

***Attualità e Prospettive
della Prevenzione
nel Lazio e nella ASL di Rieti***

Rieti
12 giugno 2018

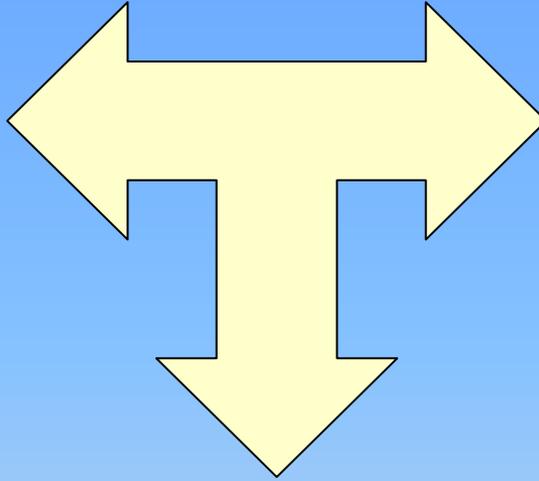
***L'Overdiagnosis:
prezzo inevitabile da pagare allo
sviluppo della medicina predittiva***

Stefano Necozone

**Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze
della Vita e dell'Ambiente**

Università degli Studi dell'Aquila

Overdiagnosis



**Medicina
predittiva**

**Normalità
Diagnosi
Salute
Malattia**

Overdiagnosis

si verifica quando in soggetti asintomatici viene diagnosticata una malattia che non sarà mai sintomatica, né causa di mortalità precoce.

una *“moderna epidemia”*

Hoffman JR, Cooper RJ.
Overdiagnosis of disease: a
modern epidemic.
Arch Intern Med 2012;172:1123-4

Overdiagnosis

include tutte quelle situazioni che contribuiscono a **etichettare come malate le persone sane**, con problemi lievi e/o a basso rischio

eccesso di medicalizzazione

invenzione di nuove entità patologiche (*disease mongering*)

interventi terapeutici non necessari (*overtreatment*)

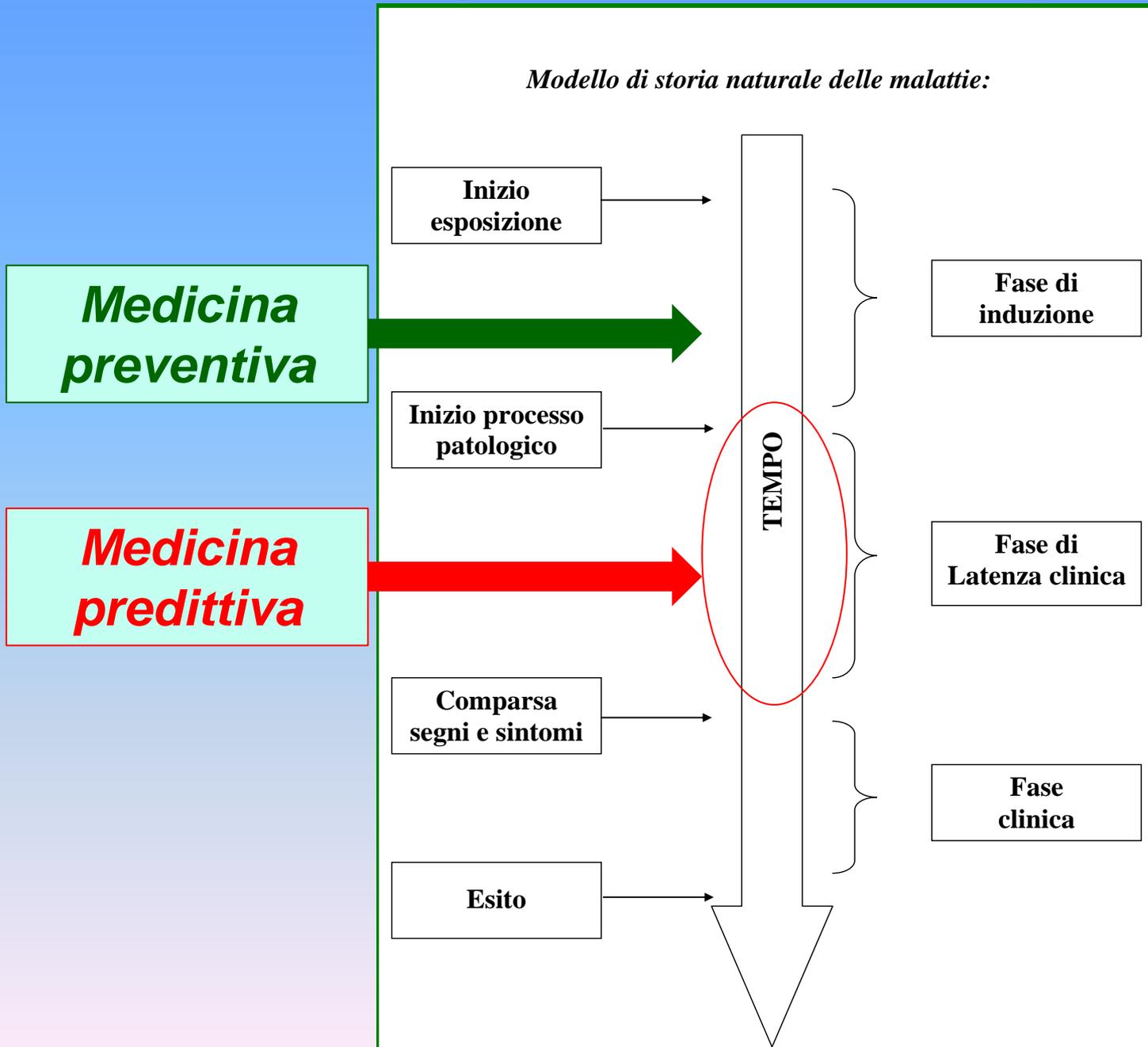
modifica delle soglie diagnostiche delle malattie

Patologie per le quali è stata documentata *overdiagnosis*

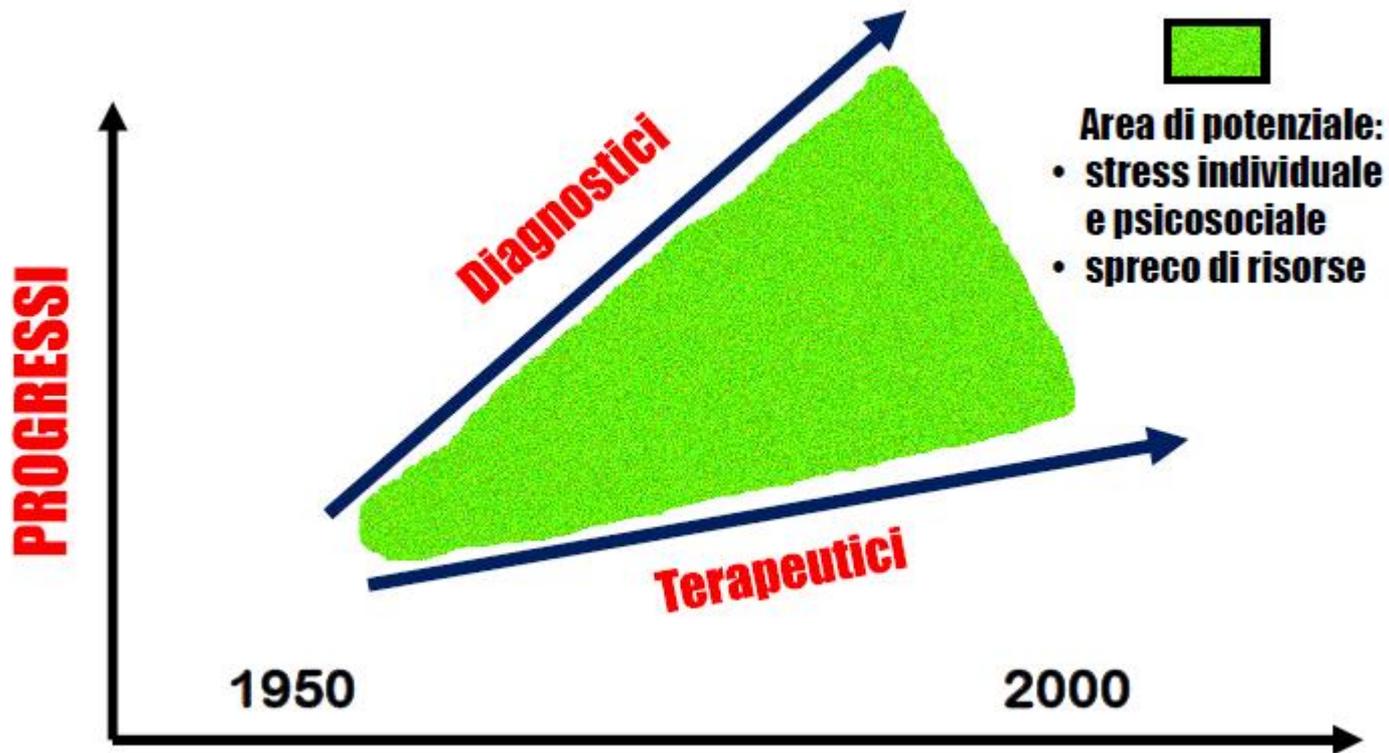
Asma	Il 30% dei “pazienti” etichettati come asmatici potrebbero non essere affetti dalla malattia e il 66% potrebbero non necessitare di alcuna terapia.
Carcinoma mammario	Sino a un terzo dei tumori identificati dallo screening potrebbero essere sovradiagnosticati.
Carcinoma tiroideo	La maggior parte dei casi che contribuiscono all’aumento dell’incidenza potrebbero essere sovradiagnosticati.
Carcinoma polmonare	Almeno il 25% dei tumori identificati dallo screening potrebbero essere sovradiagnosticati.
Carcinoma prostatico	Un tumore identificato con l’antigene prostatico specifico (PSA) ha un rischio del 60% almeno di essere sovradiagnosticato.
Diabete gestazionale	L’espansione della definizione classifica come malata almeno una donna gravida su cinque.
Embolia polmonare	L’aumentata sensibilità dei test diagnostici identifica emboli sempre più piccoli che potrebbero non richiedere terapia anticoagulante.
Insufficienza renale cronica	Una controversa definizione classifica un soggetto su 10 come malato; notevoli preoccupazioni rispetto all’ <i>overdiagnosis</i> di molti anziani.
Ipercolesterolemia	Sino all’80% dei soggetti con colesterolo quasi normale in trattamento permanente con statine potrebbero essere sovradiagnosticati.
Osteoporosi	L’espansione della definizione di malattia si traduce nel fatto che molte donne a basso rischio trattate farmacologicamente hanno rischi superiori ai benefici.

