

## EDITORIALE

La Radiologia Medica - Radiol Med 108: 299-309, 2004  
Edizioni Minerva Medica - Torino

### Considerazioni etiche, deontologiche, sociali ed economiche sugli screening con TC spirale. Parte I: aspetti generali

*Ethical, deontologic, social and economic reflections on screening with helical CT. Part I: general aspects*

Orlando CATALANO - Alfredo SIANI - Oscar TAMBURRINI\*

#### Introduzione

Ogni diritto dell'uomo nasce da una matrice prioritaria, il diritto cioè alla vita ed alla salute: la salute è più un valore che un fatto! E le concezioni della salute sono influenzate dai mutamenti storico-culturali che scuotono la società, così che oggi l'uomo si aspetta che le sue esigenze siano soddisfatte non tanto da valori morali o religiosi quanto da valori tecnologici! La (legittima) aspirazione di sempre dell'uomo della strada, quella di entrare in una macchina che lo studi dalla testa ai piedi e che stabilisca con certezza dove, come e quanto egli sia malato, ha incontrato un potente, seppur incolpevole, alleato nella TC. Tutto è cominciato con un articolo del Wall Street Journal [1], che ha avuto enorme risonanza. Pubblicità su TV, radio, quotidiani, riviste, Internet, testimonianze di celebrità, ad altri meccanismi analoghi hanno fatto leva sulle paure della gente, spingendola verso lo screening TC, metodica rapida, indolore ed altamente accurata, «prima che sia troppo tardi» [2-5]. Dalla fine degli anni '90 gli americani hanno potuto rivolgersi direttamente a centri diagnostici, senza l'indicazione o la prescrizione del curante [6]. Sono nate catene di centri TC autonomi, spesso situati all'interno di grandi magazzini, supermercati od altri luoghi di aggregazione, che offrono indagini di screening. Cinquantenni in cerca di rassicurazioni vi si rivolgono senza indugio, mentre marito e moglie scelgono di regalarsi vicendevolmente una «CT scan» in luogo dei soliti doni natalizi. I centri di screening TC, dai nomi ammiccanti tipo «living longer», si basano sull'effetto di massiccia pubblicità, ma anche sul passaparola tra i clienti; quasi tutti comprendono un incontro preliminare in cui si sottolineano, grazie anche a filmati, scopi, efficacia e convenienza dello screening, minimizzando costi, limitazioni intrinseche (es.: mancato impiego del mdc e.v.!), rischi (falsi positivi, falsi negativi, reazioni all'eventuale mdc, ecc.), aspetti protezionistici e possibili ripercussioni psicologiche. La possibilità di successo di guarigione, legato all'anticipo diagnostico, ha chiaramente un elevato impatto socio-economico!

In ambito scientifico è in corso un acceso dibattito. Dinanzi alla domanda crescente di esami con finalità preventiva, la comunità medica si è divisa. Gli opposti pareri si sono scon-

#### Introduction

*All human rights derive from one basic assumption, that is the right to life and health: health is more of a value than a fact! And conceptions of health are influenced by the historical and cultural changes that affect society, so that nowadays people expect their needs to be fulfilled not so much by moral or religious values as by technological values! The (legitimate) desire of the man-in-the-street has always been to be able to step into a machine that will study him from head to toe to establish where, how and to what extent he is ill: today this desire has found a powerful, though innocent, ally in CT. Everything started with an article in the Wall Street Journal [1], which had huge resonance. Commercials on TV, the radio, newspapers, magazines, the Internet, testimonials, and other similar media played on people's fears, inviting them to undergo CT screening, a quick, painless and highly accurate method, "before it's too late" [2-5]. Since the end of the 90s the Americans have been able to self-refer to diagnostic centres, without needing an indication or request by a referring physician [6]. Chains of independent CT centres have sprouted—often in shopping malls, supermarkets or other places of aggregation—that offer screening examinations. Fifty-year-olds seeking reassurance use the service without hesitation, while husbands and wives decide to buy each other a "CT scan" instead of the usual Christmas presents. The popularity of these CT screening centres, which tend to have appealing names like "living longer", is the result of massive advertising and word of mouth; almost all of them will arrange a preliminary consultation where the aims, efficacy and convenience of screening are presented, sometimes with the aid of videos, while minimising the costs, inherent limitations (e.g. no use of IV contrast material!), risks (false positive and false negative results, reactions to contrast agents, etc.), radiation protection issues and possible psychological repercussions. The possibility of a cure resulting from early diagnosis, clearly has a strong socio-economic impact!*

*In the scientific world the debate is fiery. Faced with an*

Dipartimento di Diagnostica per Immagini e Radiologia Interventistica - ASL Na 2 - Servizio di Radiologia - Ospedale S. Maria delle Grazie - Pozzuoli (Napoli) - \*UO e Cattedra di Radiologia - Università degli Studi Magna Graecia - Facoltà di Medicina e Chirurgia - Catanzaro. Pervenuto alla Redazione il 25.11.2003; revisionato il 16.12.2003; restituito corretto il 27.1.2004; accettato per la pubblicazione il 31.1.2004. Indirizzo per la richiesta di estratti: Dott. O. Catalano - Via F. Crispi, 92 - 80121 Napoli NA - Tel. 081/7612417 - Fax 081/8552246. E-mail: orlandcat@tin.it

trati in una serie di articoli, presidential addresses, lecture, opinions, perspectives, lettere al direttore. Anche i principali siti Internet di radiologia sono ripetutamente intervenuti in proposito. Qualche sostenitore dello screening ha accettato di venire allo scoperto: Brant-Zawadzki [7] ha affermato, non senza una specifica ragione, che i radiologi sono abituati quotidianamente ad assumere radiografie del torace assolutamente di routine, TC addominali (da noi ecografie!) in soggetti con sintomatologia quanto mai vaga, urografie per qualche eritrocita nelle analisi delle urine. Perché tanto astio allora verso lo screening TC? Ed ancora, «se ci sono persone disposte a pagare in prima persona, possiamo noi negargli il diritto all'informazione sul proprio corpo» [8]?

