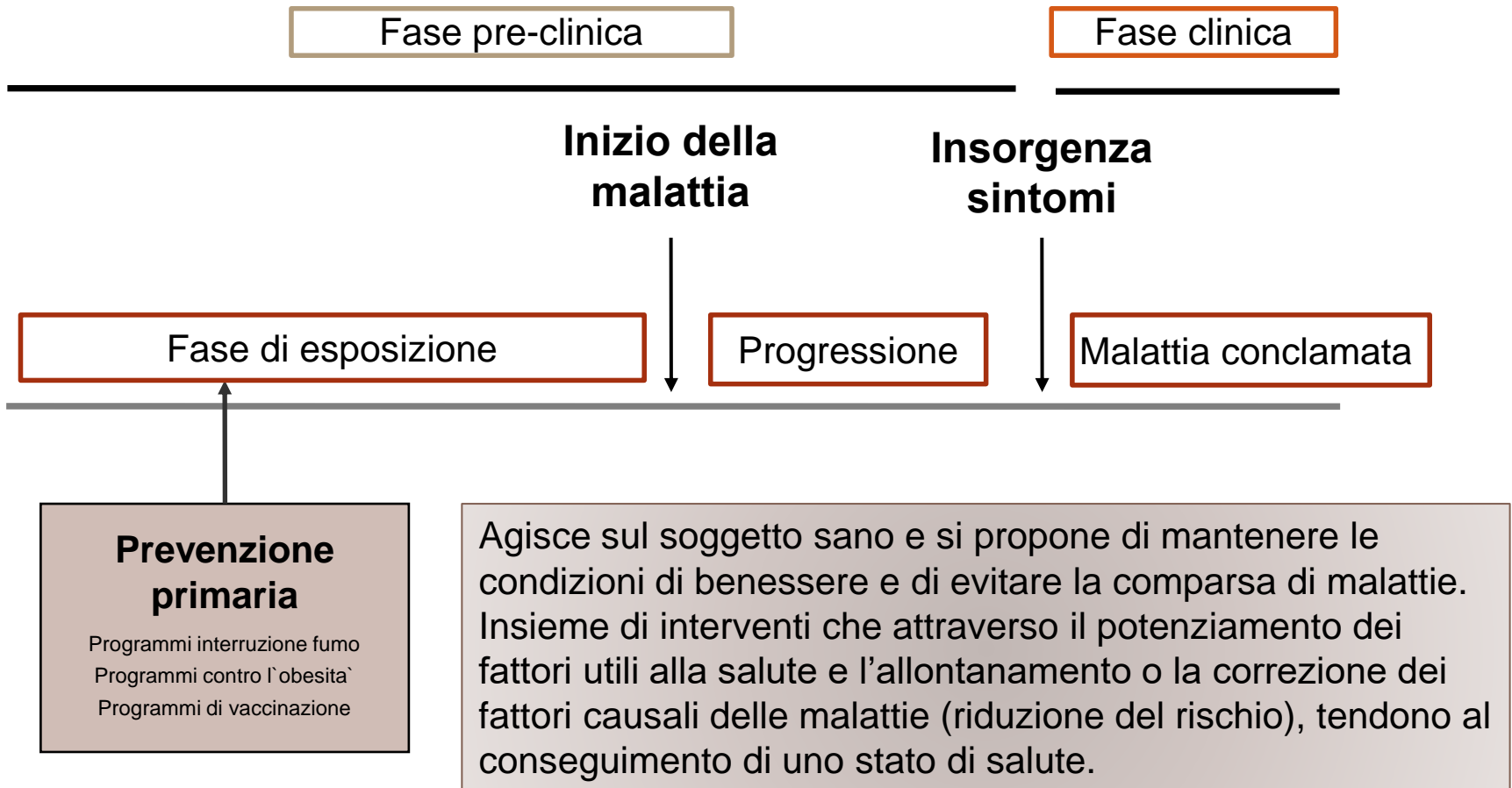
# OUTLINE

- Definire il concetto di screening e distinguere il test di screening dai normali test diagnostici
- Descrivere le principali caratteristiche necessarie a implementare un efficiente programma di screening
- Descrivere le misure che possono essere usate nella valutazione dell'efficacia dei programmi di screening e i possibili errori di valutazione.
- Descrivere tutti i principali test di screening che vengono effettuati come indagini di routine nella popolazione (dall'età prenatale fino agli adulti)
- Decidere quando è appropriato effettuare un programma di screening per la prevenzione di malattie ad alto impatto (es. tumori)

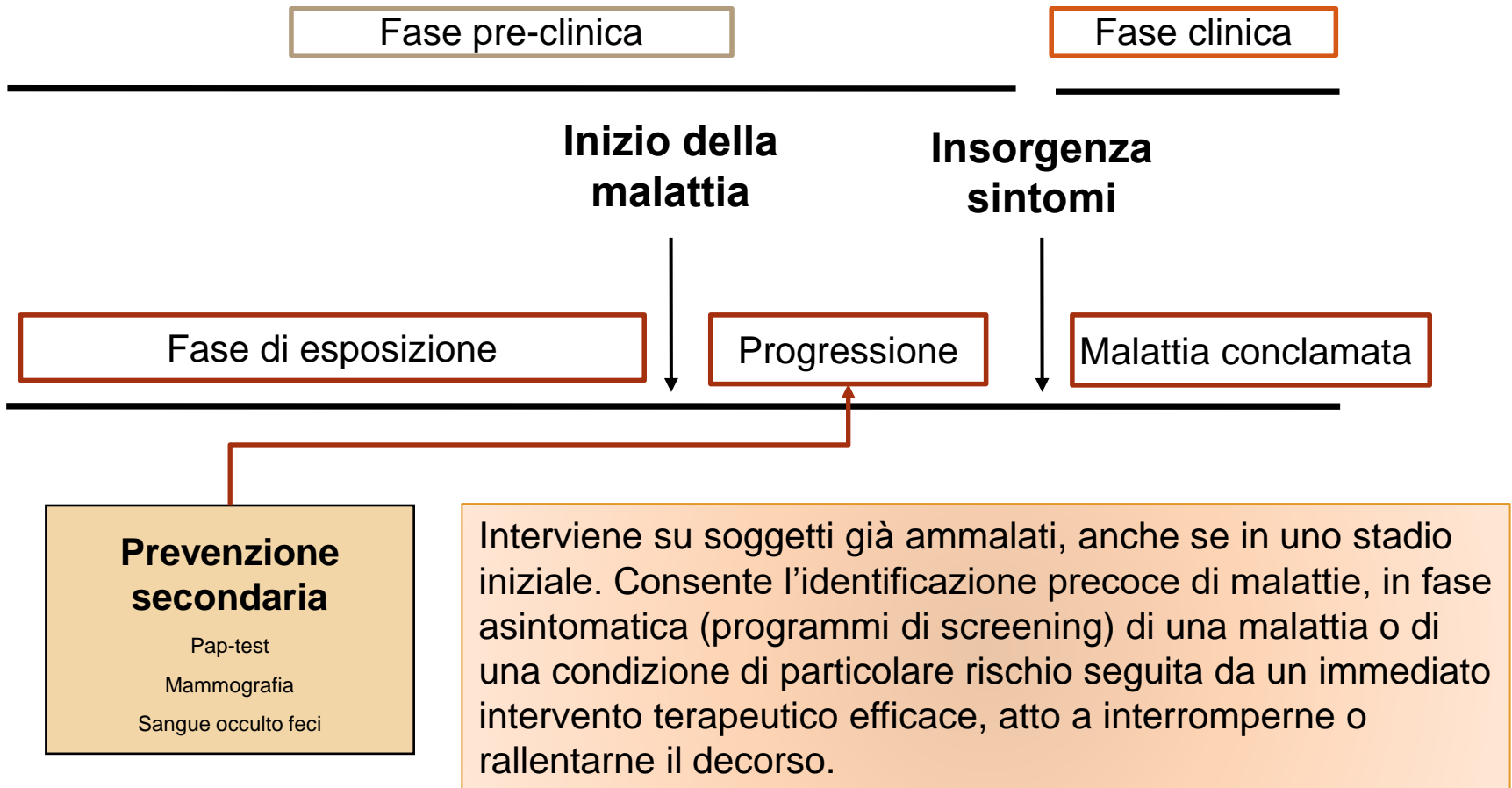
# DEFINIZIONE

- Per **screening** si intende l'applicazione di esami semplici e poco costosi condotti a tappeto su una fascia più o meno ampia della popolazione allo scopo di individuare una malattia o i suoi precursori (cioè quelle anomalie da cui la malattia si sviluppa) prima che si manifesti attraverso sintomi o segni.
- L'obiettivo è quello di ridurre morbilità o mortalità
- Lo screening è basato sull'assunzione che l'identificazione precoce di una malattia sia in grado di ridurre la gravità

# LIVELLI DI PREVENZIONE DELLE MALATTIE



# LO SCREENING INTERVIENE PRIMA DELL'INIZIO DEI SINTOMI



# IL TEST DI SCREENING

- Un esame di screening è diverso da un accertamento prescritto dal medico per identificare la natura di un disturbo.
- Non sempre un esame diagnostico, per quanto affidabile e moderno, si presta a essere un buon metodo di screening. **Per essere utilizzato in uno screening un test deve rispondere a precisi requisiti:**
  - Deve essere sicuro
  - Deve essere accettabile
  - Deve poter cambiare il decorso della malattia
  - Deve avere un costo sostenibile per la collettività
  - Deve essere il più possibile attendibile

Riprenderemo in seguito gli aspetti relativi alle caratteristiche di un test di screening

# TEST DI SCREENING PIÙ COMUNI

- Screening pediatrici per: fibrosi cistica, fenilchetonuria, displasia congenita dell'anca, etc.
- Mammografia (CA-mammella)
- Pap-test (CA-cervice uterina)
- Sangue occulto nelle feci (CA-colon retto)
  
- PSA (CA-prostata)
- Misurazione pressione arteriosa (Malattie CVD)
- Glicemia (Diabete)
- Esami audiometrici (Alterazioni udito nel neonato)
- Lesioni cutanee (Melanoma)



# PROGRAMMA DI SCREENING

La gamma di procedure amministrative, diagnostiche e terapeutiche che vede come elemento centrale l'effettuazione del test di screening viene detto *programma di screening*.