Medicina preventiva vs Medicina predittiva

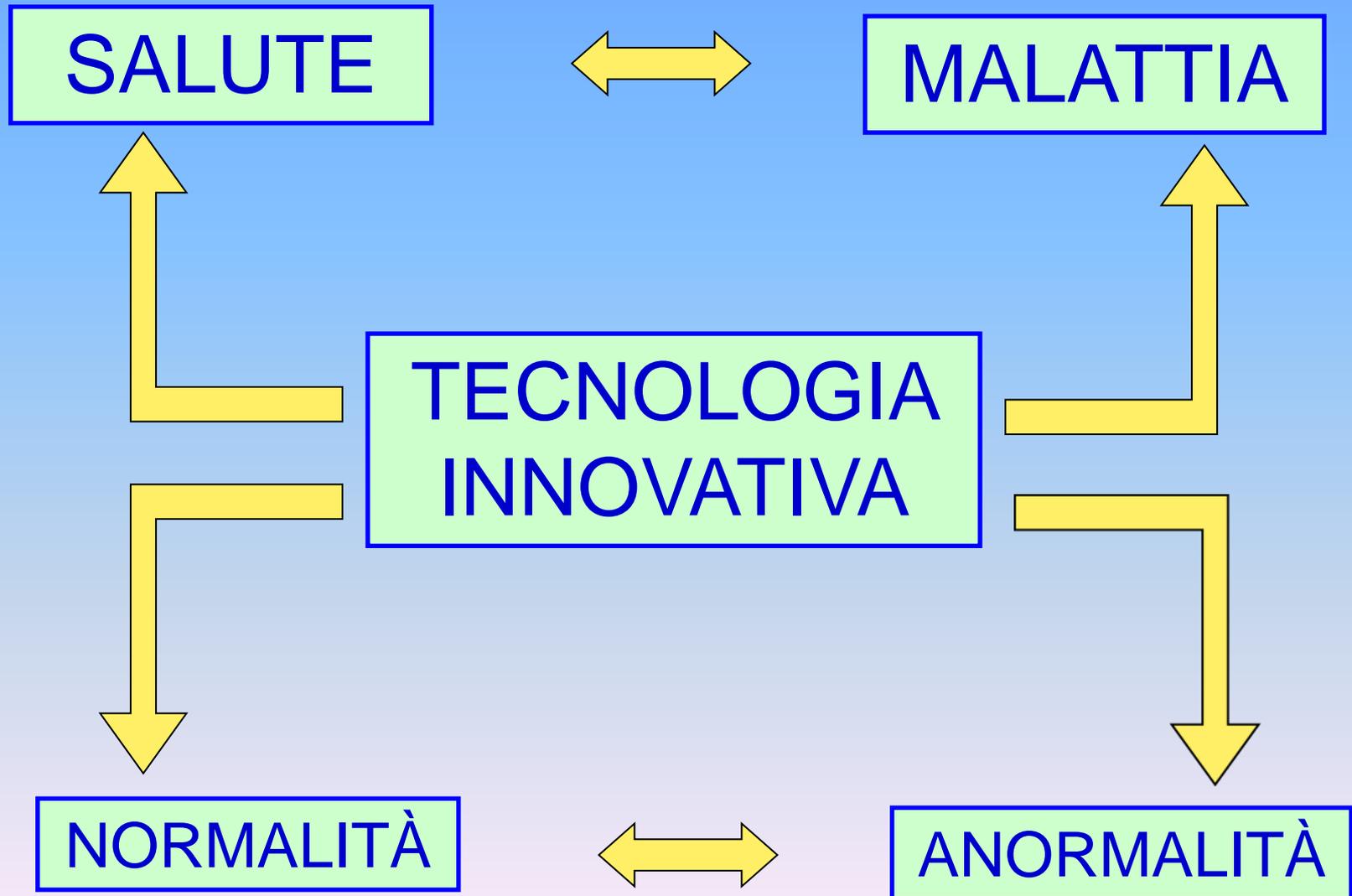
Modello di storia naturale delle malattie:



Alle radici dell'*overdiagnosis*: progressi diagnostici vs terapeutici



Alle radici dell'*overdiagnosis*: un tema complesso...



Fattori contribuiscono al fenomeno della *overdiagnosis*:

- l'evoluzione delle tecnologie diagnostiche che identificano anomalie anche minime;
 - la continua espansione delle definizioni di malattia;
 - la definizione di nuove entità patologiche;
 - l'orientamento dell'autorità giudiziaria a condannare l'*underdiagnosis* ma non l'*overdiagnosis*;
 - i sistemi sanitari che incentivano la medicalizzazione;
 - gli interessi dell'industria;
 - la percezione socio-culturale che *more is better* e che la diagnosi precoce è scevra di rischi.

Tra overdiagnosis e medicina predittiva...

- 1. Ampliamento dei criteri diagnostici delle malattie**
- 2. Screening (in soggetti asintomatici)**
- 3. Aumentata sensibilità dei test diagnostici**
- 4. Ricerca della salute «diagnosticamente definita»**
- 5. Diagnosi precoce senza terapia efficace**
- 6. *Overdiagnosis* incidentale**

1. Ampliamento dei criteri diagnostici...



Alvan R. Feinstein
(1925 - 2001)

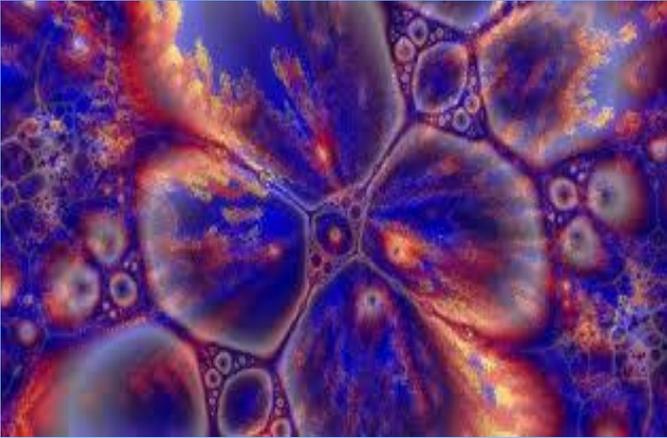
Il fenomeno di
“Will Rogers”



Will Rogers
(1879-1935)

«Durante la grande Depressione, quando si era verificata una massiccia migrazione di persone dal Nebraska alla California, venne osservato un aumento del quoziente intellettuale di entrambi gli Stati. Si era verificato che i più stupidi del Nebraska erano emigrati in California, ma erano più intelligenti dei californiani»

Il fenomeno di “Will Rogers”



In medicina succede lo stesso fenomeno quando vengono adottate tecnologie diagnostiche più sofisticate

I pazienti più gravi del primo stadio vengono assegnati allo stadio successivo:

- + in tal modo aumenta l'aspettativa media di vita di pazienti classificati al primo stadio (i pazienti più gravi sono stati assegnati al secondo);**
- + ma anche quella dei pazienti classificati al secondo stadio (nel loro gruppo ora sono stati inseriti pazienti meno gravi, in precedenza assegnati al primo stadio).**

Il fenomeno del «*disease mongering*»

E' possibile «creare» una malattia:

- agendo sui parametri che stabiliscono il confine tra normalità e malattia (ipercolesterolemia, diabete, ipertensione);
- etichettando come “patologie” condizioni e atteggiamenti che connotano:
 - ✓ tratti di personalità (ansia, timidezza, noia),
 - ✓ particolari fasi della vita (menopausa, vecchiaia)
 - ✓ semplici caratteristiche fisiche (calvizie, cellulite).