Pur nella diversità delle vedute, vi è stata una condanna pressoché unanime dello screening total-body di soggetti asintomatici non selezionati. Rispetto allo screening mirato di soggetti a rischio aumentato per lo sviluppo di tumori polmonari, tumori coloretali, stenosi coronariche o aneurismi intracranici, le posizioni sono state invece più variegata, anche perché allo stato non si dispone di risultati definitivi a lungo termine né quindi di realistiche analisi di costo-beneficio. Molti sono andati giù pesantemente nelle critiche, parlando di «promesse gonfiate e perplessità serie» [2] nonché di «yuppie scans» [9], paventando l'apertura di un pericoloso vaso di Pandora ed una «vendita prematura al pubblico» [10], segnalando delle «forze di mercato che spingono oltre il giustificato dai benefici potenziali» [11], il «terreno fertile del consumismo» [12], ed un «rapporto diretto al consumatore tra il fumatore ed il suo curante» [13], invocando l'incrociarsi di «promesse, polipi e politiche» [14,15] e la necessità di «fare argine al commercio» [16], parafrasando Ippocrate in un «prevenire se effettivamente possibile, perché prevenire è meglio che curare» [12], citando infine Chaucer in un «non tutto quel che luccica è oro» [15].

Nella letteratura italiana l'eco di questo dibattito si è sentita solo marginalmente: Zompatori *et al.* [17], a proposito del carcinoma polmonare, hanno argutamente parlato di «più domande che risposte» mentre Bellomi *et al.* hanno redatto un puntuale ed equilibrato documento SIRM («Screening della neoplasia polmonare con TAC spirale»). Riteniamo utile proporre alcuni dati e, soprattutto, alcune considerazioni, chiaramente personali, sull'argomento. Concordiamo pienamente sul fatto che i radiologi non possano essere semplicemente dei «detettori di patologia» [9], ma che abbiano il dovere di capire i meccanismi, da un lato, dell'epidemiologia clinica e, dall'altro, della medicina preventiva.

## Medicina moderna e prevenzione

Premesso che la medicina attuale è in larga parte un «mega-screening», in cui gli accertamenti laboratoristici, strumentali e radiologici non vengono prescritti dai clinici per confermare un sospetto maturato nel corso della valutazione anamnestica o dell'esame obiettivo bensì per escludere la presenza di patologia (spesso intesa in senso lato), come anche in un esasperato atteggiamento di «medicina difensiva», incentreremo la nostra analisi sulle forme programmate di prevenzione delle malattie in membri asintomatici della popolazione (extraospedaliera), cui propriamente spetta il termine di screening (o di prevenzione secondaria, laddove

*increasing demand for screening tests, the medical community is divided. The opposing views have been aired in a series of articles, presidential addresses, lectures, opinions, perspectives, letters to the editor. Even the main radiological Internet sites have repeatedly stated their positions on the subject. Some screening advocates have agreed to come out into the open: Brant-Zawadzki [7] stated, not without a specific reason, that radiologists are used to taking routine chest radiographs, or performing abdominal CT (in Italy ultrasonography!) in subjects with only vague symptoms, or urography for a few erythrocytes discovered in urine tests. Why so much fuss about CT screening? And, "when they are willing to pay themselves, can patients be denied information about their own body" [8]?*

*Although on different grounds, the scientific community has virtually unanimously condemned total-body screening in non-selected asymptomatic persons. By contrast, as regards targeted screening of subjects at increased risk of developing lung cancer, bowel cancer, coronary stenosis or intracranial aneurysms, the views have been more varied, in part because as yet there are no definitive long-term data or realistic cost-benefit analyses. Many have been particularly harsh in their criticism, referring to "inflated promises and serious concerns" [2] and "yuppie scans" [9], anticipating the opening of a dangerous Pandora's box and "premature sales to the public" [10], exposing "market forces pushing beyond what is justified by the potential benefits" [11], the "fertile ground of consumerism" [12], and a "consumer-driven relationship between smokers and their physicians" [13], exposing the coming together of "promise, polyps and politics" [14,15] and the need to "curb the commerce" [16], paraphrasing the Hippocratic oath with a "to prevent disease whenever possible because prevention is better than cure" [12], and quoting Chaucer with "non all that glitters is not gold" [15].*

*In the Italian literature the echo of this debate has only been marginal: Zompatori *et al.* [17], in their paper on lung carcinoma, wittily remark "more questions than answers" while Bellomi *et al.* authored a to-the-point and balanced SIRM document ("Screening for lung cancer with spiral CT"). We believe it useful to propose some data and clearly personal views on the subject. We fully agree that radiologists cannot be merely "disease detectors" [9] and that it is their duty to understand the mechanisms of both clinical epidemiology and preventive medicine.*