→ **Screening di massa:** coinvolge un'ampia fetta di popolazione o comunque una fascia di popolazione ritenuta a rischio (es. CA-mammella donne età 25-64 anni)

→ **Case finding:** coinvolge una parte di popolazione che accede ai servizi sanitari per segni o sintomi e che viene invitata a condurre un test di screening

# CASE FINDING: ESEMPIO

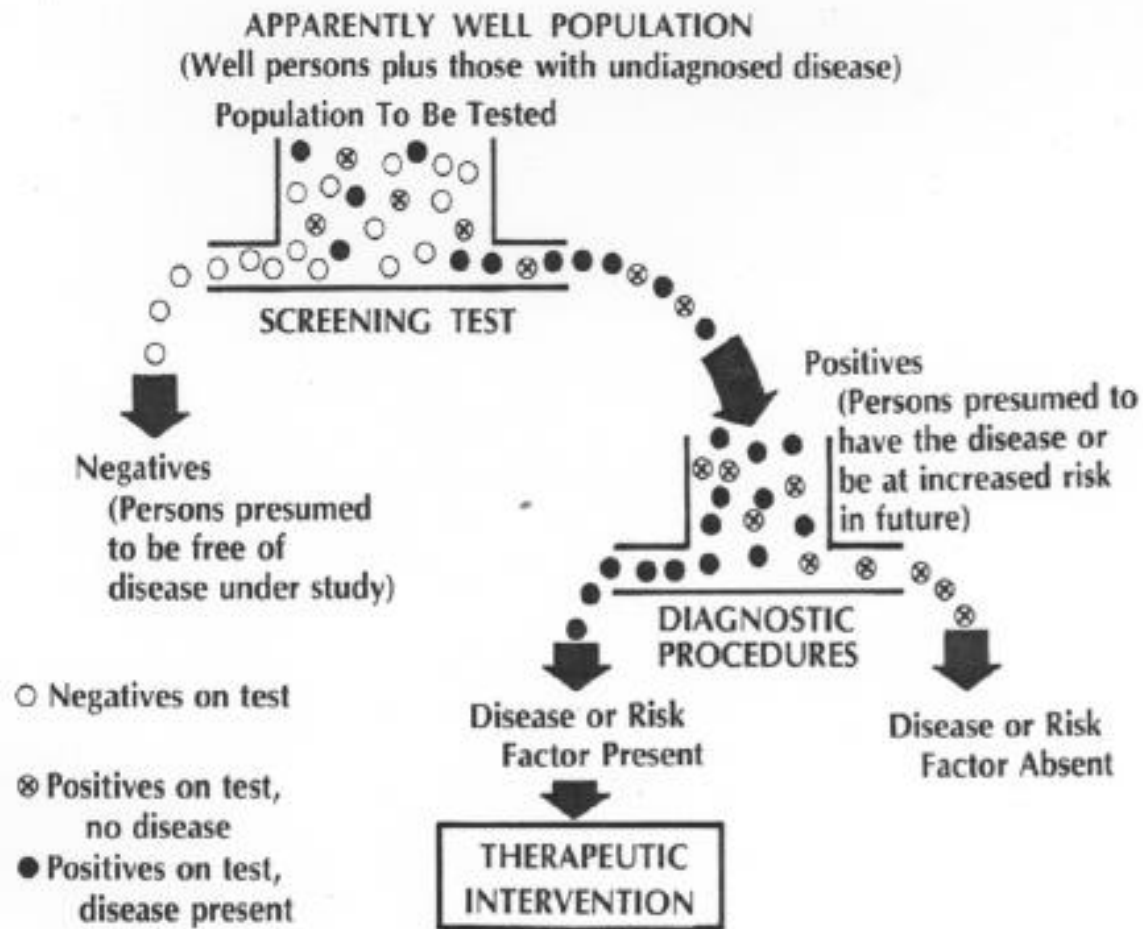
Una donna di 34 anni, mentre si auto-palpava il seno, ha rilevato un nodulo. La donna si rivolge al medico che, per indagare la possibile malattia tumorale, invia la paziente ad eseguire una ecografia mammaria e, se quest'ultima fornisce un probabile risultato positivo, fa eseguire una mammografia ed una biopsia per raggiungere una diagnosi di certezza

*In questo caso l'accesso ai servizi avviene per presenza di un sintomo (il nodulo al seno)*

# SCREENING DI MASSA: ESEMPIO

Una donna di 34 anni **non ha alcun sintomo o segno di tumore al seno**, tuttavia **ha in famiglia due casi di cancro alla mammella**, che ha colpito rispettivamente sua madre e sua sorella. Quindi è un soggetto a rischio. Un programma di screening dovrebbe prevedere pertanto un ecografia mammaria eseguita a tappeto in tutta la popolazione considerata a rischio di sviluppare la malattia **ma che, per definizione, non ha alcun sintomo, né segno clinico di quella data malattia.**

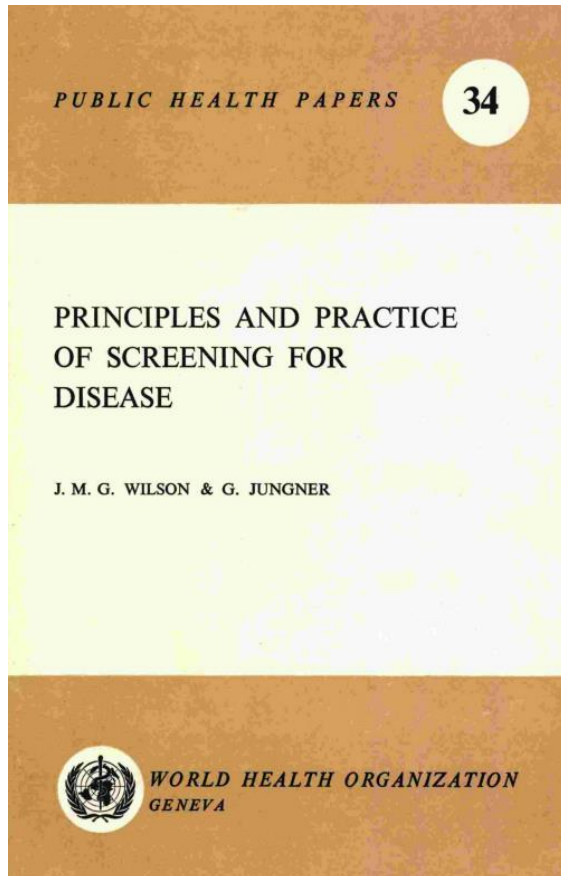
# SCHEMA DI UN PROGRAMMA DI SCREENING



# VANTAGGI E SVANTAGGI DI UN PROGRAMMA DI SCREENING

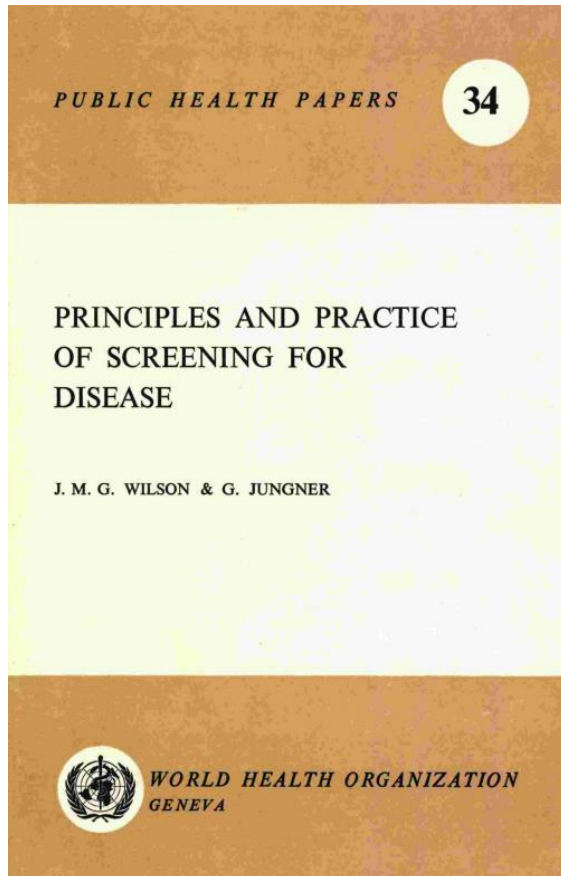
VANTAGGI DI UNO SCREENING DI MASSA	SVANTAGGI DI UNO SCREENING DI MASSA
Riduzione della mortalità e/o della morbilità per la malattia target	Maggiore morbilità per i casi che hanno una prognosi inalterata
Miglioramento della prognosi per i casi identificati dal test di screening	Rischio di over-trattamento
Trattamenti meno radicali in caso di diagnosi precoce	Effetti avversi associati all'uso del test di screening
Risparmio sui costi di trattamento	False rassicurazioni per coloro i quali risultano negativi al test (falsi negativi)
Rassicurazioni per coloro i quali risultano negativi ai test	Stress e rischio per coloro che positivi ai test necessitano ulteriori indagini

# PRINCIPALI REQUISITI PER UN PROGRAMMA DI SCREENING



- Devono essere programmate le **risorse** necessarie per il possibile carico di lavoro risultante dal programma di screening
- La **malattia** oggetto dello screening deve essere un importante problema di sanità pubblica
- Deve esserci un **trattamento efficace** per la malattia oggetto dello screening, ed il trattamento precoce deve mostrare maggiori benefici rispetto ad un trattamento in fase sintomatologica
- La **malattia deve poter essere identificata** dal test di screening **in fase precoce**
- Deve essere chiara la **storia naturale della malattia** oggetto dello screening

# PRINCIPALI REQUISITI PER UN PROGRAMMA DI SCREENING



- I rischi associati al **test di screening** devono essere inferiori ai suoi potenziali benefici
- Il **test deve essere semplice e** accettabile per la popolazione
- Deve essere definito nel **programma di screening** i criteri per la diagnosi di secondo livello e/o chi deve essere trattato
- Il costo del programma di screening deve essere adeguatamente valutato sulla base dei suoi benefici economici e sociali
- Un programma di screening deve essere un processo continuo (i test devono poter essere condotti periodicamente per tutto il periodo definito a rischio)

# DOMANDE CHIAVE

<b>The disease</b>	Is it an important health problem?
	Is the natural history well understood?
	Is there a long time between the presence of risk factors/sub-clinical disease to overt disease?
	Does early intervention improve clinical/public health outcome?
<b>Screening test</b>	Is the test valid (sensitivity and specificity)?
	Is the test simple, reliable and affordable?
	Is the test acceptable to patient and staff?
<b>Diagnosis and treatment</b>	Is access to diagnostic facilities available and rapid?
	Is treatment effective and accessible?
	Is it cost-effective?
	Is it sustainable?
	Does benefit outweigh the harm?

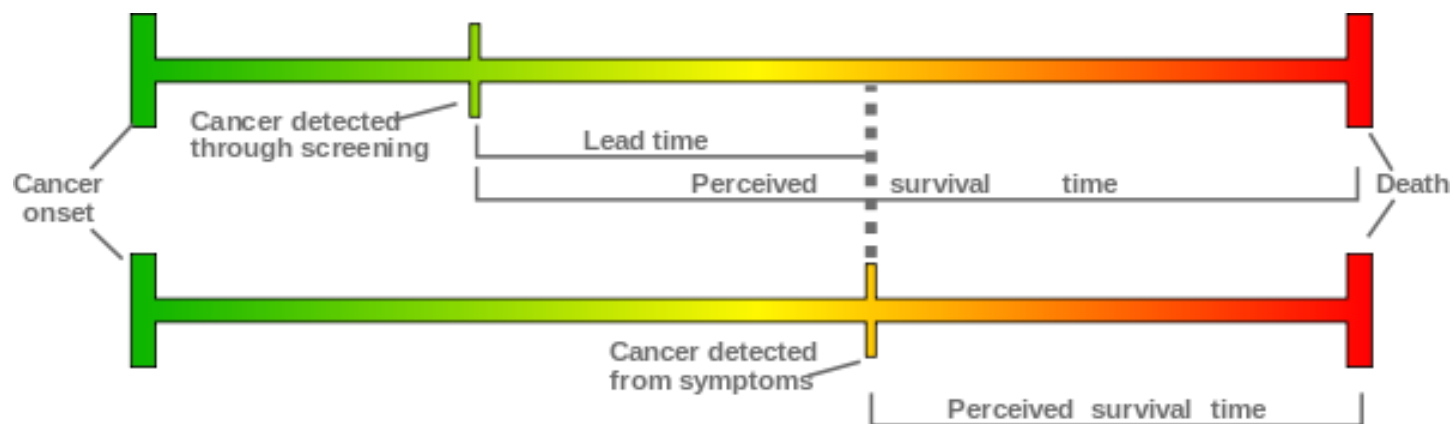


# PER RIASSUMERE

Il successo di uno screening dipende da quattro fattori:

- *La malattia:* deve essere un importante problema di sanità pubblica, la storia naturale deve essere nota. La condizione deve avere un riconosciuto periodo di latenza precedente alla fase sintomatica.
- *Il test di screening:* semplice da somministrare, sicuro e affidabile, poco costoso e accettato da chi si sottopone al test.
- *Il trattamento:* evidenza di maggiore efficacia per chi si sottopone a un trattamento precoce rispetto a una terapia nella fase sintomatica della malattia.
- *Il programma:* deve essere clinicamente, socialmente ed eticamente accettabile. Il programma deve essere costo-efficace, gestito e monitorato affinché mantenga elevati standard di qualità. Essenziale assicurare un alto tasso di adesione.