In quest'ottica si inserisce il fenomeno del “*disease mongering*”, letteralmente “commercializzazione di malattie”, la frontiera del marketing farmaceutico nell'era contemporanea.

2. Gli Screening (in soggetti asintomatici)

Gli screening oncologici possono identificare lesioni non evolutive che non diventeranno mai sintomatiche né saranno causa di mortalità precoce.

Studi autoptici rilevano nella popolazione generale un'elevata prevalenza di neoplasie subcliniche (mammella, prostata, tiroide) che accompagnano il paziente sino alla morte in maniera assolutamente silente.

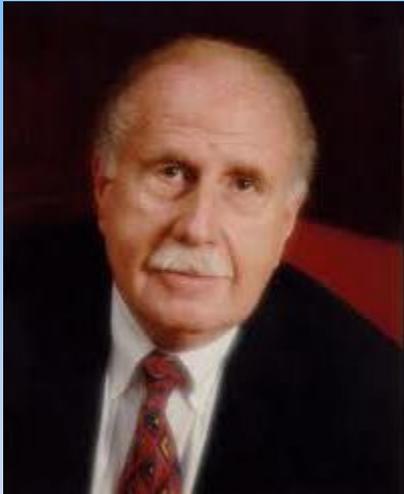
Screening cardiologici in soggetti asintomatici e/o a basso rischio possono determinare una *overdiagnosis* di aterosclerosi coronarica con conseguente *overtreatment*.

La prostata ...

The New York Times

The Great Prostate Mistake

By RICHARD J. ABLIN
Published: March 9, 2010



«I never dreamed that my discovery four decades ago would lead to such a profit-driven public health disaster. The medical community must confront reality and stop the inappropriate use of P.S.A. screening. Doing so would save billions of dollars and rescue millions of men from unnecessary, debilitating treatments... »

Richard J. Ablin is a research professor of immunobiology and pathology at the University of Arizona College of Medicine and the president of the Robert Benjamin Ablin Foundation for Cancer Research.

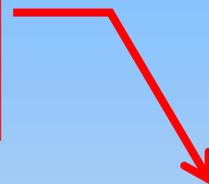


The New York Times

The Great Prostate Mistake

By RICHARD J. ABLIN
Published: March 9, 2010

«The European study showed a small decline in death rates, but also found that 48 men would need to be treated to save one life. That's 47 men who, in all likelihood, can no longer function sexually or stay out of the bathroom for long».

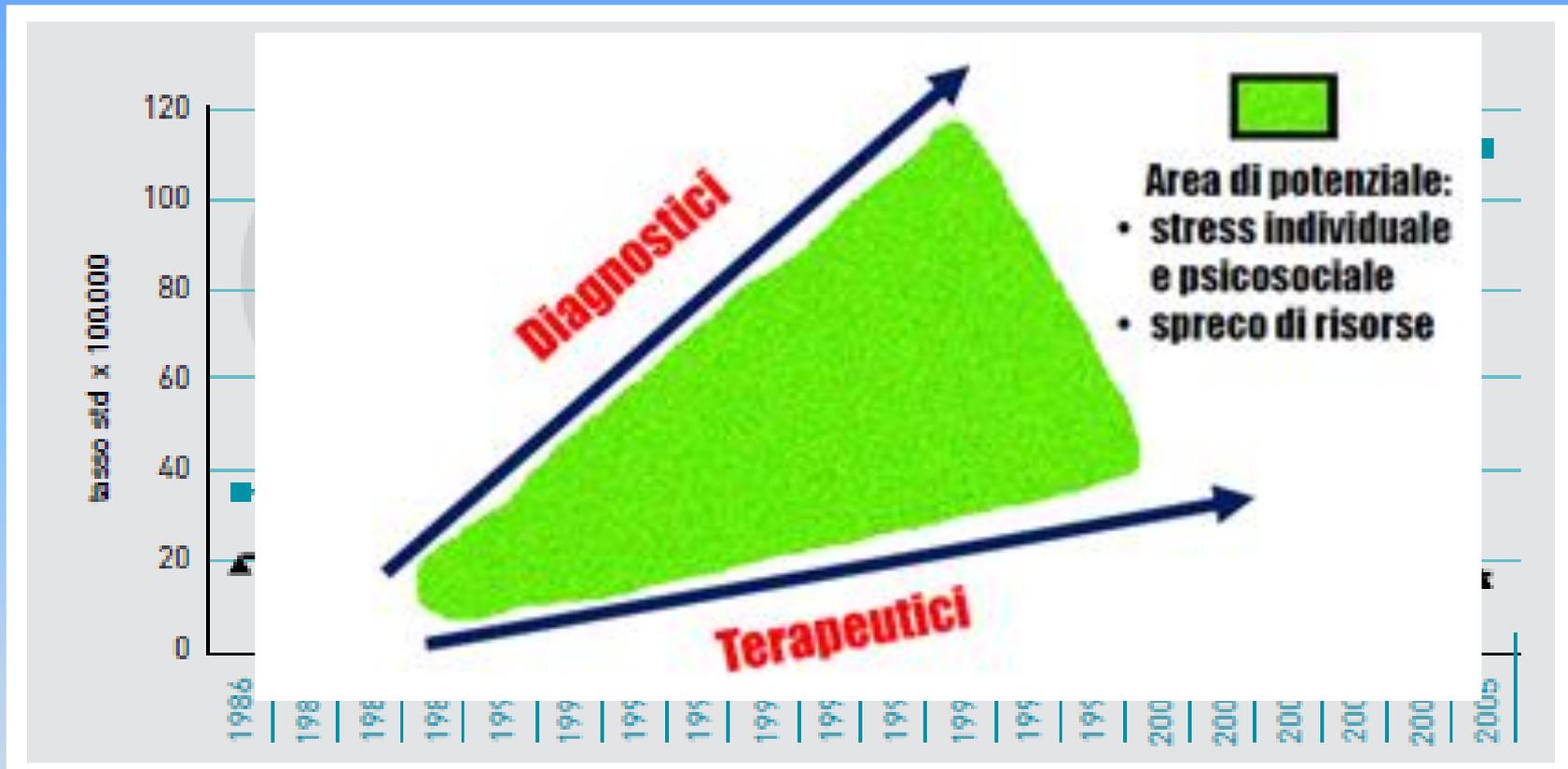


NNT
Number Need to
Treat

In ogni caso risulta che per riuscire a salvare una vita si devono sottoporre allo screening 1.400 persone e trattarne 48. Vuol dire che si fanno dei danni a 47 persone - che possono restare impotenti o avere incontinenza urinaria - per guarirne una.

Giuseppe Remuzzi, Scienza in rete, 2010

Incidenza e Mortalità del Tumore della Prostata



- I-APC: 1986-1991: 3,7* (2; 5,4)
1991-1994: 10,3* (4,1; 16,8)
1994-2003: 6,6* (6,1; 7,1)
2003-2005: 3,8* (0,2; 7,5)
- ▲ M-APC: 1986-2005: -1* (-1,4; -0,6)

APC = Annual Percent Change
(Variazione percentuale media annua).

La tiroide ...

Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis

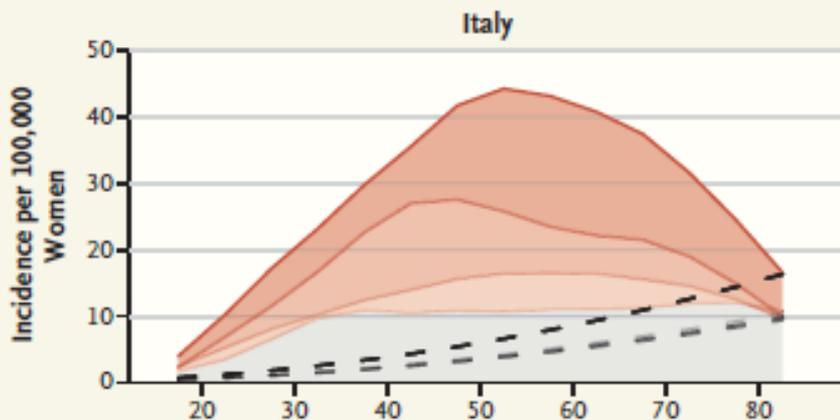
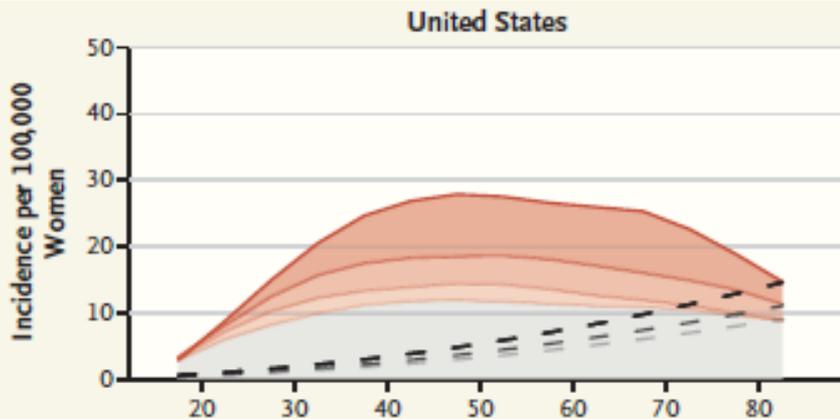
Salvatore Vaccarella, Ph.D., Silvia Franceschi, M.D., Freddie Bray, Ph.D., Christopher P. Wild, Ph.D., Martyn Plummer, Ph.D., and Luigino Dal Maso, Ph.D.

N ENGL J MED 375;7 NEJM.ORG AUGUST 18, 2016

The introduction of new diagnostic techniques (ultrasonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging), combined with increased medical surveillance and access to health care services, can lead to massive increases in detection of small papillary lesions caused by the



Studies comparing thyroid-cancer incidence during different periods and across countries can help in estimating overdiagnosis — that is, diagnosis of thyroid tumors that would not, if left alone, result in symptoms or death. Here, we provide a mea-



Observed

Expected

		2003–2007
		1998–2002
		1993–1997
		1988–1992

CI51-X). The expected rates were based on the observation that before the introduction of ultrasonography and other novel diagnostic techniques, thyroid-cancer incidence increased exponentially with age in all countries with available long-term data, in keeping with the multistage model of carcinogenesis described by Armitage and Doll (rate proportional to age^k , where the exponent k is to be estimated from incidence data). For each 5-year period, the expected

We hypothesized that the progressive departure of the observed rates from the multistage model was attributable to the increased detection of asymptomatic, nonlethal disease — that is, overdiagnosis.

La mammella ...

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness

H. Gilbert Welch, M.D., M.P.H., Philip C. Prorok, Ph.D., A. James O'Malley, Ph.D.,
and Barnett S. Kramer, M.D., M.P.H.

N ENGL J MED 375;15 NEJM.ORG OCTOBER 13, 2016



**Are Small Breast Cancers Good because They Are Small
or Small because They Are Good?**

N ENGL J MED 376;23 NEJM.ORG JUNE 8, 2017

Buono perché è piccolo o piccolo perché è buono?

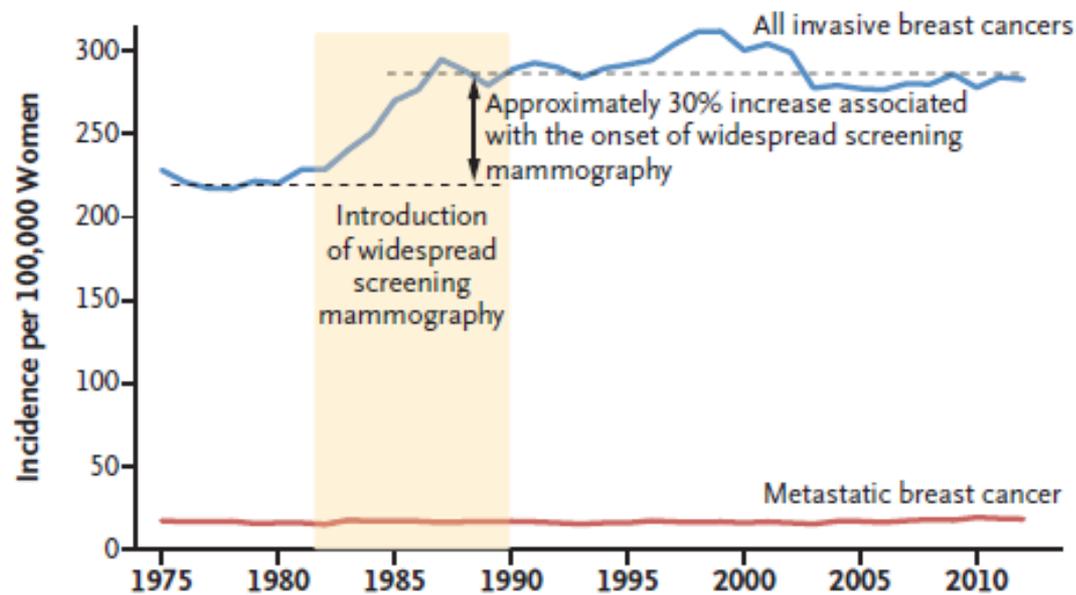
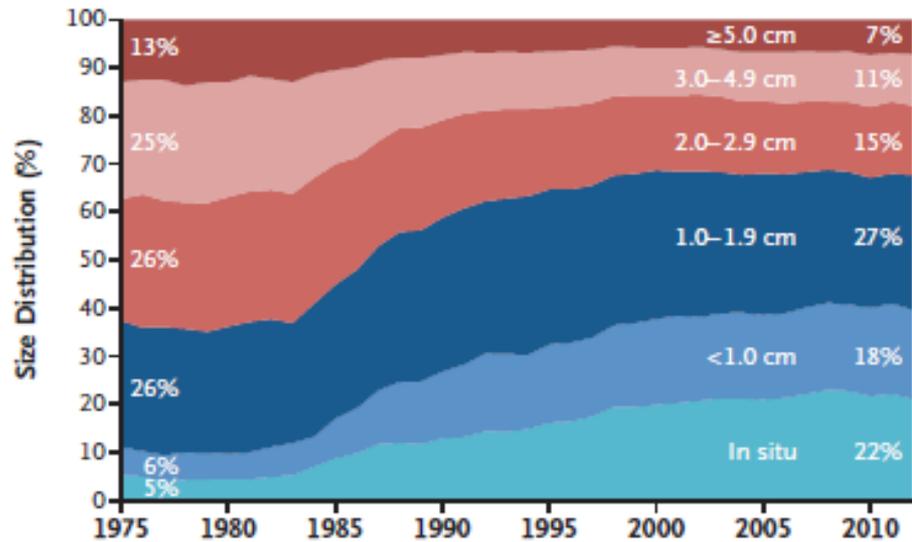


Figure 1. Temporal Relationship between the Introduction of Screening Mammography and Increased Incidence of Invasive Breast Cancer.

Shown are the incidences of overall invasive breast cancer and metastatic breast cancer among women 40 years of age or older at nine sites of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program, during the period from 1975 through 2012. The use of screening mammography was rare before 1980 (as evidenced by the rarity of ductal carcinoma in situ — an abnormality that is nearly always detected by mammography rather than by breast self-examination, physical examination, or the development of symptoms), yet its use had disseminated to over half of women 40 years of age or older by 1990 (as determined by responses to a National Health Interview Survey question in which women were asked if they had had a mammogram in either 1988 or 1989³).