## Modern medicine and prevention

*Starting from the assumption that modern medicine is largely a "mega-screening" process, whereby laboratory, instrumental and radiological investigations are not requested to confirm a suspicion based on the patient's history or physical examination but to rule out the presence of pathology (often intended in a broad sense), and to live out an extreme attitude of "defensive medicine", we shall focus our analysis on the programmed forms of disease prevention in asymptomatic members of the population (non hospital-based). It is to these forms of prevention that the term "screen-*

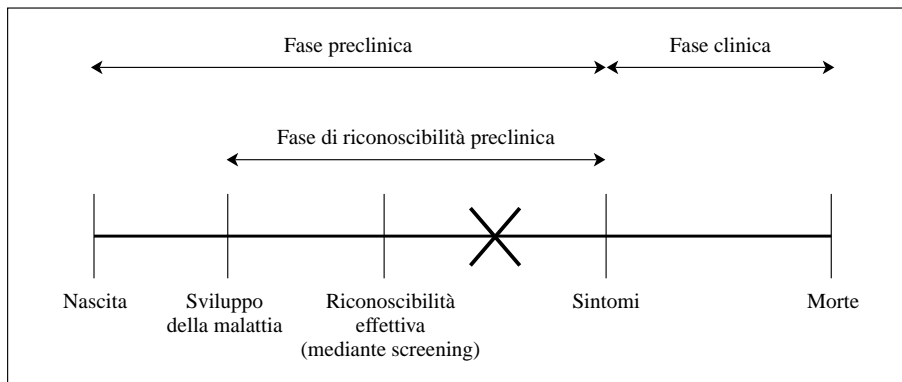


Fig. 1. — Storia naturale delle malattie (da [18] e [19] modificato). La X indica il momento della diagnosi, che in questo caso avviene durante la fase di preclinica (mediante screening).

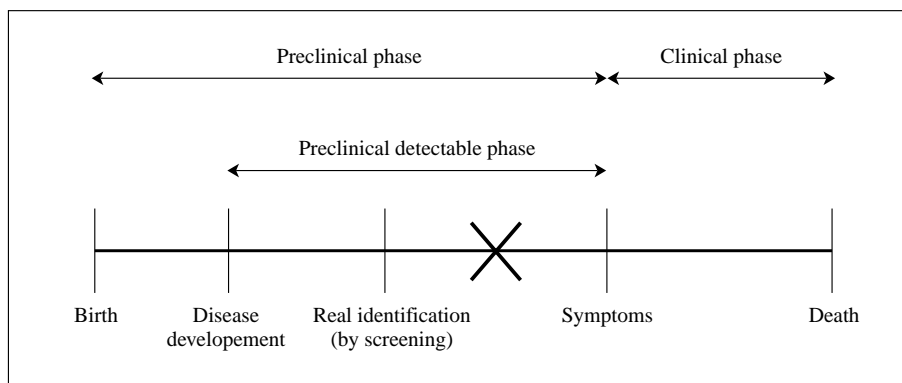


Fig. 1.—Diagram 1.- Natural history of disease (from [18] and [19] modified). X indicates the moment of detection, which in this case occurs during the preclinical phase (by screening).

la prevenzione primaria si basa com'è noto sull'evitare che la malattia insorga, agendo sulle sue cause). Secondo la Direttiva Euratom 97/43 «lo screening sanitario è il procedimento che impiega impianti radiologici per la diagnosi precoce nei gruppi di popolazione a rischio» (art. 2).

L'obiettivo dello screening è la ricerca sistematica di una malattia in fase preclinica, e cioè in individui asintomatici. Il suo scopo è di prevenire/ritardare, a costi globali «ragionevoli» ed attraverso la diagnosi ed il trattamento precoci, la fase avanzata della malattia stessa, riducendone così morbilità e mortalità [9, 18, 19].

È importante il concetto di storia naturale delle malattie [9, 18, 19] (fig. 1). Nella vita di un individuo vi sono due punti fissi, la nascita e la morte: qualora in questo soggetto si sviluppi ad un dato momento una malattia grave, questa avrà prima una fase preclinica (asintomatica), a partire dal momento dello sviluppo biologico della malattia stessa, e poi una fase clinica, che inizia con la prima comparsa dei sintomi (o più precisamente quando questi ricerca l'aiuto medico) e termina con il decesso dell'individuo (per la malattia stessa o per altre cause) [20]. Come fase preclinica di riconoscibilità si definisce il tempo tra quando il test è in grado di riconoscere la malattia (cosa che chiaramente non corrisponde al momento primo del suo sviluppo) e quando compaiono i sintomi; in questo periodo la malattia può essere identificata solo mediante uno screening (tranne i casi di riscontro incidentale) [18-20]. Il punto critico è quel momento in cui il trattamento della malattia diviene meno efficace che in precedenza: lo screening mira appunto ad identificare la malattia prima che essa giun-

ing" (or secondary prevention) technically refers, as opposed to primary prevention which, as is known, is based on avoiding the development of disease by acting on the causes. According to Euratom Directive 97/43 "health screening is the procedure using radiological installations for early diagnosis in population groups at risk" (art. 2).

The goal of screening is to systematically search for a disease in its preclinical phase, that is in asymptomatic individuals. It aims to prevent/delay, at "reasonable" global costs and by means of early diagnosis and treatment, the disease from becoming advanced, thereby reducing its morbidity and mortality [9, 18, 19].