# SCREENING: LA MALATTIA



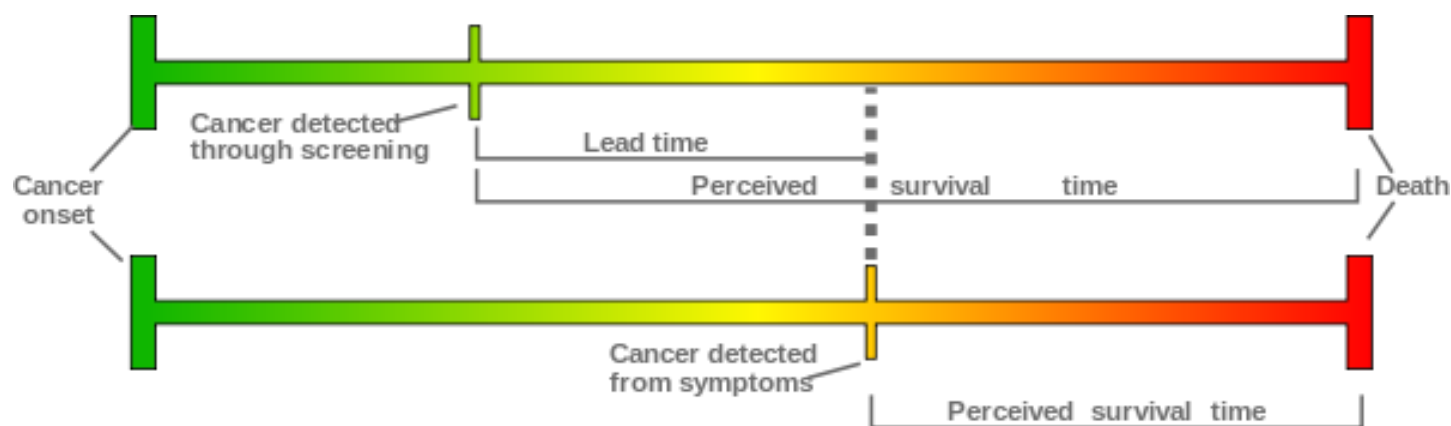
- **In assenza di screening**

- La malattia progredisce fino all'insorgenza dei sintomi

- **In presenza di screening**

- La malattia progredisce e raggiunge un punto in cui è possibile, attraverso opportuni interventi diagnostici, la diagnosi precoce
- **Lead-time**: intervallo tra diagnosi precoce ed insorgenza dei sintomi

# SCREENING: LA MALATTIA



La fase pre-clinica è soggetta a variabilità tra differenti individui. La prevalenza di soggetti con una fase pre-clinica sufficientemente lunga è un importante determinante dell'utilità dello screening.

***Se la prevalenza di malattia con sufficiente fase pre-clinica è bassa verranno identificati troppi pochi casi per giustificare uno screening di massa.***

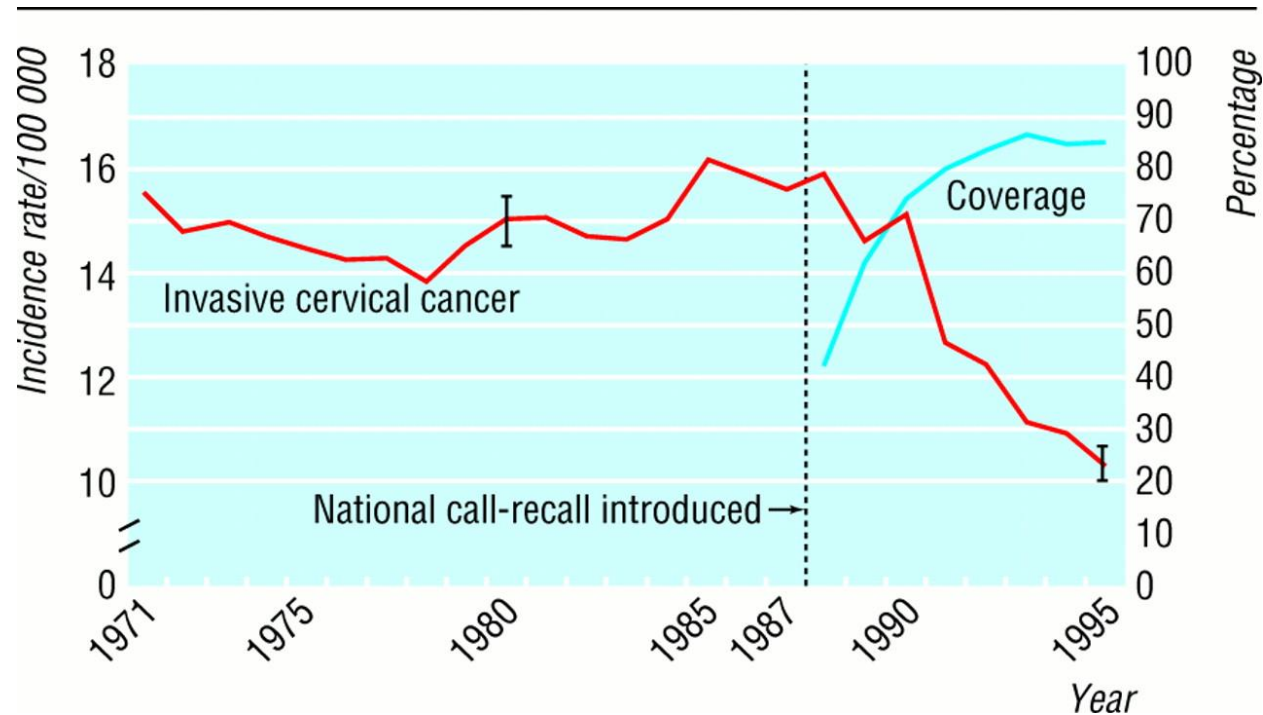
# SCREENING: IL TEST

- **Sicurezza:** Poiché il test viene effettuato su persone che hanno un alta probabilità di essere sane si impone la scelta di test che comportino **il più basso livello possibile di rischi**. Occorre tenere conto di questo, in rapporto ai benefici attesi, per esempio nel caso di esami che impieghino radiazioni, come la mammografia.
- **Accettabilità:** il test deve essere il meno invasivo possibile per assicurare che venga accettato da una popolazione tendenzialmente sana. L'accettabilità aumenta il tasso di adesione allo screening, determinante per l'efficacia dell'intero programma.

# L'IMPORTANZA DELL'ADESIONE ALLO SCREENING

Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics

Mike Quinn, Penny Babb, Jennifer Jones, Elizabeth Allen on behalf of the United Kingdom Association of Cancer Registries

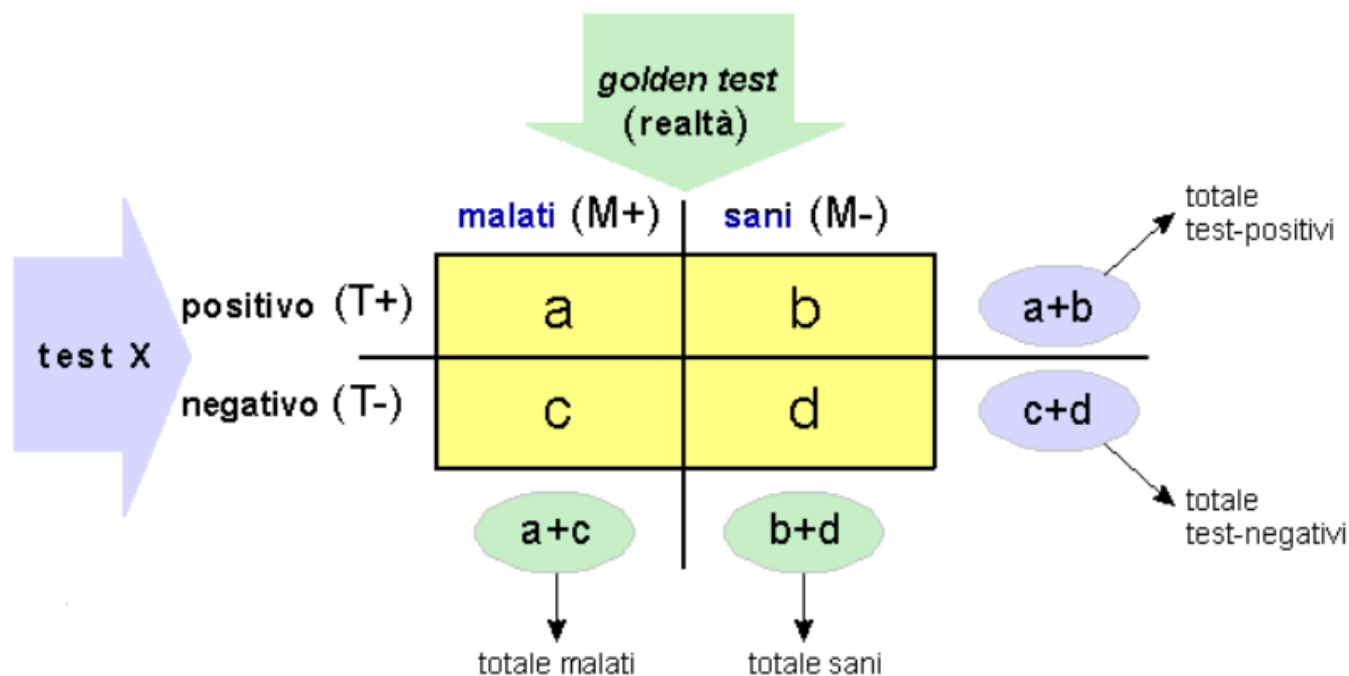


# SCREENING: IL TEST

- **Validità:** Non esistono test di screening perfetti: un test è tanto più affidabile quanto più sa coniugare sensibilità e specificità. Deve pertanto essere in grado di identificare il maggior numero di soggetti positivi (sensibilità) cercando di minimizzare il numero di soggetti positivi al test che non hanno conferma di malattia dopo la diagnosi di secondo livello (falsi positivi – specificità)
- **Costo:** in uno screening di massa il costo del test è determinante per valutare la sostenibilità del programma. In tal senso si valuta il **costo per caso identificato** (costo unitario x numero di pazienti da sottoporre a test per identificare un caso)