A Tumor Size Distribution



B Size-Specific Incidence

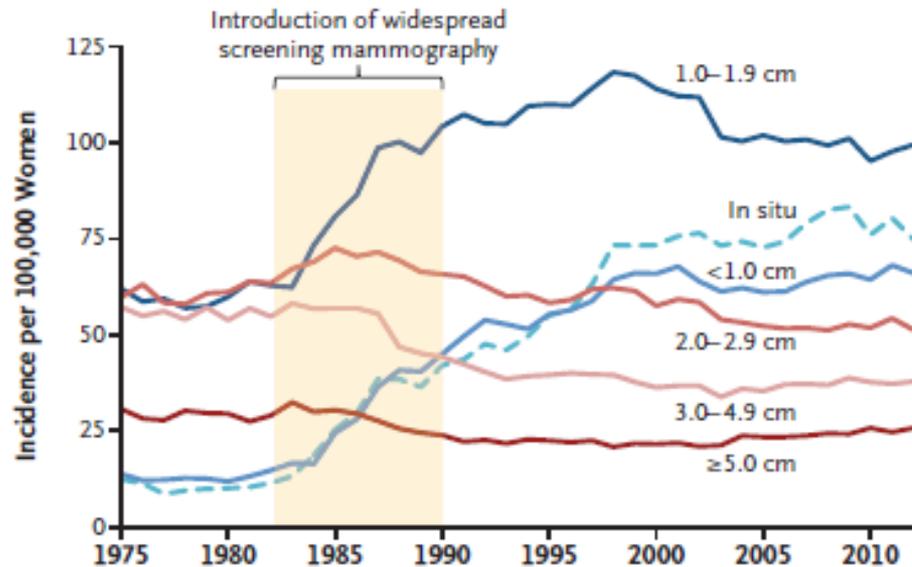


Figure 2. Breast-Cancer Tumor-Size Distribution and Size-Specific Incidence among Women 40 Years of Age or Older in the United States, 1975–2012.

Panel A shows the shift in the size distribution of breast tumors over time. The percentages along the left side of the panel represent the size distribution during the period from 1975 through 1979 (before the widespread use of mammography screening) and those along the right side represent the period from 2008 through 2012. Larger tumors are shown in shades of red, and smaller tumors in shades of blue. Percentages may not sum to 100 because of rounding. Panel B shows the size-specific incidence of breast cancer per 100,000 women.

Table 1. Change in Size-Specific Incidence of Breast Cancer among Women 40 Years of Age or Older after the Introduction of Screening Mammography.*

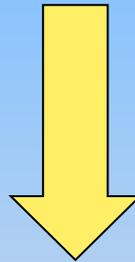
Tumor Size	Size-Specific Incidence per 100,000 Women†		
	1975–1979	2008–2012	Change
Large tumors			
≥5.0 cm	29	25	-4
3.0 to 4.9 cm	56	38	-18
2.0 to 2.9 cm	60	52	-8
Total (95% CI)	145 (144 to 147)	115 (114 to 116)	-30 (-28 to -33)
Small tumors			
1.0 to 1.9 cm	59	99	40
<1.0 cm	13	66	53
In situ	10	79	69
Total (95% CI)	82 (81 to 83)	244 (243 to 245)	162 (160 to 164)

* The increase in the incidence of small tumors exceeded the decrease in the incidence of large tumors by 132 per 100,000 women (95% confidence interval [CI], 129 to 135), which suggests overdiagnosis.

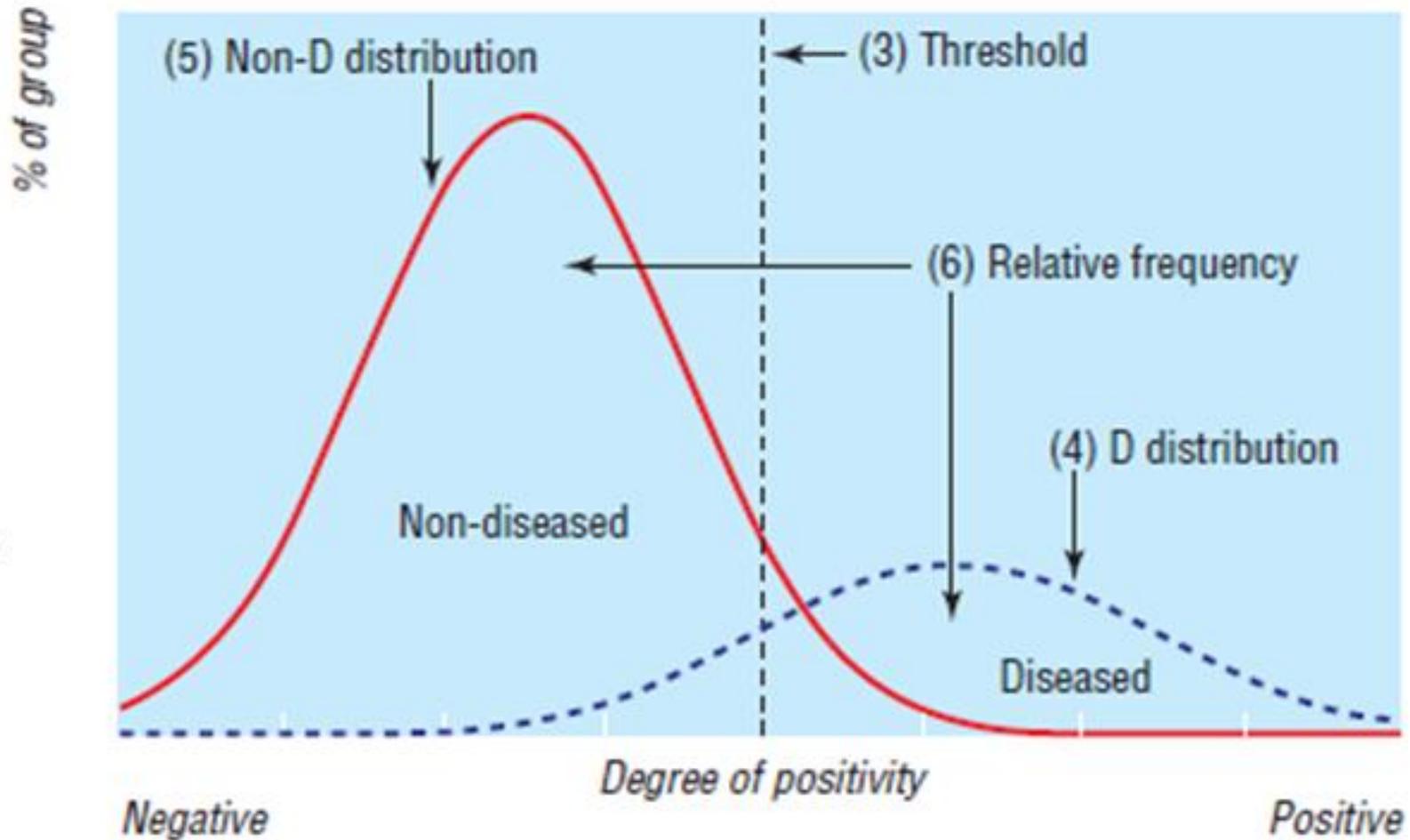
† Tumor-size data were missing for a third of cases during the period from 1975 through 1979 and 5% of cases during the period from 2008 through 2012. Inverse-probability weighting was used to address missing data on tumor size. The data for each woman with a known tumor size were weighted by the reciprocal of the probability that similar women — those with identical values of observed characteristics — had tumors that were of a known size (details of this analysis are provided in Section 2 in the Supplementary Appendix). The period from 1975 through 1979 was the baseline time period, which refers to the period before the advent of widespread screening.

3. Aumentata sensibilità dei test diagnostici

L'aumento della sensibilità dei test diagnostici, in grado di rilevare concentrazioni sieriche sempre più basse o di identificare lesioni sempre più piccole.



da un lato ha portato **la sensibilità** dei test diagnostici (capacità di identificare i veri malati) **a valori prossimi al 100%**, dall'altro ne ha **enormemente diminuito la specificità** (capacità di escludere i soggetti sani).



Se è sempre meno probabile che un test diagnostico risulti falsamente negativo in soggetti malati, il numero di falsi positivi cresce parallelamente all'evoluzione tecnologica.

Di conseguenza vengono diagnosticate patologie sempre più lievi che vengono trattate con gli stessi approcci terapeutici delle forme moderate-severe, contribuendo a sovrastimare l'efficacia dei trattamenti.

4. Ricerca della salute «diagnosticamente definita»

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

SPECIAL ARTICLE

Clarifying Sources of Geographic Differences in Medicare Spending

Stephen Zuckerman, Ph.D., Timothy Waidmann, Ph.D., Robert Berenson, M.D.,
and Jack Hadley, Ph.D.

N ENGL J MED 363;1 NEJM.ORG JULY 1, 2010

Pur partendo da condizioni di salute simili, le persone che si stabiliscono in una zona ad alta intensità di cure cominciano subito a fare più visite e più esami, perché rientra nello stile di attività dei medici e degli ospedali del luogo.

Ed inevitabilmente accumulano rapidamente un numero di diagnosi di nuove malattie – **soprattutto alla prostata, alla tiroide, al cuore e ai vasi** – nettamente superiore rispetto ai concittadini che migrano in zone a bassa medicalizzazione.