The notion of natural course of disease is important [9, 18, 19] (Fig. 1). In the life of any individual there are two fixed points, birth and death: should at some stage this subject develop a serious illness, this will first have a preclinical (asymptomatic) phase that starts with its biological development, followed by a clinical phase which starts with the first appearance of symptoms (or more precisely when the subject seeks medical attention) and ends with the subject's death (due to the disease itself or other causes) [20]. The preclinical detectable phase is defined as the time interval between when the disease is detectable by a test (which clearly does not correspond to its initial development) and the onset of symptoms; during this time the disease can only be identified by screening (with the exception of incidental discovery) [18-20]. The critical point occurs when treatment of a disease loses efficacy, and screening

ga al punto critico [18-20]. Se questo punto di viraggio si colloca prima della fase di riconoscibilità allora quel test non può essere impiegato per lo screening poiché esso si positivizza quando la malattia, anche se non necessariamente sintomatica, è comunque già avanzata. Il punto critico deve invece avvenire durante la fase di riconoscibilità preclinica della malattia da parte del test e la diagnosi deve verificarsi prima del suddetto punto, oltre il quale i trattamenti divengono relativamente inefficaci [7, 20]. Il caso è tanto più favorevole quanto la fase di riconoscibilità preclinica si colloca lontana dal momento della comparsa dei sintomi e vicina a quella dello sviluppo della malattia. Per la maggioranza dei tumori il punto critico è dato dal momento della metastatizzazione [9, 18, 19]; per il carcinoma coloretale esso è il momento in cui un polipo adenomatoso supera i 10 mm [20].

Lo screening può essere di massa, se interessa ampie fasce di popolazione selezionate ad esempio solo in base all'età (es. ecografia dell'anca pediatrica) oppure può essere selettivo (individuazione a priori di individui con maggiore probabilità di malattia), scegliendo di volta in volta tutti i soggetti a rischio, quelli a rischio medio-alto o solo quelli a rischio più alto. Concettualmente sarebbe preferibile sottoporre a screening i pazienti a rischio elevato per una determinata malattia, al fine di aumentare la prevalenza (probabilità pre-test) della malattia stessa [18]. Il problema è che, in molti casi, non si dispone di elementi sufficienti per definire un alto rischio: per il carcinoma polmonare si selezionano di solito i soggetti maschi, fumatori od ex-fumatori forti, di età compresa tra 50 e 60 anni, ma sarebbe certamente meglio disporre di elementi selettivi più precisi, ad esempio di tipo genetico. È anche chiaro che, all'opposto, più si restringe il campo ai soggetti ad alto rischio e meno lo screening coinvolge la popolazione nella sua globalità. Bisogna infine intendersi su cosa si intende per rischio: è necessario infatti conoscere il rischio di malattia specifica per quell'individuo nel prossimo futuro, rischio che può essere stratificato sia su base individuale, che familiare, che genetica [21].

Lo screening può essere passivo, quando basato sull'arruolamento dei pazienti ad opera di strutture sanitarie, oppure attivo, quando è lo stesso soggetto che decide di fare riferimento ad una struttura medica per sottoporsi ad un test preventivo. Un esempio, nel complesso valido, di prevenzione attiva in Italia è quello attuale della mammografia.

Il programma di screening può essere monofasico, se mirato ad un'unica patologia (anche detto monoorgano), oppure multifasico, se rivolto ad una serie di malattie non necessariamente correlate tra loro (es. esami ematochimici, anche detto multiorgano).

Il test può essere infine singolo, se praticato per una sola volta nella vita, oppure periodico se effettuato più volte nel tempo. In quest'ultima evenienza un aspetto fondamentale è la scelta dell'intervallo ottimale di studio, strettamente connessa con la conoscenza della storia naturale della malattia ricercata.

## Un pò di storia

I test di screening sono stati, sono e resteranno in futuro una parte rilevante della pratica medica. I programmi preventivi possono essere basati sulla stima del rischio generico, su

*aims to identify the disease before it has reached the critical point [18-20]. If this turning point occurs before the detectable phase the screening test cannot be used as the findings will be positive when the disease, although not necessarily symptomatic, is advanced. The critical point must occur during the detectable preclinical phase and the diagnosis must be made before the critical point, as treatment becomes relatively ineffective beyond it [7, 20]. The further the preclinical detectable phase is from the onset of symptoms and the closer it is to the development of disease the better. For most cancers the critical point corresponds to the development of metastasis [9, 18, 19]; for colorectal cancer it is the time when an adenomatous polyp grows to larger than 10 mm [20].*

*The forms of screening are mass screening, if it involves vast populations selected, for example, only based on age (e.g. ultrasonography of paediatric hip) or targeted screening (preliminary identification of individuals with a higher risk of disease), which selects all the subjects at risk, those with medium-high risk or only those at high risk. Conceptually, it would be better to screen patients with a high risk of a given disease, so as to increase the prevalence (pre-test likelihood) of disease [18]. The problem is that we often do not have sufficient data to define high risk: for lung cancer, males, heavy smokers or ex-smokers, aged 50-60 years are usually selected, but it would surely be better to have more precise selection criteria, for example of a genetic nature. On the other hand, if selection is limited to high-risk subjects the screening programme will not involve the entire population. We should also be clear about what is meant by risk, as we need to know the individual's risk is of developing a specific disease in the near future, a risk that can be stratified on individual, familial, and genetic bases [21].*

*Screening can be passive, based on the recruitment of patients by health institutions, or active, when the individual decides to self-refer to a health centre for a screening test. A fairly good example of active screening in Italy is mammography.*

*Screening programmes can be single-phase, if they search for a single disease (also called single-organ), or multi-phase, if they target a series of diseases which may or may not be related to one another (e.g. blood chemistry tests, also called multi-organ).*

*Finally, the test may be single, if done only once in a lifetime, or periodic if repeated over time. A crucial issue in periodic testing is the choice of the best time interval, which is strictly connected to knowledge of the natural course of the disease being screened for.*

## Some history

*Screening tests have been, are and will remain an important part of medical practice. Preventive programmes may be based on an estimation of generic risk, laboratory tests, genetic tests, instrumental exams or radiological investigations.*

*The idea of screening was originally introduced to iden-*

esami di laboratorio, su test genetici, su esami strumentali o su esami radiologici.