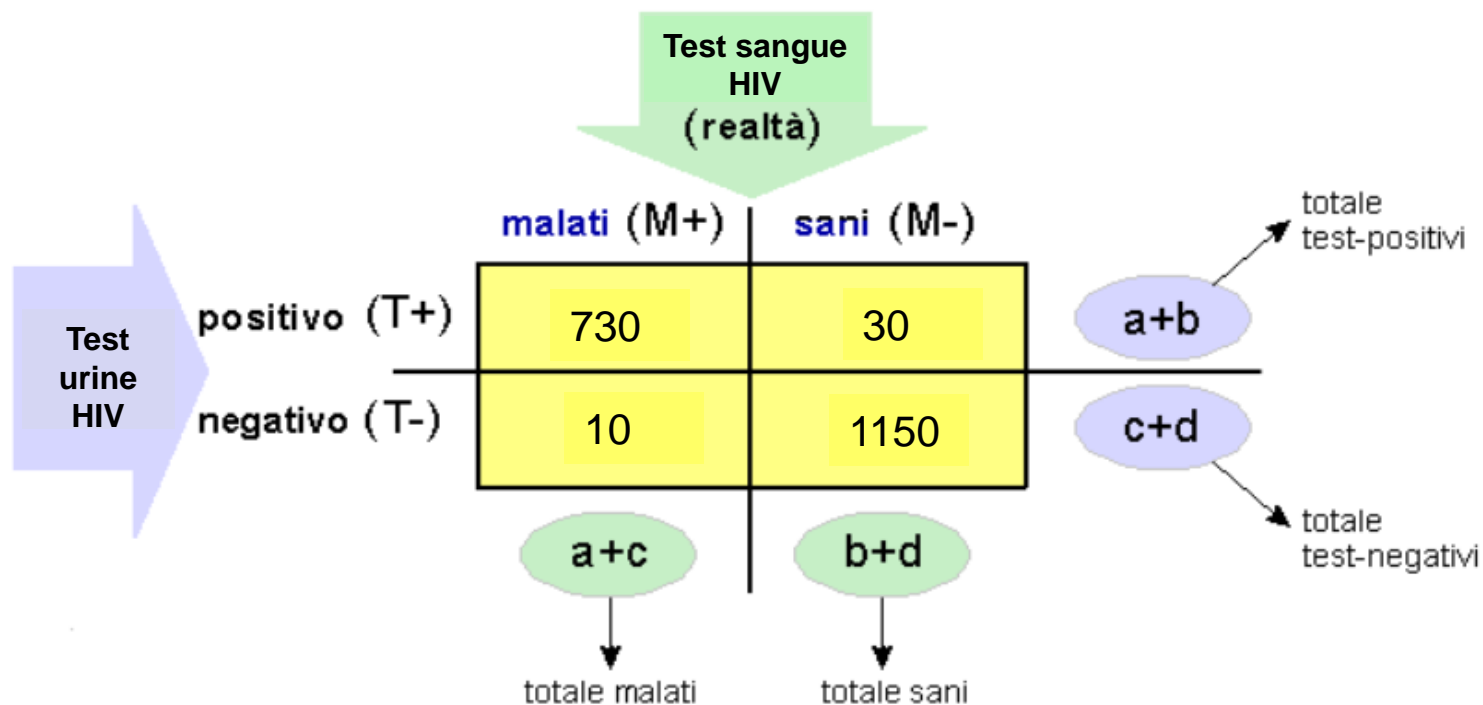
# SCREENING: VALIDITA' DEL TEST

La validità di un test di screening viene valutata confrontandolo con il cosiddetto *gold standard*, ossia lo strumento diagnostico che è in grado di fornire una diagnosi di certezza (o almeno il più valido a disposizione). Il confronto fornisce 4 misure utili a definire la validità....



(a) Veri positivi; (b) Falsi positivi; (c) Falsi negativi; (d) Veri negativi

# SCREENING: VALIDITA' DEL TEST



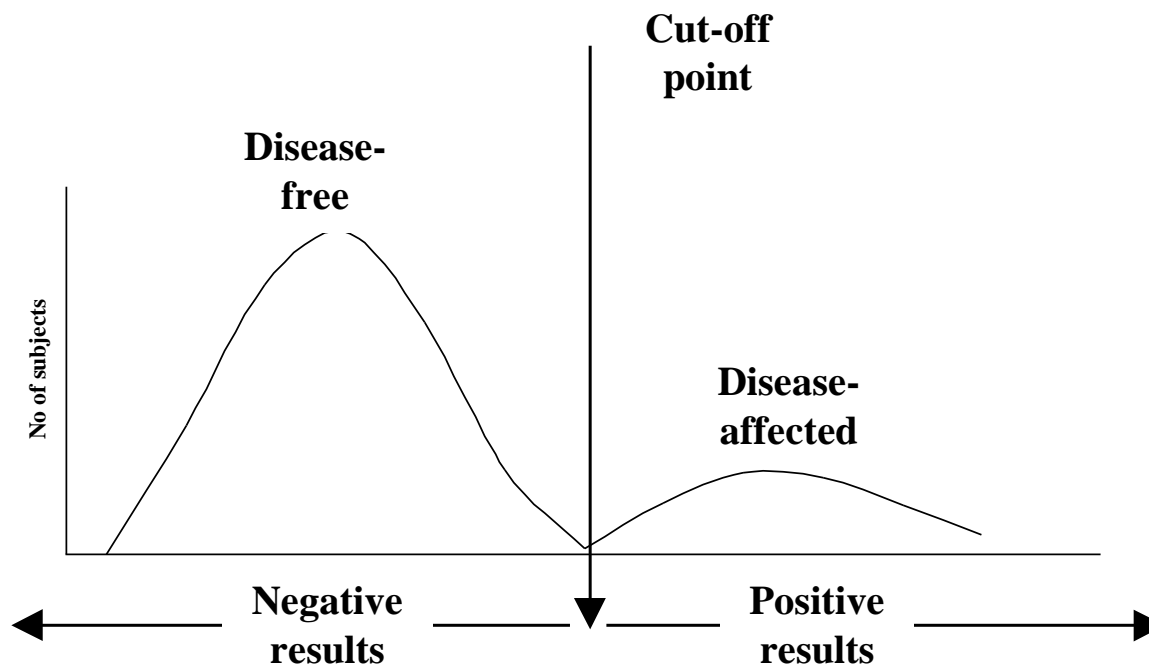
**Sensibilità:** proporzione di *veri positivi* correttamente identificati dal test (urine)  
 $a/(a+c) = 730/730+10 = 98,6\%$

**Specificità:** proporzione di *veri negativi* correttamente identificati dal test (urine)  
 $d/(b+d) = 1150/1150+30 = 97,5\%$



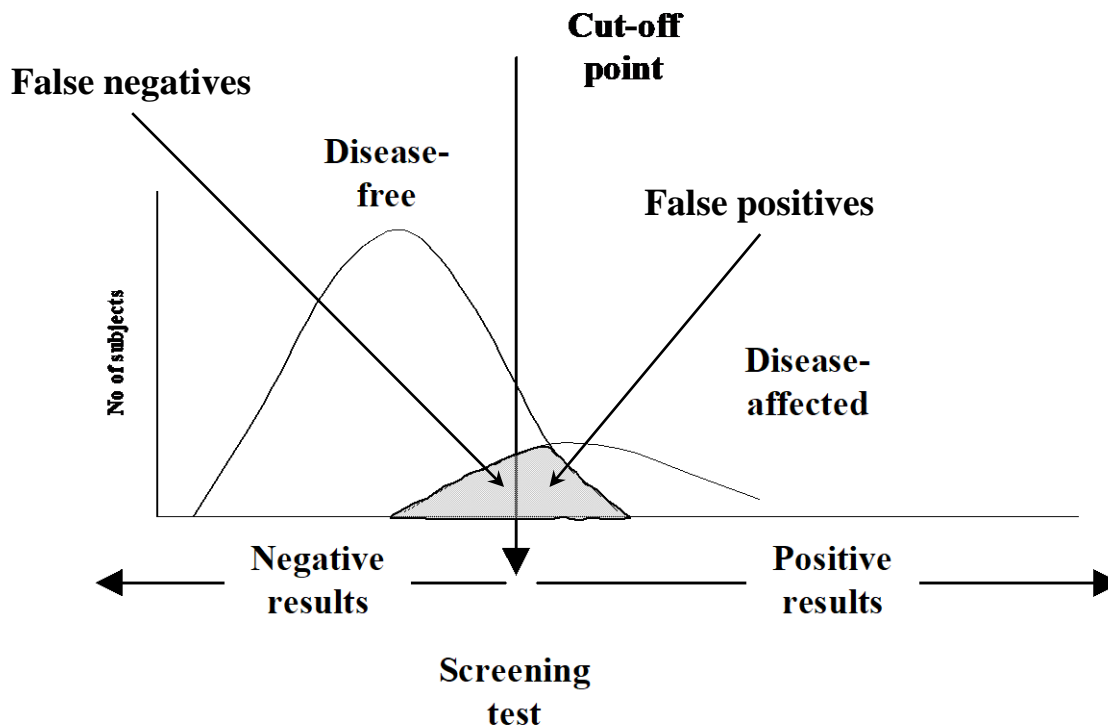
# SCREENING: VALIDITA' DEL TEST

Idealmente, un test di screening dovrebbe essere 100% sensibile e 100% specifico. In questa condizione ideale tutti i soggetti sani e tutti i soggetti malati sono correttamente identificati.



# SCREENING: VALIDITA' DEL TEST

Nel mondo reale, non è possibile trovare un test di screening che sia 100% sensibile e 100% specifico. Come risultato la classificazione dei soggetti in base ai risultati del test porta alla presenza di falsi positivi e falsi negativi.

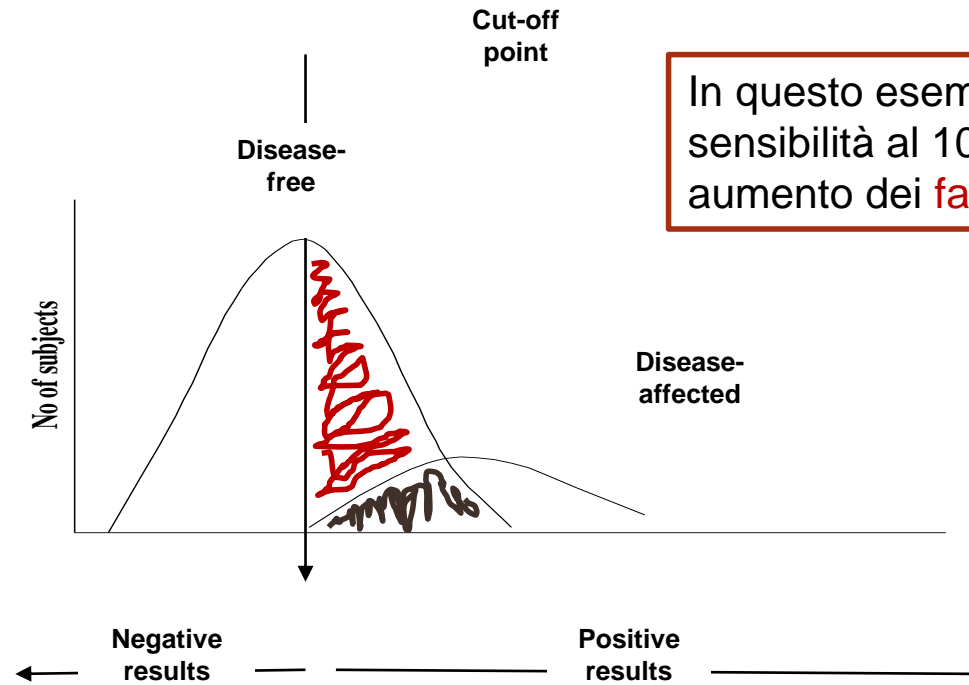


# SCREENING: VALIDITA' DEL TEST

Poiché in molte circostanze il test di screening non fornisce un risultato univoco (positivo vs. negativo) ma bensì un'informazione (es. valore pressione arteriosa = 140mmHg) è possibile definire un cut-off che **amenti la sensibilità a spese della specificità**.....