La spiegazione del primario Mariani: «La ghiandola viene stimolata in eccesso dallo stress»

Tiroide, boom di malati

Quattro aquilani su dieci colpiti dalla patologia

L'AQUILA. Patologie della tiroide in aumento, a causa dello stress post-sisma. Ben il 40 per cento degli aquilani soffre di problemi alla ghiandola tiroidea. Una tendenza in evidente aumento, secondo i dati diffusi dall'unità di endocrinologia dell'ospedale San Salvatore, che ha registrato un boom di richieste di controllo. Sono 27 i pazienti sottoposti a visita il 17 marzo, in occasione della giornata nazionale della prevenzione della tiroide.

L'incidenza della patologia è destinata a salire nei prossimi mesi, quando gli effetti psicologici del terremoto saranno più marcati.

A spiegare il nesso tra le

prevenzione delle malattie della tiroide.

«Abbiamo riscontrato - ha sottolineato Mariani - un'accresciuta sensibilità da parte dei pazienti. Dai campioni di



MALATTIE DELLA TIROIDE POST-SISMA

dati Asl dell'Aquila

40%
degli aquilani soffre
di ipertiroidismo

4 mila
visite effettuate
nel 2008



27
visite effettuate
in un giorno
dai laboratori
di Endocrinologia
del San Salvatore

aumento delle
patologie alla
tiroide causate
da stress
post-sisma

«Partiamo da un dato: 40 aquilani su cento soffrono problemi di tiroide - afferma - dovuti alla carenza di iodio, tipica delle zone di montagna. Ma negli ultimi mesi abbiamo registrato un picco della malattia, anche se non è possibile quantificarne con precisione l'incidenza, dovuto allo stress che produce un'eccessiva stimolazione della ghiandola, il cosiddetto ipertiroidismo?»

Un test fornito dalla giornata nazionale della prevenzione della tiroide, quando gli ambulatori di Endocrinologia del San Salvatore sono stati letteralmente presi d'assalto.

«Dalle 9 alle 14 - spiega Mariani - abbiamo effettuato 27 visite. L'iniziativa è stata promossa e organizzata dalle principali associazioni di pazienti, con il patrocinio dell'associazione italiana della tiroide (Ait), dell'associazione medici endocrinologi e della Società italiana per la prevenzione per l'Endocrinologia».

5. Diagnosi precoce senza terapia efficace



Ricerca

Alzheimer, l'intelligenza artificiale 'scopre' la malattia 10 anni prima

Studiosi dell'università di Bari hanno messo a punto un algoritmo che potrebbe aiutare a individuare la patologia prima che si manifestino i sintomi

dal nostro corrispondente ENRICO FRANCESCHINI



20 settembre 2017



LONDRA – Uno studio italiano potrebbe rivoluzionare la conoscenza del morbo di Alzheimer e la ricerca di una cura. La dottoressa Marianna La Rocca dell'università di Bari è finita stamane in prima pagina sul Times per una ricerca che dimostra come l'intelligenza artificiale sia in grado di riscontrare la malattia dieci anni prima che si manifestino i sintomi. Tutto merito di un algoritmo capace di individuare le caratteristiche dell'Alzheimer su una risonanza magnetica meglio di quanto possano fare gli esseri umani. Un risultato che arriva in occasione della 24/ima giornata

mondiale Alzheimer che si celebra il 21 settembre.

http://www.repubblica.it/salute/ricerca/2017/09/20/news/alzheimer_l_intelligenza_artificiale_per_scovare_la_malattia_10_anni_prima-176018356/

L'Alzheimer si combatte giocando d'anticipo

Vent'anni di ricerche non hanno dato una cura efficace. Ma gli scienziati hanno capito perché: "abbiamo iniziato la terapia troppo tardi". Così si apre una nuova strada: fermare la demenza ai primi segni. Colpendo le cause, nel cervello

di GIOVANNI SABATO



http://www.repubblica.it/salute/medicina/2017/09/20/news/l_alzheimer_si_combatte_giocando_d_anticipo-175914119/

«Aspettare i sintomi per trattare l'Alzheimer è come aspettare che una persona abbia un infarto prima di curargli l'ipertensione: a quel punto, non è che abbassando la pressione si ripara il cuore,» spiega Giovanni Frisoni, neurologo agli Ospedali universitari di Ginevra e all'Irccs Fatebenefratelli di Brescia.

«Perciò da pochi anni sono iniziate le sperimentazioni su persone senza o con minimi sintomi, ma con importanti accumuli di amiloide, o predisposte ad ammalarsi perché hanno geni che aumentano molto il rischio».

LA RICERCA FARMACEUTICA

«Scarsi risultati nel Parkinson e Alzheimer»: la Pfizer rinuncia

Dopo l'abbandono della ricerca da parte di Merck anche il colosso farmaceutico Usa annuncia addio agli studi sui farmaci contro la demenza: «Gli investimenti profusi non sono stati sufficienti. Meglio indirizzare le risorse altrove»

di Redazione Economia

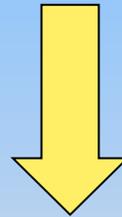
La casa farmaceutica ha comunque assicurato che continuerà ad investire nello sviluppo di medicine anti-dolore e contro le malattie neurologiche. Nell'ultimo decennio, i farmaci sperimentali contro l'Alzheimer hanno ripetutamente fallito nel rallentare la malattia che distrugge la memoria. Alla fine dello scorso anno, un farmaco anticorpo infuso nei corpi dei pazienti, prodotto da Eli Lilly, non ha avuto un effetto significativo sulla malattia. In precedenza, nel 2012, anche un farmaco messo a punto dalla stessa Pfizer, in joint venture con Johnson & Johnson ed Elan Pharmaceuticals, simile al farmaco Lilly, aveva fallito il suo scopo. La speranza è ora appesa a due studi su una pillola simile studiata da Eli Lilly e da AstraZeneca, i cui risultati dovrebbero essere resi noti ad agosto. Gli studi di un altro farmaco di Eisai e Biogen seguiranno l'anno successivo, mentre gli esiti della ricerca su un farmaco sperimentale di Johnson & Johnson e Shionogi sono previsti nel 2023. Si tratta in tutti i casi di farmaci che bloccano l'enzima di conversione beta-amiloide.



6. *Overdiagnosis* incidentale

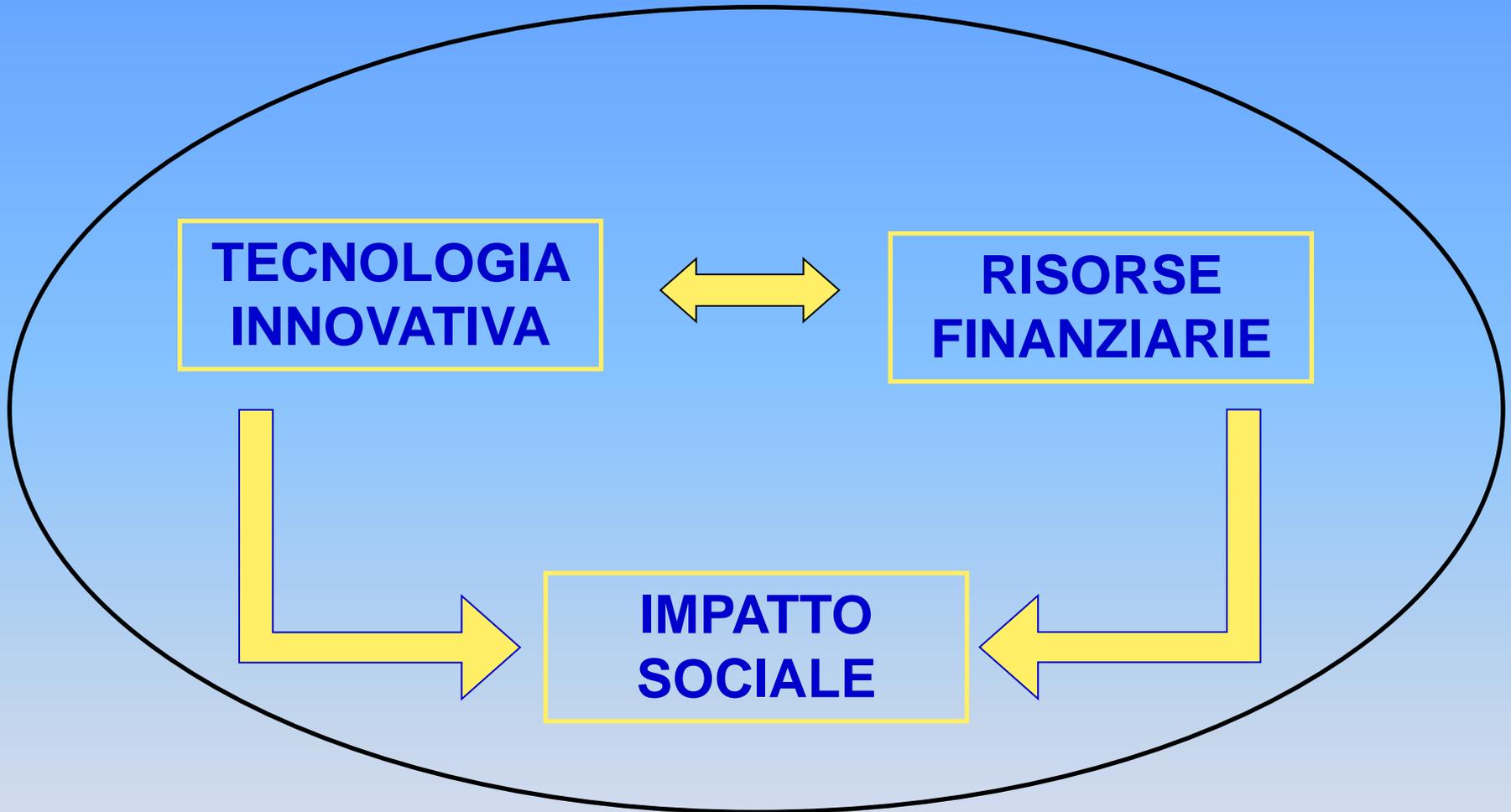
L'uso sempre più diffuso di tecniche di *imaging* identifica **lesioni incidentali** in oltre il 40% dei soggetti sottoposti ai test diagnostici per altre indicazioni.