L'idea di screening fu introdotta originariamente per identificare condizioni di interesse per la salute pubblica, come ad esempio la tubercolosi. Nel 1943 fu sviluppato il Pap-test [19]. Successivamente, negli anni '60, con lo sviluppo del concetto di fase asintomatica delle malattie, si ebbe un'enorme spinta verso i test di prevenzione (analisi di laboratorio, radiografia del torace, mammografia, citologia, ecc.).

Una svolta fu rappresentata dall'articolo di Holland «taking stock» [22]: con un'analisi impietosa questo Autore giungeva alla conclusione, quasi provocatoria, che di tutte le malattie sottoposte all'epoca a programmi di prevenzione, l'unica con un rapporto costo-beneficio chiaramente positivo era la fenilchetonuria. Si registrarono contemporaneamente i primi fallimenti dei programmi di screening. Il Mayo Lung Project degli anni '70, basato sullo screening radiografico del nodulo polmonare, dimostrò l'assenza di differenze nel numero di soggetti con malattia avanzata tra il gruppo sottoposto a screening e quello di controllo (a lungo termine si è poi vista l'assenza di differenze nella mortalità tra casi e controlli [23]). Analoghe furono le conclusioni dello studio del John Hopkins, di quello del Memorial Sloan Kettering, nonché di uno studio prospettico cecoslovacco. Alcuni di questi progetti sono stati sottoposti recentemente a critiche metodologiche ma, in ogni caso, determinarono un temporaneo crollo delle quotazioni del «titolo» prevenzione. Emergevano a quell'epoca anche giuste perplessità su vari impieghi routinari delle indagini radiologiche, come per la radiografia del torace di routine in donne gravide (sic!) [24], la radiografia del torace preoperatoria nel bambino [25], la radiografia diretta dell'addome periodica in individui asintomatici [26].

L'evoluzione tecnologica ha stimolato un «ritorno di fiamma». Il primo tipo di screening TC proposto è stato quello coronarico con electron-beam CT [7]. Gli studi ALCA ed ELCAP degli anni '90, mirati sul carcinoma broncogeno, hanno stimolato nuovo interesse [17]. Il gruppo ELCAP ha anche proposto, con un approccio più da spesa al supermercato che da razionale clinico, di estendere lo screening TC del carcinoma polmonare anche alla diagnosi precoce di enfisema, calcificazioni coronariche, osteoporosi, neoplasie mammarie ed aumento della massa del tessuto adiposo addominale [27].

I fattori che spiegano la grande disponibilità del pubblico verso la medicina preventiva ed in particolare, negli ultimissimi anni, verso lo screening TC sono numerosi e complessi: l'invecchiamento della popolazione occidentale, il benessere economico e l'aumentato standard di vita di ampie fasce della stessa, l'enorme fiducia nella tecnologia e l'eccessiva enfaticizzazione degli aspetti tecnologici della medicina, il salutismo, la presa di coscienza verso i problemi medici (e la pressione dei mass-media per «responsabilizzarsi» verso il proprio corpo), la paura sempre più diffusa verso malattie che sembrano (o sono?) sempre più frequenti, l'idea della sempre maggiore debolezza della medicina clinica (o dei medici clinici?), la disponibilità di fonti di informazione direttamente accessibili al pubblico (Internet!), la propaganda e la pubblicità dei mass media, il consumismo [2, 7, 9, 12, 16]. Generalmente le persone sono ben disposte verso questi esami. Nello studio di Gluecker *et al.* [28] ben 681 pazienti hanno accettato di sottoporsi alla colonscopia virtuale dopo quella tradizionale, sebbene appaia difficile trovare delle motivazioni cliniche ad una simile scelta. È stato

*tify medical conditions relevant to public health, such as tuberculosis. In 1943 the Pap-test was developed [19]. Later, in the 60s, development of the notion of asymptomatic phase of disease gave massive impetus to screening (laboratory tests, chest x-rays, mammography, cytology, etc.).*

*An important turning point was marked by Holland's article "Taking stock" [22]: at the end of a ruthless analysis Holland came to the conclusion, almost a provocation, that of all the diseases being screened for at the time, the only one that showed a clearly positive cost-benefit ratio was phenylketonuria. At the same time reports of the first failed screening programmes started to appear. The Mayo Lung Project of the 70s, basato based on radiographic screening for lung nodules, showed no difference in the number of subjects with advanced disease between the screening group and control group (the long-term results later revealed no mortality differences between cases and controls [23]). Similar conclusions were reached by the John Hopkins and Memorial Sloan Kettering studies, and a Czech prospective study. Although the methodology of some of these projects has recently been criticised, these studies nonetheless led to a temporary crash of "screening bonds" on the healthcare market. At the time, justified concerns also surfaced on the various routine uses of radiological examinations, such as routine chest radiography in pregnant women (sic!) [24], preoperative chest x-rays in children [25], periodic plain abdominal films in asymptomatic individuals [26].*