## Aumentare la sensibilità qualora:

1. la malattia è seria ed esistono trattamenti efficaci
2. Ulteriori indagini diagnostiche sono possibili a basso costo e minimo rischio

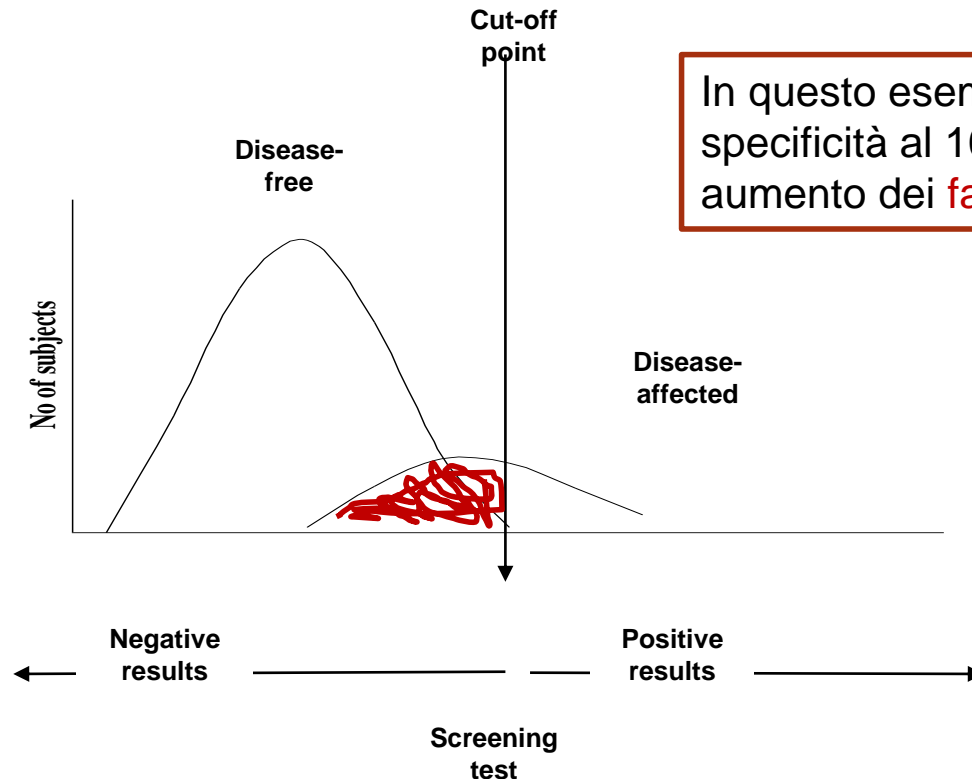


In questo esempio sensibilità al 100% implica aumento dei **falsi positivi**

# SCREENING: VALIDITA' DEL TEST

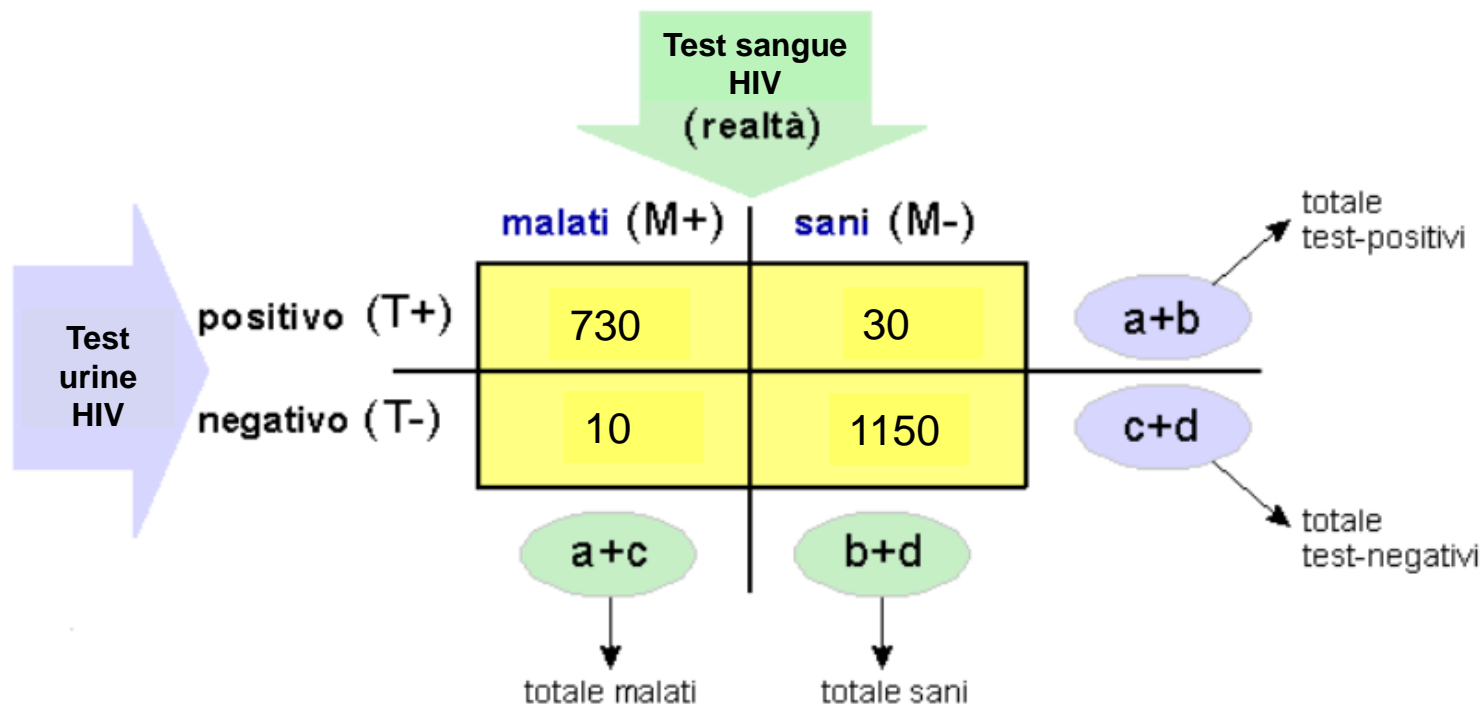
Poiché in molte circostanze il test di screening non fornisce un risultato univoco (positivo vs. negativo) ma bensì un'informazione (es. valore pressione arteriosa = 140mmHg) è possibile definire un cut-off che **amenti la sensibilità a spese della specificità.....o viceversa!**

**Aumentare la specificità qualora ulteriori valutazioni di screening e/o trattamenti hanno rischi e/o costi alti e benefici dubbi**



In questo esempio specificità al 100% implica aumento dei **falsi negativi**

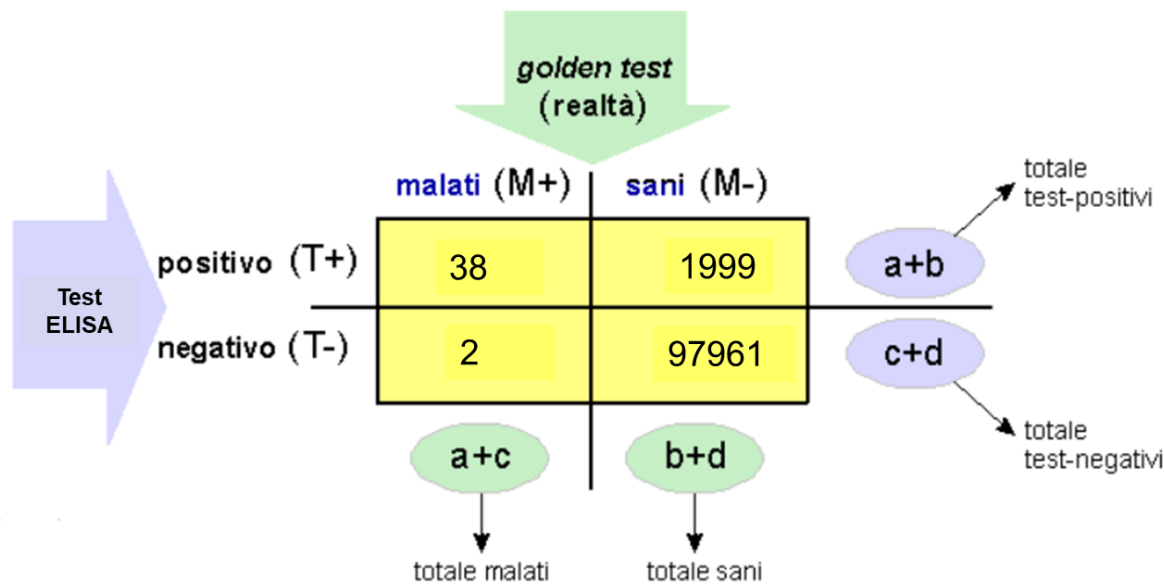
# SCREENING: VALIDITA' DEL TEST



**PPV:** proporzione di *soggetti positivi al test* (urine) che effettivamente hanno la malattia  $a/(a+b) = 730/730+30 = 96,1\%$

**NPV:** proporzione di *soggetti negativi al test* (urine) che effettivamente non hanno la malattia  $d/(c+d) = 1150/10+1150 = 99,1\%$

**Esempio:** Il direttore della banca nazionale del sangue vuole conoscere se i donatori di sangue dovrebbero condurre un test di secondo livello alla luce della positività all'HIV riscontrata in base al test ELISA. Qual è la strategia migliore da utilizzare per aiutare il direttore a prendere la decisione più corretta?



In questa circostanza dobbiamo verificare l'alta sensibilità del test (95%) e successivamente calcolare il PPV ( $38/1999 \times 100 = 1.9\%$ ). In un caso del genere la decisione è politica perché teoricamente sarebbe necessario condurre l'esame della carica virale e dei linfociti CD4 su 2037 ( $38 + 1999$ ) pazienti al fine di confermare la malattia su 38 individui.

Il PPV è una misura derivata dalla specificità del test e dalla prevalenza reale della malattia che si intende studiare.

In termini di sanità pubblica un alto PPV è essenziale perché implica un basso numero di falsi positivi, ovvero:

- Bassi costi per i test di conferma
- Minimizzazione dello stress per i pazienti
- Potenziali eventi avversi associati ai test di conferma (es. biopsie)



*Harvard Men's Health Watch*

## Prostate biopsy side effects are common

Published: September, 2013

Complications from prostate biopsies are common but usually not severe, a study in *Urology* reveals. Participants in the study had biopsies to look for cancer after an abnormal rectal exam or prostate-specific antigen (PSA) blood test. In a biopsy, a fine needle punches quickly through the rectal wall to remove a tiny sample of prostate tissue for examination under a microscope. Doctors took 12, 18, or 24 samples per participant. Typical problems from biopsy include pain, soreness, and infections. A more serious complication, which may lead to hospital admission, is acute urinary retention, in which a man is temporarily unable to drain his bladder.

Here is what the study found:

- 40% of the men experienced a complication.
- The complication rate was as high as 57% in men with 24-sample biopsies.
- Only 1.2% of the men required hospital admission.
- 9.1% ended up visiting an emergency room.
- 6.7% developed acute urinary retention.

Prostate needle biopsy is the only way to diagnose prostate cancer, regardless of PSA test results. The complication rate would vary with the general health of the men involved.

# TIPOLOGIE DI SCREENING

Con il termine “**screening prenatale**” si intendono quegli esami che permettono di valutare il rischio che il feto sia affetto da alcune malformazioni.



Gli **screening neonatali** rappresentano un programma complesso, integrato e multidisciplinare di prevenzione sanitaria secondaria che garantisce a tutti i neonati "le prestazioni necessarie e appropriate per la diagnosi precoce delle malattie congenite, incluse quelle per la diagnosi precoce della **sordità congenita** e della **cataratta congenita**, nonché quelle per la diagnosi precoce delle **malattie metaboliche ereditarie**".





# SCREENING PRENATALE: IL TEST COMBINATO (BITEST)

***Identificare durante la gravidanza possibili anomalie congenite del feto (3% di tutte le gravidanze)***

- Valutare il rischio che un feto possa essere portatore di alcune alterazioni dei cromosomi come ad esempio la trisomia 21 (Sindrome di Down) o la trisomia 18 (Sindrome di Edwards).
- Molto affidabile perché il suo risultato è attendibile sino al 96%.
- Si effettua nel primo trimestre della gravidanza
- Si basa sull'utilizzo di una tecnica combinata: la misurazione della translucenza nucale (NT) fetale mediante ecografia ed il dosaggio di due ormoni presenti nel sangue materno
  - La NT è lo spessore dovuto ad una piccola quantità di liquido sotto la pelle della nuca del feto. Se lo spessore è maggiore di quello atteso a quell'epoca di gravidanza esso segnala un rischio aumentato di alterazioni dei cromosomi oltre che di possibili malformazioni, soprattutto cardiache.
  - Free-beta hCG (frazione libera della gonadotropina corionica) che può avere un valore alto in caso di trisomia 21 e la PAPP-A (proteina A plasmatica associata alla gravidanza) che nella trisomia 21 può invece essere diminuita

# SCREENING PRENATALE: ECOGRAFIA MORFOLOGICA

***Identificare durante la gravidanza possibili anomalie congenite del feto (3% di tutte le gravidanze)***

Ecografia morfologica ed ecodoppler. La morfologica è uno degli esami più importanti da fare durante la gravidanza. Permette di controllare con accuratezza a che punto della gestazione ci si trova e di verificare la morfologia del feto ed escludere eventuali malformazioni.