Gli ***incidentalomi*** sono in genere lesioni benigne e solo raramente si tratta di tumori maligni



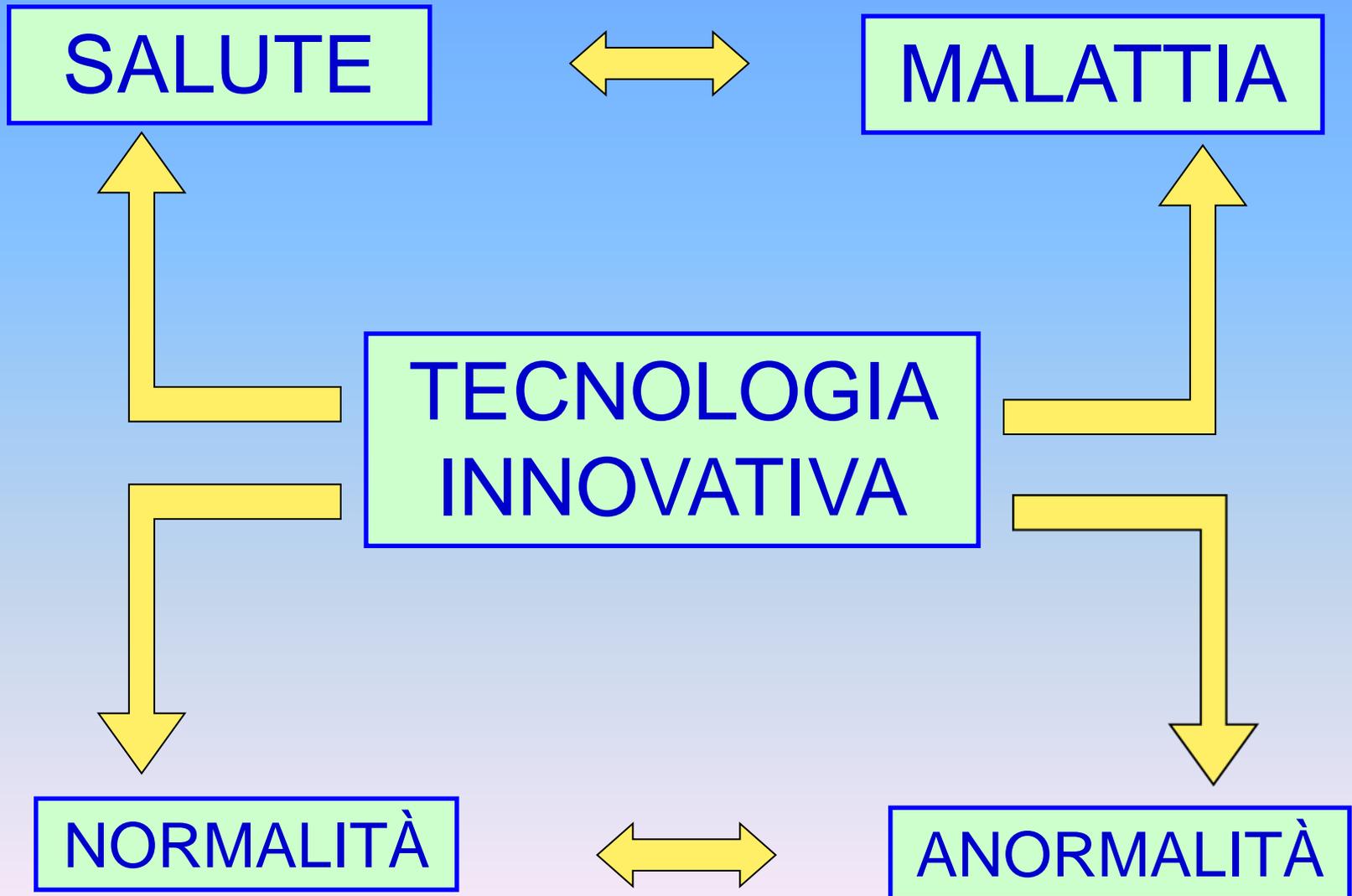
ansia ed effetti collaterali conseguenti a ulteriori test diagnostici e terapie per una *anormalità* che non avrebbe mai causato alcun problema o per la quale una diagnosi precoce non migliora l'esito.

L'Overdiagnosis: un tema complesso ...