*Technological advances have triggered a revival of screening. The first type of CT screening to be proposed was coronary screening with electron-beam CT [7]. The ALCA and ELCAP studies of the 90s on bronchogenic carcinoma rekindled interest [17]. The ELCAP group - demonstrating an approach to health screening based more on supermarket shopping than on clinical rationale, also went as far as suggesting extending lung cancer CT screening to the early diagnosis of emphysema, coronary calcifications, osteoporosis, breast cancer and increased abdominal fat [27].*

*The reasons for the great popularity of preventive medicine and in particular of CT screening with the public are many and varied: the ageing of the Western population, the affluence and high living standards of large parts of this population, a huge confidence in technology and excessive emphasis placed on the technological aspects of medicine, health consciousness, sensitisation towards medical problems (and pressure by the mass-media to take control of one's body), the growing fear of disease that seems to be (or is?) increasingly frequent, the idea that clinical medicine (or clinicians?) is losing effectiveness, the ready availability and accessibility of information sources (Internet!), propaganda and advertising, consumerism [2, 7, 9, 12, 16]. People are generally well-disposed towards these tests. In the study by Gluecker *et al.* [28] as many as 681 patients agreed to undergo virtual colonoscopy after conventional colonoscopy, even though it seems difficult to find a clinical rationale for such a decision. It has been noted [6] that modern society identifies advances in medical technology with improved health and believes that obtaining greater*

osservato [6] come la società moderna identifichi il progresso della tecnologia medica con il miglioramento dello stato di salute e ritenga che ad un incremento del numero di informazioni ottenute corrisponda inevitabilmente un aumento delle conoscenze e quindi dei benefici. Molte persone ritengono che la TC «vede tutto», confondendola evidentemente con la palla di vetro e soprattutto scambiando il radiologo con la maga del circo. In effetti la panoramicità della metodica, la sua potenza, la sua capacità di rilevare numerosi reperti accessori sono spesso tra gli elementi più enfatizzati [28]. L'introduzione di apparecchiature con multiple corone di detettori ha migliorato la risoluzione spaziale e quindi le possibilità della metodica di individuare lesioni sempre più piccole [14, 29]. La diffusione di protocolli a bassa dose ha contribuito all'affermazione degli screening TC [12, 14]. Anche l'attuale possibilità di diagnosi computer-assistita e la disponibilità di reti neurali per la detezione automatica delle lesioni [17] hanno aumentato le aspettative.

## Considerazioni generali

I fattori che maggiormente influenzano il rapporto costo-efficacia di un test di screening sono: costo del test, accuratezza diagnostica del test, prevalenza della patologia nel campione esaminato, percentuale «localizzata» dei tumori identificati con lo screening.

Il concetto di costo deve essere inteso, in senso lato, come il rapporto tra gli effetti negativi dello stesso ed il beneficio ottenuto: gli effetti negativi comprendono i possibili danni indotti dal test, quelli indotti da eventuali accertamenti successivi e quelli provocati dai provvedimenti terapeutici, mentre il beneficio viene abitualmente stimato in termini di numero di anni vita guadagnati (corretto in base anche alla qualità di vita ottenuta).

La possibilità di identificare le persone con una malattia grave in fase preclinica, quando ancora reversibile se adeguatamente trattata, è certamente attraente. Per essere realmente efficace, tuttavia, un programma di prevenzione deve portare un netto beneficio clinico a soggetti asintomatici e, perché ciò avvenga, deve rispettare numerosissime condizioni inerenti il test, la malattia ed il paziente. Alcuni Autori [20] hanno schematizzato le più importanti di queste condizioni in 10 criteri fondamentali per l'efficacia di un test: 1) la malattia ha conseguenze gravi, 2) la popolazione studiata ha un'elevata prevalenza di malattia riconoscibile nella fase preclinica, 3) il test di screening identifica poca «pseudomalattia», 4) il test ha un'elevata accuratezza nel riconoscimento preclinico della malattia, 5) il test identifica la malattia prima del punto critico, 6) il test ha una bassa morbilità, 7) il test è praticabile e disponibile, 8) esiste una terapia, 9) il trattamento è più efficace se praticato in fase preclinica, 10) il trattamento non è eccessivamente rischioso o nocivo. Si può progettare un programma di screening solo se tutte le condizioni dianzi elencate sono rispettate o quantomeno non disattese. Test, malattia e pazienti arruolati devono in definitiva essere «corrispondenti», vale a dire che quel determinato test deve essere adatto per identificare quella specifica malattia in quello specifico campione di popolazione. In mancanza di un test idoneo per identificare una determinata malattia in un certo gruppo di pazienti, la filosofia dell'«usiamo quel che per ora abbiamo» non è accettabile: se per una malattia non si dispone delle condizioni idonee allo screening, vuol dire che, allo stato attuale delle conoscenze e tecnologie, non la si può prevenire.