# SCREENING PRENATALE: AMNIOCENTESI E VILLOCENTESI

***Identificare durante la gravidanza possibili anomalie congenite del feto (3% di tutte le gravidanze).***

**Visto il rischio dell'1% di aborti spontanei** queste tecniche invasive sono indicate in caso i risultati degli esami diagnostici non invasivi siano positivi, se l'età della mamma è uguale o superiore ai 35 anni o nelle gestanti con precedenti gravidanze con patologia cromosomica.

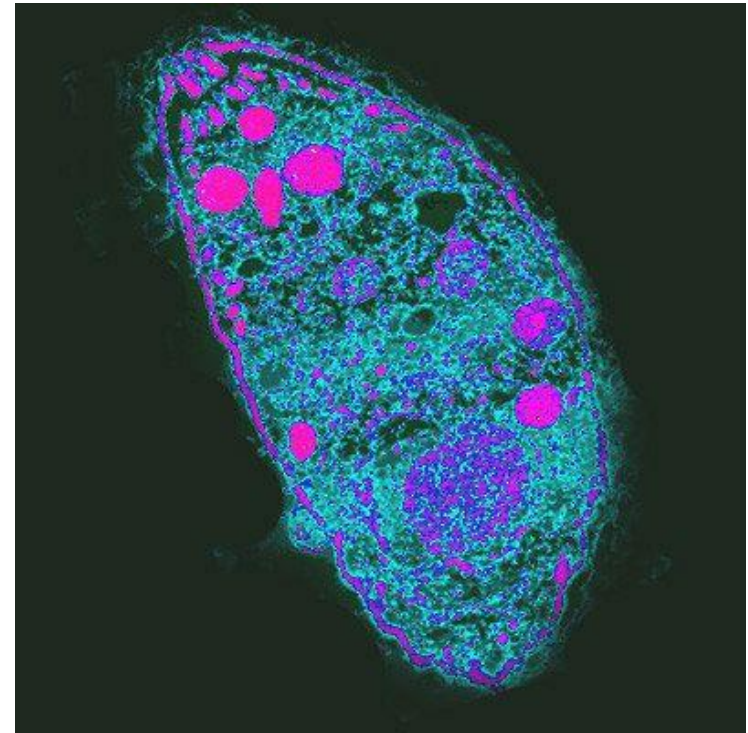
L'**amniocentesi** si esegue in genere tra la 15<sup>a</sup> e la 17<sup>a</sup> settimana di gestazione e consiste nel prelievo, mediante guida ecografica, di una piccola quantità di liquido amniotico, in cui è immerso il feto.

La **villocentesi** estende l'analisi genetica ad alcune malattie ereditarie (es. fibrosi cistica, distrofia muscolare) e consiste nell'asportazione dai villi coriali di alcune cellule placentari.

# SCREENING PRENATALE: COMPLESSO TORCH

Si riferisce ad un gruppo di malattie infettive che, se contratte durante la gravidanza, possono determinare la presenza di difetti congeniti nel bambino. Il test verifica la presenza di alcuni degli anticorpi prodotti dal sistema immunitario in risposta a queste infezioni.

Un'infezione con *Toxoplasma gondii* può causare patologie all'occhio e al sistema nervoso centrale così come cisti presenti in sede muscolare e nell'encefalo. L'infezione di una donna in gravidanza può comportare, in base al periodo gestazionale, un aborto spontaneo o lo sviluppo di difetti congeniti del nascituro.



# SCREENING PRENATALE: COMPLESSO TORCH

Si riferisce ad un gruppo di malattie infettive che, se contratte durante la gravidanza, possono determinare la presenza di difetti congeniti nel bambino. Il test verifica la presenza di alcuni degli anticorpi prodotti dal sistema immunitario in risposta a queste infezioni.

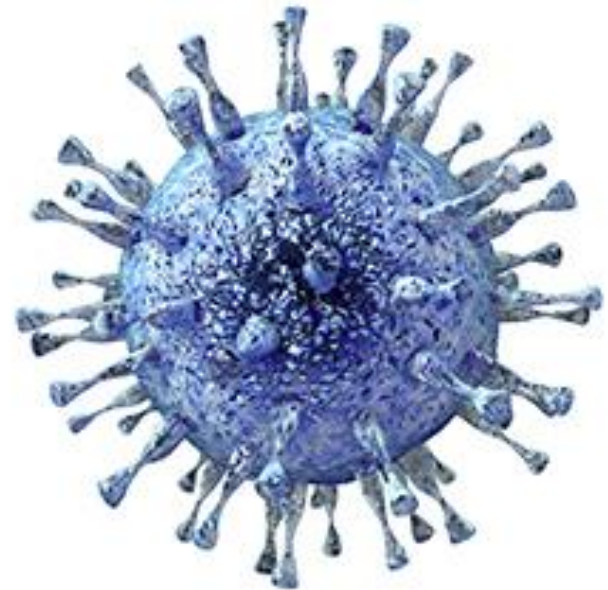
La Rosolia è causata da un virus appartenente alla famiglia dei *Rubivirus*. Se contratto precocemente durante la gravidanza, il bambino può sviluppare patologie cardiache, ritardo della crescita, perdita dell'udito, disturbi del sistema circolatorio, problemi di vista o polmonite.



# SCREENING PRENATALE: COMPLESSO TORCH

Si riferisce ad un gruppo di malattie infettive che, se contratte durante la gravidanza, possono determinare la presenza di difetti congeniti nel bambino. Il test verifica la presenza di alcuni degli anticorpi prodotti dal sistema immunitario in risposta a queste infezioni.

Il Citomegalovirus (CMV) è responsabile di un'altra infezione virale che la donna può acquisire in gravidanza. Il CMV può passare al bambino durante il parto o attraverso il latte materno. I neonati infettati possono andare incontro a gravi problemi come perdita dell'udito, ritardo mentale, polmonite, epatite o sviluppo di disordini a livello ematico.

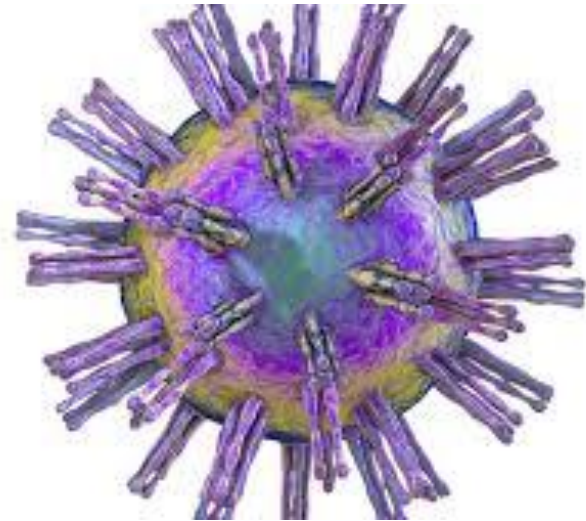




# SCREENING PRENATALE: COMPLESSO TORCH

Si riferisce ad un gruppo di malattie infettive che, se contratte durante la gravidanza, possono determinare la presenza di difetti congeniti nel bambino. Il test verifica la presenza di alcuni degli anticorpi prodotti dal sistema immunitario in risposta a queste infezioni.

I neonati, generalmente, contraggono il **herpes virus** da madri infette al livello genitale, durante il passaggio nel canale del parto. Il virus può diffondersi in tutto il corpo del neonato attaccando organi vitali. Anche dopo il trattamento, i bambini sopravvissuti, possono subire danni permanenti al sistema nervoso centrale.



# SCREENING NEONATALE: ESAME UDITIVO

La sordità neonatale rappresenta il difetto sensitivo ereditario più frequente nei neonati (0,5 e 1,5 casi ogni mille nati) Se non diagnosticata e trattata precocemente, può determinare gravi deficit fortemente invalidanti in grado di influire negativamente sui processi di sviluppo neurosensoriale, di apprendimento e di inserimento sociale del bambino.



## Che cos'è lo screening audiologico neonatale

Un esame che consente di identificare precocemente eventuali deficit uditivi del bambino

### Le tappe consigliate dei controlli

- Alla nascita — Screening audiologico
- Entro i 3 mesi — Diagnosi audiologica
- Entro i 6 mesi — Prima protesizzazione e inizio terapia logopedica
- Entro gli 8-12 mesi — Protesizzazione ottimale
- Entro i 12-18 mesi — Impianto cocleare (se indicato)

### In che cosa consiste l'esame dell'udito

È un test rapido (dura qualche minuto per ogni orecchio), non è doloroso e non dà fastidio



Si esegue infilando una piccola sonda nel condotto uditivo esterno e registrando con questo la risposta della coclea (organo dell'udito situato nell'orecchio interno) a piccoli suoni ad essa inviati (TEOAE, otoemissioni)



Se il test sulle otoemissioni dà esito positivo (REFER) si può eseguire quello dei potenziali uditivi evocati automatizzati (AABR), esame più specifico che registra l'attività elettrica del tronco cerebrale in risposta a stimoli acustici



# SCREENING NEONATALE: MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE

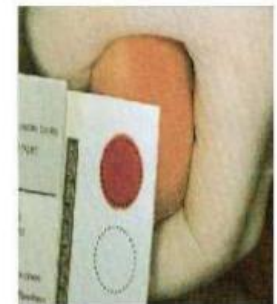
La legge 104 del 5 Febbraio 1992 ha introdotto l'obbligatorietà per le Regioni italiane di eseguire i test di screening neonatali per:

- fenilchetonuria (1:10.000-15.000 nati)
- ipotiroidismo congenito (1:3.000 nati)
- fibrosi cistica (1:2.500-3.000 nati)

Oggi, grazie alle nuove tecnologie a disposizione, si parla di Screening Neonatale Esteso (SNE) comprendente diverse malattie classificabili in quattro gruppi: Difetti del metabolismo degli aminoacidi; Difetti del metabolismo degli acidi organici; Difetti della beta ossidazione degli acidi grassi; Malattie Lisosomiali

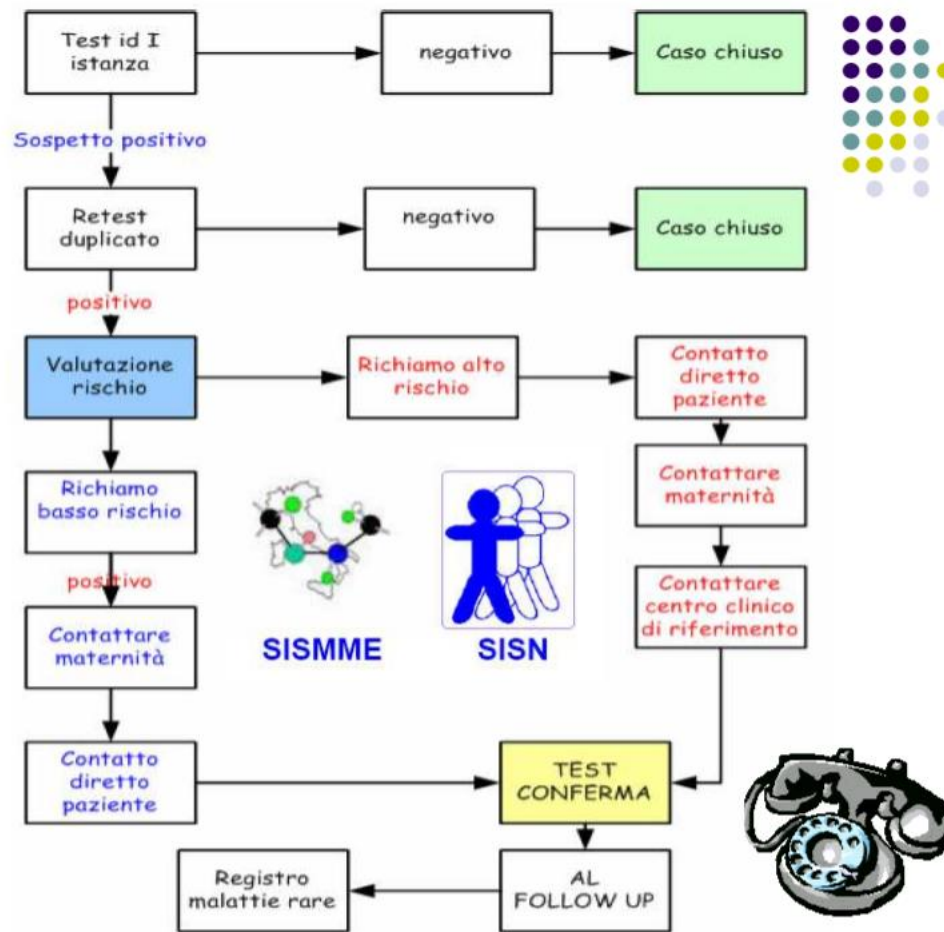
# SCREENING NEONATALE: MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE

Prelievo in 3°-5° giornata di vita, non invasivo, di poche gocce di sangue capillare, con una piccola incisione sul tallone eseguita con una lancetta (Guthrie card)



# SCREENING NEONATALE: MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE

## Algoritmo di richiamo



# PROGRAMMI DI SCREENING ONCOLOGICO

*Lo screening si propone di ridurre la mortalità per causa specifica nella popolazione che si sottopone regolarmente a controlli per la diagnosi precoce di neoplasie o lesioni precancerose.*

In un programma di screening si individuano le seguenti fasi fondamentali:

- informazione e reclutamento della popolazione
- esecuzione del test
- esecuzione degli approfondimenti diagnostici
- esecuzione dei trattamenti
- gestione dei flussi informativi verso la popolazione e degli operatori
- registrazione dei dati e valutazione

# PROGRAMMI DI SCREENING ONCOLOGICO

In Italia, i programmi di screening attualmente attivi sono tre:

- Screening per il cancro della **mammella**
- Screening per il cancro del **collo dell'utero**
- Screening per il cancro del **colon-retto**

Esistono poi degli screening ancora in fase di studio, come il test per il tumore del polmone (con impiego della TAC spirale nei forti fumatori di età superiore ai 55 anni) o il test per il tumore della prostata (mediante la ricerca dell'antigene-prostata-specifico – PSA).

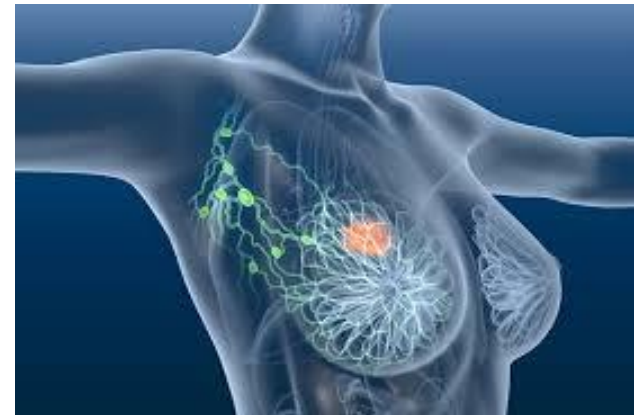
# PROGRAMMI DI SCREENING ONCOLOGICO

	SCREENING MAMMELLA	SCREENING CERVICE UTERINA	SCREENING COLON-RETTO
<b>Prevenzione tumore</b>	Il tumore della mammella è il tumore più frequente nelle donne.  Mortalità in calo, incidenza in lieve, ma costante aumento.	Il tumore del collo dell'utero è il quinto tumore più frequente nelle donne tra 0-49 anni.  Grazie allo screening, incidenza e mortalità in diminuzione.	Il tumore del colon-retto è il secondo tumore più frequente in Italia sia tra gli uomini che le donne e la seconda causa di morte per tumore.
<b>A chi è rivolto</b>	Donne tra 50-69 anni	Donne tra 25-64 anni	Uomini e donne Sangue occulto fecale: 50-69 anni <u>Rettosigmoidoscopia</u> : 58-60 anni
<b>Esame clinico dello screening</b>	Mammografia	Pap-test o HPV-DNA test	Ricerca di sangue occulto nelle feci o <u>rettosigmoidoscopia</u>
<b>Frequenza dell'esame</b>	Ogni 2 anni	Pap-test ogni 3 anni  HPV-test ogni 5 anni	Sangue occulto fecale: ogni 2 anni <u>Rettosigmoidoscopia</u> : una volta tra i 58-60 anni

***In questa lezione oltre agli aspetti comuni di ogni programma ci focalizziamo sugli screening mammella e collo dell'utero***

# CARCINOMA MAMMELLA: EPIDEMIOLOGIA

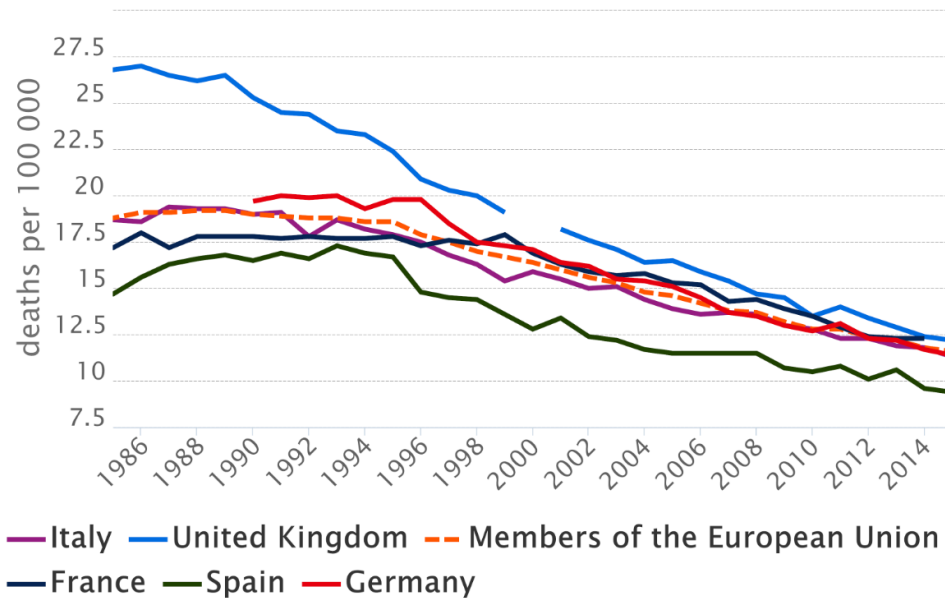
- Il carcinoma mammario è la neoplasia più diagnosticata nelle donne, in cui circa un tumore maligno ogni tre (29%) è un tumore mammario
- Si stima che nel 2018, in Italia, abbia colpito 52.800 donne
- Il trend di incidenza tra il 2003 e il 2018 appare in leggero aumento (+0,3% per anno) riferito in particolare alle donne di 45-49 anni (effetto screening?)
- Complessivamente, emerge che 1 donna su 8 in Italia si ammala di tumore al seno nel corso della sua vita



# CARCINOMA MAMMELLA: EPIDEMIOLOGIA

Dagli anni Novanta si osserva nei paesi occidentali una moderata, ma continua tendenza alla diminuzione della mortalità per carcinoma mammario (-1,4% per anno e sopravvivenza a 5 anni stimata all'87%) potenzialmente per effetto dello screening e delle nuove terapie disponibili.

SDR, malignant neoplasm female breast, 0-64 - female (deaths per 100 000)





# CARCINOMA MAMMELLA: PROGRAMMA

*Riduzione della mortalità nelle donne sottoposte a screening e riduzione dei tassi di malattia diagnosticata in stadio avanzato. **Stime ufficiali indicano una riduzione di mortalità del 35% per le donne che partecipano attivamente allo screening***

- I programmi di screening prevedono l'invito attivo della donna alla scadenza dei periodi stabiliti.
- A seconda delle modalità previste dal programma locale, la donna riceve una lettera di invito dalla Asl per concordare le modalità e la data di esecuzione dell'esame.
- Lo screening si rivolge alle donne di età compresa tra i 50 e i 69 anni e si esegue con una **mammografia ogni 2 anni**.



# CARCINOMA MAMMELLA: IL TEST

## Mammografia



**Sensibilità:** 77-97%. Diminuzione (51-83%) nelle donne sotto i 50 anni o in terapia ormonale sostitutiva



**Specificità:** 94-97%. Falsi positivi soprattutto nelle donne sotto i 50 anni (7-8%)



UNA MAMMOGRAFIA DI QUALITÀ'



Refertate da un pool di radiologi esperti che leggono più di 5.000 mammografie l'anno



Doppia lettura dell'esame con eventuale discussione tra i radiologi o il giudizio di un terzo nei casi discordanti



Puntare a dotarsi di mammografi digitali di ultima generazione

# CARCINOMA MAMMELLA:

## TEST SECONDO LIVELLO

- Una positività alla mammografia non equivale a una diagnosi certa di cancro al seno, anche se indica una maggiore probabilità di essere affette dalla patologia.
- In caso di un sospetto, al primo esame seguono ulteriori accertamenti diagnostici che, all'interno dei programmi organizzati di screening, consistono in una seconda mammografia, in un'ecografia e in una visita clinica.
- A questi esami può far seguito una biopsia per valutare le caratteristiche delle eventuali cellule tumorali.
- Soltanto al completamento di questo percorso si ottiene la conferma della diagnosi e si dà il via all'iter terapeutico (chirurgico e/o chemio-radio).

# CARCINOMA MAMMELLA: DATI SCREENING IN ITALIA

	2011-2012	2013-2014	2015-2016	2017
Numero totale di donne invitate	5.271.248	5.475.139	6.284.314	3.340.407
Numero di donne aderenti all'invito (% su donne invitate)	2.959.329 (56%)	3.123.339 (57%)	3.487.504 (55%)	1.846.139 (55%)
Media aderenti per anno	1.479.665	1.561.670	1.743.752	
Numero di donne esaminate	2.886.794	3.086.054	3.474.756	1.795.708
Numero di donne richiamate per approfondimenti (% su donne esaminate)	161.983 (5,6%)	180.296 (5,8%)	204.644 (5,9%)	111.123 (6%)
Numero di biopsie benigne	1.601	1.724	1.936	1.027
Numero di carcinomi diagnosticati allo screening	13.034	14.537	16.358	8.257
Numero di carcinomi duttali in situ diagnosticati allo screening	1.573	1.937	2.107	1.061
Numero di carcinomi invasivi ≤ 10 mm diagnosticati allo screening	3.927	4.281	4.877	2.596

L'adesione supera il livello del 50% con gradiente nord-sud (da notare che un ulteriore 20% effettua la mammografia fuori dal programma di screening). Il 6% circa delle donne esaminate sono richiamate per ulteriori approfondimenti. Il 7.4% di quelle richiamate ha una diagnosi di carcinoma.