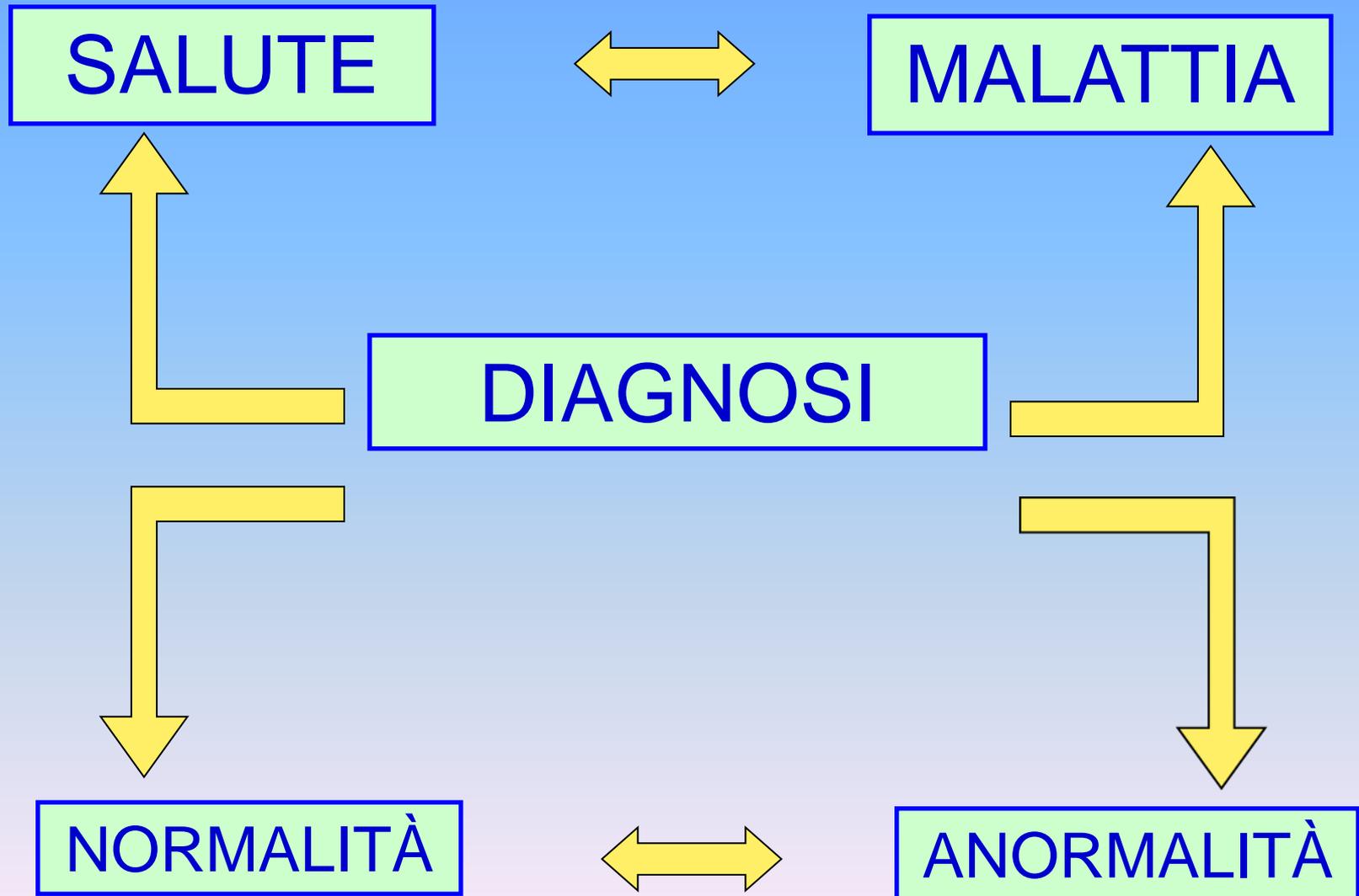


Profonda trasformazione dei processi di cura e dei servizi sanitari, con notevole impatto sia sulla salute sia sui costi.

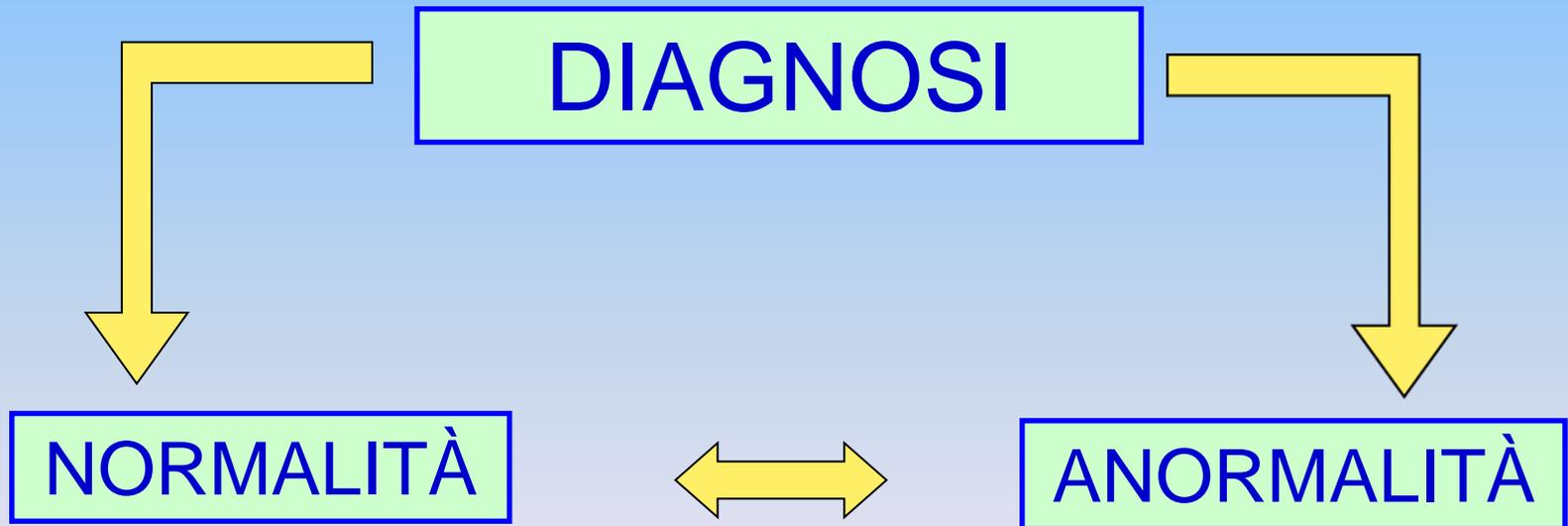
Alle radici dell'*overdiagnosis*: un tema complesso...

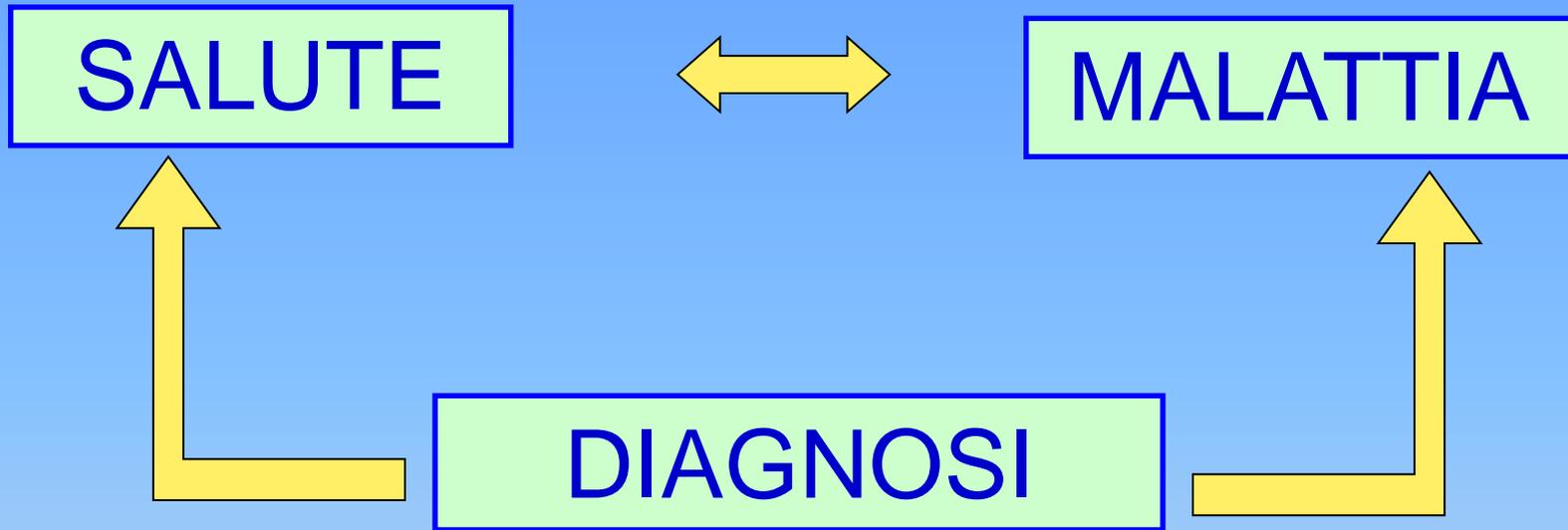


Alle radici dell'*overdiagnosis*: un tema complesso...



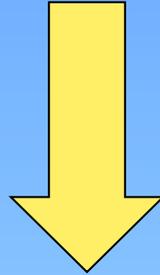
**E' la diagnosi che finisce
per definire il limite tra
normalità/anormalità e,
quindi, tra salute e
malattia**





La diagnosi da *strumento* di mediazione e di conoscenza dei rapporti tra salute e malattia è diventata il *fine* dell'attività medica

**E' la diagnosi che oggi definisce
il limite tra normalità/anormalità
e tra salute/malattia**



**Ciò inverte la relazione tra
normale e patologico**

**«Ridotta a semplice scienza naturale la
medicina rivela il suo limite: ad essa
sfugge proprio il significato dei concetti
di normalità e patologia, di salute e
malattia».**

DimENTICANDO la lezione di Georges Canguilhem:

All'origine della medicina
«sta l'esperienza del malato, l'ostacolo
che la malattia oppone alla sua
normale esistenza; è dunque il
patologico a rischiarare il normale. La
medicina clinica ha preceduto la
fisiologia: **in materia biologica è il
pathos che condiziona il logos**,
perché lo chiama in causa. E'
l'anormale a suscitare l'interesse
teorico per il normale»



Georges Canguilhem
(1904-1995)
Le normal et le pathologique,
Paris, 1966
Trd.it. *Il normale e il
patologico*, Torno, 1998

Vera e falsa prevenzione: medicina preventiva vs medicina predittiva

“L’aggettivazione che scolasticamente distingue la prevenzione primaria da quella secondaria può essere mistificante scientificamente e politicamente.

Mi sembra più corretto riservare il nome di **medicina preventiva alla prevenzione primaria** e chiamare la **secondaria per quello che è: medicina predittiva.**

Significativamente è questa seconda che ha assorbito la maggior parte degli sforzi – finanziari e ...pubblicitari – dedicati alla prima”



G. Maccacaro
1924-1977