*amounts of information will inevitably lead to more knowledge and consequently greater benefits. Many people believe that CT “sees everything”, obviously confusing it with a crystal ball and above all mistaking the radiologist for a fortune-teller. In fact the panoramic view afforded by CT, its power and its ability to identify many incidental findings are often among the technique’s most emphasised features [28]. The introduction of scanners with multiple detector rows has improved the method’s spatial resolution and ability to detect increasingly small lesions [14, 29]. The spread of low-dose protocols has contributed to the popularity of CT screening programmes [12, 14]. Even the current availability of computer-assisted diagnosis and neural networks for the automatic detection of lesions [17] have raised expectations.*

## General remarks

*The factors that most affect the cost-effectiveness of a screening test are: its cost, its diagnostic accuracy, the prevalence of the disease in the sample considered, the rate of “localized” tumours identified by screening.*

*Cost broadly refers to the ratio between the negative effects of the test and the resulting benefit: the negative effects include possible harm induced by the test, harm resulting from any subsequent test and harm related to therapy; benefit is usually estimated in terms of years of life gained (adjusted for the quality of life obtained).*

*The possibility of identifying people with a serious disease in the preclinical phase, when still curable if properly treated, is definitely appealing. To be really effective, however, a screening programme must provide a clear clinical benefit to asymptomatic subjects, and to do so, it must fulfil several conditions inherent to the test, the disease and the patient. Some authors [20] have summarised the most important of these conditions into ten fundamental criteria for the efficacy of a test: 1) the disease must have serious consequences, 2) the population studied must have a high prevalence of disease detectable in the preclinical phase, 3) the screening test must detect little “pseudodisease”, 4) the test must the preclinical phase of disease with high accuracy, 5) the test must identify the disease before the critical point, 6) the test must cause little morbidity, 7) the test must be affordable and available, 8) the treatment must exist, 9) the treatment must be more effective when applied in the preclinical phase, 10) the treatment must not be too risky or toxic. A screening programme may be considered only if all these conditions are met or at least not disregarded. Finally, test, disease and subjects must be “matched”, in other words the test must be appropriate for identifying that specific disease in a given population sample. If no suitable test exists to identify a specific disease in a given group of subjects, the approach “let’s make do with what’s available” is not acceptable: if for any disease the conditions are not suitable for screening, it means that at the current state of knowledge and technology, the disease cannot be prevented.*

### Caratteristiche del test

Il test deve essere moralmente e psicologicamente accettabile, di modo che il numero di persone rispondenti all'arruolamento tenda al 100%. Esso, per essere incisivo, deve anche essere semplice ed accessibile a tutti (non essere ad esempio effettuato solo in pochissimi centri di riferimento); in particolare esso dovrebbe essere accessibile alla popolazione specifica cui è mirato [7,18,20]. Il test, inoltre, deve essere ampiamente riproducibile, dal punto di vista della riproducibilità biologica sulla popolazione, della riproducibilità metodologica del test stesso, della variabilità intraosservatore e della variabilità interosservatore [18].

Il test deve avere la massima sensibilità, con un numero di falsi negativi tendente allo 0 [12, 18, 30, 31]. Appare ben chiaro che, se su 1000 individui valutati la malattia ricercata è presente in 8 ma il test impiegato ne individua solo 2, detto test ha poche possibilità di impiego preventivo. Poiché per la maggior parte delle malattie di cui si propone lo screening la prevalenza è <5%, sarebbe necessaria una sensibilità almeno >95% (se la specificità è <95%, e viceversa): altrimenti il numero di veri positivi sarebbe inferiore a quelli dei falsi positivi [20].

Rispetto al problema della sensibilità esiste peraltro la questione collaterale della sovradiagnosi o pseudomalattia, di comprensione meno intuitiva rispetto ad altre: in questi casi il test identifica la malattia ricercata, ma ciò determina un'efficacia solo apparente dello screening, perché la malattia rilevata è lenta ed indolente e, correlata all'età del soggetto, difficilmente sarebbe stata la responsabile della morte [2, 12, 18, 19]. Il tumore in questo caso non è realmente pericoloso e non sarebbe stato in grado di produrre sintomi prima della morte dell'individuo per altre cause, ma non vi è modo di distinguerlo da uno mortale [8, 10, 19]. È questo il caso di alcuni adenocarcinomi e carcinomi bronchioloalveolari, per quanto riguarda il nodulo polmonare [32], di alcuni carcinomi duttali (non tutti progrediscono verso un carcinoma mammario invasivo!) [20], di alcuni piccoli polipi adenomatosi del colon (non tutti progrediscono verso un carcinoma invasivo!) [20] o, soprattutto, dei carcinomi renali e prostatici [2, 10, 18]. Si parla di pseudomalattia di tipo I quando la malattia non sarebbe progredita ed anzi, eventualmente, sarebbe involuta; la pseudomalattia di tipo II è invece quella che sarebbe evoluta, ma con una lentezza tale da non pregiudicare la sopravvivenza dell'individuo. In entrambi i casi il test non è in grado di discriminare malattia e pseudomalattia e quindi la presenza di quest'ultima ne falsa l'efficacia [20].

A latere si ricorda come una possibile fonte post-test di sovradiagnosi sia l'anatomia patologica (ammesso, ma non concesso, che i radiologi vedano il 100% delle lesioni rilevate dal test!). È chiaro come anche questa non sia infallibile e quindi come l'erronea classificazione di lesioni benigne (adenomi, iperplasie, ecc.) per tumori (ad esempio ben differenziati) modifichi solo in apparenza la sopravvivenza del paziente, contribuendo a falsare l'efficacia dello screening [17, 33].