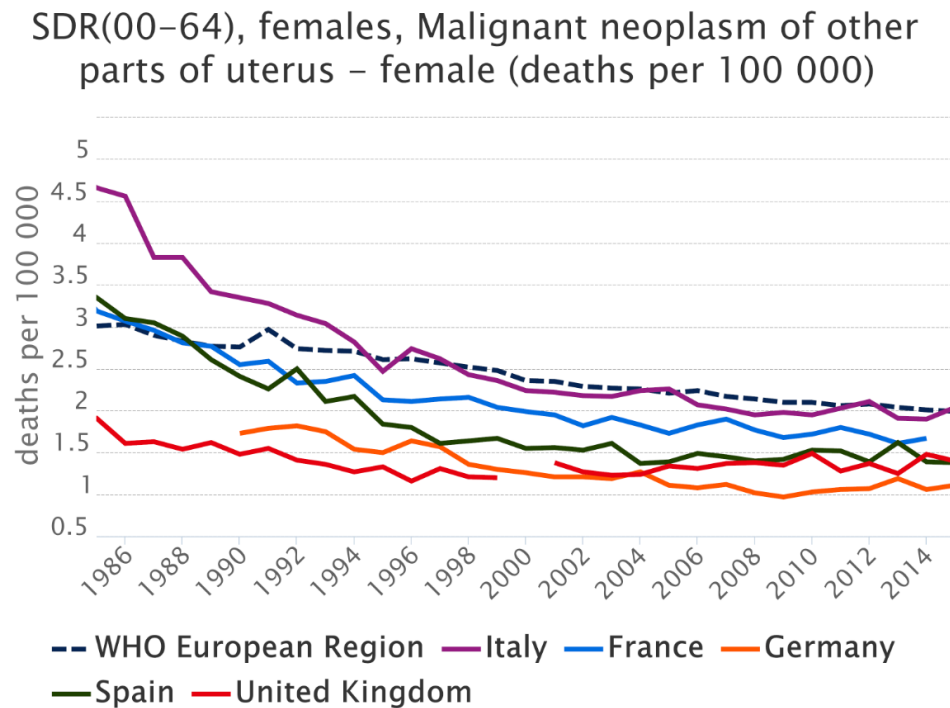
# CARCINOMA CERVICE UTERINA: EPIDEMIOLOGIA

- Il carcinoma della cervice uterina è la terza neoplasia più diagnosticata nelle donne (5%)
- Si stima che nel 2018, in Italia, abbia colpito oltre 8.000 donne
- Il trend di incidenza mostra una drastica diminuzione passando da 14 per 100.000 donne nel 1980 a 6 e 4 per 100.000 rispettivamente nel 2002 e nel 2012
- Complessivamente, emerge che 1 donna su 51 in Italia si ammala di tumore al seno nel corso della sua vita



# CARCINOMA CERVICE UTERINA: EPIDEMIOLOGIA

Dagli anni Novanta si osserva nei paesi occidentali una continua tendenza alla diminuzione della mortalità per carcinoma cervicale per effetto dello screening e dei vaccini anti-HPV disponibili. La sopravvivenza a 5 anni stimata al 77%.



# CARCINOMA CERVICE UTERINA: CARATTERISTICHE

- Carcinoma squamoso: 80% dei tumori, eziologia **strettamente associata ad infezione con alcuni sierotipi di papilloma virus (HPV)** che si trasmette per via sessuale, in diminuzione negli ultimi anni, prevenibile attraverso screening con Pap-test
- Adenocarcinoma: 15% dei tumori, medesima eziologia ma in aumento negli ultimi anni, non prevenibile attraverso lo screening classico attraverso Pap-test
- Cervical intraepithelial neoplasia (CIN 1, 2, 3 in ordine crescente di gravità) – displasia a livello dell'epitelio della cervice uterina – è la condizione pre-cancerosa che viene frequentemente riscontrata attraverso lo screening.
- Senza trattamento un terzo dei CIN può diventare cancro.

# CARCINOMA CERVICE UTERINA : PROGRAMMA

- I programmi di screening prevedono l'invito attivo della donna alla scadenza dei periodi stabiliti.
- A seconda delle modalità previste dal programma locale, la donna riceve una lettera di invito dalla Asl di appartenenza per concordare le modalità e la data di esecuzione dell'esame.
- I test impiegati nello screening per il tumore del collo dell'utero sono il **Pap-test** (sensibilità 51%; specificità 98%), offerto ogni 3 anni alle donne di età compresa tra i 25 e i 30 anni e il test per Papilloma virus (**HPV-DNA test**) offerto ogni 5 anni alle donne tra i 30 e i 64 anni
- Test HPV positivo, la donna dovrà sottoporsi a un Pap-test perché seleziona le donne che hanno modificazioni cellulari.





# CARCINOMA CERVICE UTERINA : TEST SECONDO LIVELLO

L'invio al secondo livello di screening è raccomandato per le alterazioni citologiche con accettabile valore predittivo positivo per istologia Cin2 o più severa:

- Si raccomanda l'invio in colposcopia in caso di citologia HSIL (Lesioni squamose intraepiteliali di alto grado) o più grave e di citologia ASC-H (Cellule squamose atipiche con sospetto alto grado)
- Per le donne con citologia ASC-US (Cellule squamose atipiche indeterminate) o LSIL (Lesioni di basso grado delle cellule squamose) si raccomanda invio diretto in colposcopia o ripetizione della citologia a sei mesi.

Alla colposcopia può far seguito una **biopsia**, cioè un prelievo di una piccola porzione di tessuto anomalo da sottoporre a un'analisi che confermi definitivamente le caratteristiche esatte della sospetta lesione.

Soltanto al completamento di questo percorso si ottiene la conferma della diagnosi e si dà il via all'iter terapeutico (chirurgico, adiuvante, radio-chemio).

# CARCINOMA CERVICE UTERINA: DATI SCREENING IN ITALIA

	2009-2011	2012-2014	2015-2017
Numero di donne invitate	4.523.802	4.329.572	5.150.712
Percentuale adesione	41,5%	40,5%	40,6%
Proporzione di donne inviate in colposcopia per qualsiasi causa (% su adesione)	2,6%	2,6%	3,0%
Lesioni con istologia CIN2+ individuate (% su adesione)	0.28%	0.33%	0.25%

# VALUTARE L'EFFICACIA DI UN PROGRAMMA DI SCREENING

Deve valutare l'impatto dello screening sulla storia naturale della malattia e per le malattie oncologiche può richiedere un follow-up particolarmente lungo per valutare l'esito primario (i.e. la **mortalità**). Di conseguenza si utilizzano esiti intermedi come ad esempio la **sopravvivenza** del soggetto confrontando due gruppi (soggetti sottoposti a screening vs. soggetti non sottoposti a screening).

!

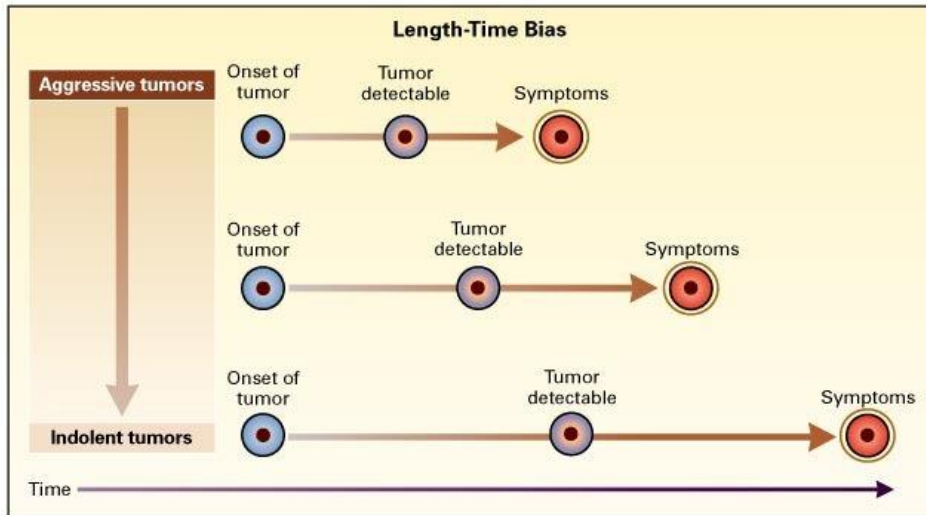
**Mortalità:** numero di soggetti morti in una popolazione in un dato periodo di osservazione

VS.

**Sopravvivenza:** numero di anni in cui il soggetto resta vivo a partire dal momento della diagnosi fino alla morte e/o alla fine del periodo di osservazione

# VALUTARE L'EFFICACIA DI UN PROGRAMMA DI SCREENING: LENGTH BIAS

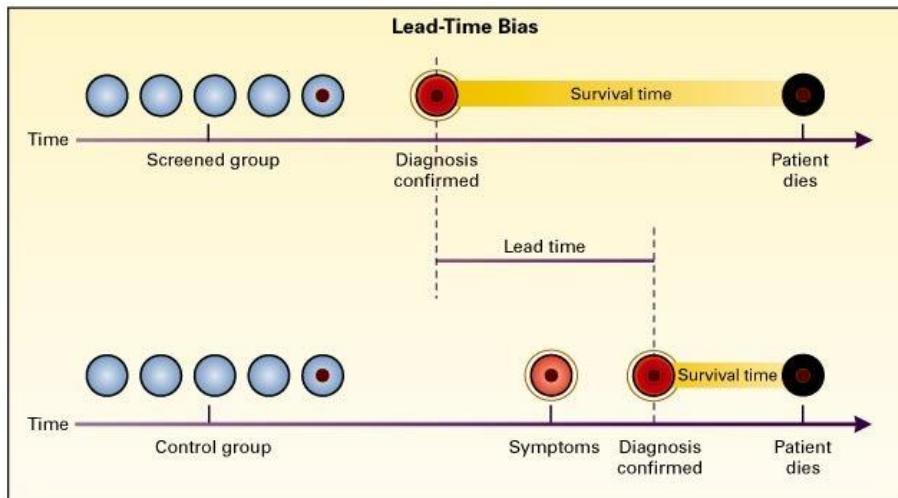
L'uso della sopravvivenza come misura di efficacia può portare ad una serie di bias



Lo screening ha maggiore probabilità di identificare i soggetti che hanno una fase pre-clinica più lunga, rispetto ai soggetti nei quali la malattia progredisce più rapidamente. Inoltre, i soggetti con una lunga fase pre-clinica hanno generalmente una prognosi migliore. *Pertanto, il bias potenziale è quello di una sovrastima dell'effetto benefico dello screening.*

# VALUTARE L'EFFICACIA DI UN PROGRAMMA DI SCREENING: LEAD-TIME BIAS

L'uso della sopravvivenza come misura di efficacia può portare ad una serie di bias

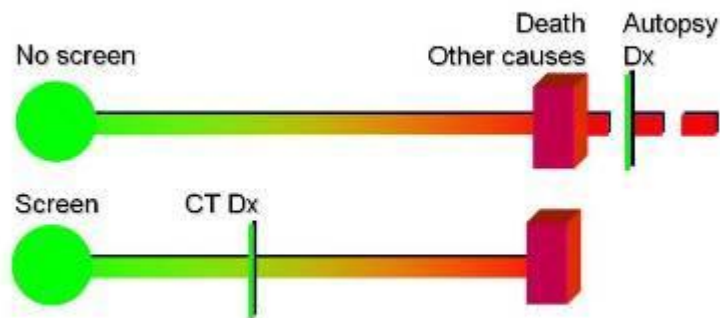


L'obiettivo dello screening è l'identificazione più precoce possibile della malattia in fase pre-clinica (ovvero asintomatica). Questo significa che la sopravvivenza apparirà più lunga nel gruppo di screening rispetto ai controlli anche a parità di pazienti morti nel gruppo di screening e nei controlli (ossia in assenza di un trattamento conseguente alla diagnosi). *Pertanto, il bias potenziale è quello di una sovrastima dell'effetto benefico dello screening.*

# VALUTARE L'EFFICACIA DI UN PROGRAMMA DI SCREENING: OVERDIAGNOSIS

L'uso della sopravvivenza come misura di efficacia può portare ad una serie di bias

## Overdiagnosis Bias (Pseudodisease)



Screening detects cancer (pseudodisease) that would remain subclinical before death from other causes.

Lo screening identifica delle lesione precancerosa che NON hanno il potenziale di progredire a malattia conclamata e che non aumentano la mortalità nei soggetti identificati rispetto alla popolazione generale. *Pertanto, il bias potenziale è quello di una sovrastima dell'effetto benefico dello screening.*

# IL FUTURO DEGLI SCREENING

- Estensione a tutto il territorio nazionale dei programmi in corso e raggiungimento di copertura adeguata per favorire l'efficacia del programma
- Possibile introduzione di nuovi screening oncologici (Prostata, polmone, stomaco, etc.)
- Nuovi test genici disponibili con caratteristiche e aspetti etici differenti dagli attuali e conseguente possibilità di individuare specifici genotipi ad alto rischio
- Valutazioni di sostenibilità economica degli screening di massa





obrigado

Dank U

Merci

mahalo

Köszi

спасибо

Grazie

Thank  
you

mauruuru

Takk

Gracias

Dziękuję

Děkuju

danke

Kiitos