Il test deve avere la massima specificità, con un numero di falsi positivi tendente allo 0 [12, 18, 30, 31]. L'incidenza di false diagnosi della malattia ricercata, con le conseguenze che ne derivano (ulteriori accertamenti inappropriati, eventualmente più invasivi, altri costi, effetti psicologici, etc.), deve essere la più bassa possibile. In generale la sensibilità dovrebbe essere massimizzata a spese della specificità qualora il

### Test characteristics

*The test must be morally and psychologically acceptable so that the number of people responding to enrolment is close to 100%. In addition, in order to have an impact it must also be easy and widely accessible (for example, it cannot be performed in very few referral centres); in particular it should be accessible to the specific population it addresses [7, 18, 20]. The test should also be widely reproducible, in terms of biological repeatability on the population, methodological repeatability of the test itself, and intra-observer and inter-observer consistency [18].*

*The test must have maximum sensitivity, with a number of false negative results approaching 0 [12, 18, 30, 31]. Clearly, if the disease is present in 8 out of 1000 individuals but the test detects only 2, the test is unlikely to be used as a screening test. Because most of the diseases being screened for have a prevalence <5%, we would need a sensitivity of at least >95% (if specificity is <95%, and viceversa): otherwise, the number of true positive results would be lower than that of false positives [20].*

*As regards sensitivity, there is also a more complex issue of overdiagnosis or pseudodisease: in this case, despite the test identifying the disease being screened for, the screening programme is only apparently effective in that the disease has a slow and indolent course and, considered in relation to the subject's age, would hardly be responsible for his death [2, 12, 18, 19]. The cancer in these cases is not really dangerous and would not have produced symptoms before the subject's death due to other causes, but we are unable to differentiate it from a life-threatening cancer [8, 10, 19]. This is true of some adenocarcinomas and bronchioloalveolar carcinomas—if we consider lung nodules [32]—some ductal carcinomas (not all of them progress to invasive breast cancer!) [20], some small adenomatous colonic polyps (not all of them progress to invasive carcinoma!) [20] or, above all, renal and prostate carcinomas [2, 10, 18]. Type I pseudodisease refers to a disease that not only would not have progressed, but might even have regressed; instead, type II pseudodisease is a disease that would have evolved, but so slowly as not to affect survival. In either case, because the test fails to differentiate disease from pseudodisease, the presence of pseudodisease will undermine its efficacy [20].*

*Incidentally, it should be remembered that a possible post-test source of overdiagnosis is the pathology laboratory (even assuming that radiologists actually see 100% of the lesions detected by the test!). Clearly, pathology is not infallible and the misclassification of benign lesions (adenomas, hyperplasias, etc.) as tumours (e.g. well differentiated) only apparently affects patient survival, contributing to undermining the efficacy of screening [17, 33].*

*The test must have maximum specificity, with a number of false positive results approaching 0 [12, 18, 30, 31]. The incidence of false diagnoses, with its consequences (further unnecessary and possibly more invasive investigations, costs, psychological effects, etc.), should be as low as possible. As a rule, sensitivity should be maximised at the expense of specificity when the risk entailed by a missed preclinical*

rischio di mancata diagnosi preclinica è particolarmente grave (perché la malattia è mortale ma curabile se individuata in tempo); la specificità più elevata è auspicabile, anche a relativo discapito della sensibilità, quando i costi ed i rischi per ulteriori accertamenti e trattamenti sono elevati [18].

Il problema della specificità è anche vero per i reperti accessori: il test ideale deve identificare la malattia ricercata e solo quella. L'identificazione di altri reperti asintomatici, spesso banali quali cisti renali, cisti epatiche, noduli tiroidei o calcoli colecistici o renali, costituisce un altro effetto negativo delle indagini di screening (anche qui, ulteriori accertamenti, eventualmente più invasivi, altri costi, effetti psicologici, etc.). Alcuni lavori sottolineano come la TC sia uno strumento così potente da identificare, oltre alla patologia ricercata, anche tanti reperti addizionali: in uno studio sulla colonscopia virtuale preventiva [28] si sottolinea l'elevato numero di reperti extracolici identificati. Gli Autori di tale lavoro ignorano tuttavia che identificare molti reperti collaterali costituisce a rigore un aspetto negativo e non positivo di un test di screening: è noto come la probabilità di individuare reperti «inutili» sopravanza di gran lunga quella di rilevare un elemento importante e trattabile (es. un piccolo tumore maligno in un soggetto giovane). Nello studio citato [28], solo il 10% dei numerosi reperti accessori (87% dei pazienti) era in effetti clinicamente rilevante ed il costo aggiuntivo degli accertamenti ulteriori praticati era di 34.33\$ per ogni colonscopia virtuale. In un'altra casistica [34] i reperti extracolici addizionali venivano considerati significativi nell'11% dei pazienti ed il costo supplementare determinato da questi era di 28\$ per esame. La panoramicità della TC, in grado di identificare molti reperti accessori, costituisce un aspetto spesso enfatizzato anche nell'ambito clinico [35, 36], oltre che in quello preventivo, ma in quest'ultimo essa è certamente meno utile.

Il test deve dare risposte del tipo tutto o nulla, senza gradi intermedi e senza risultati indeterminati. Se per gli screening oncologici è generalmente possibile ottenere una risposta presenza/assenza di malattia, ciò non è altrettanto vero per altre condizioni, quali ad esempio le calcificazioni coronariche: qui, la stretta correlazione con l'età del soggetto e la natura spesso parafisiologica delle calcificazioni (arteriosclerosi) rendono molto più difficile l'estrapolazione dei dati ai fini della prevenzione della malattia coronarica (aterosclerosi) [11]. Ciò specie rispetto al problema dell'autoprescrizione del test.

Il test deve essere selettivo in prima distanza, con un limitatissimo numero di soggetti, presumibilmente tutti veri positivi, che accedano al secondo livello. Perché ciò avvenga deve essere minimizzato il numero di falsi positivi e di risultati indeterminati.

Il test deve essere di esecuzione ed interpretazione relativamente semplici. E' chiaro che un test che richiede un'elaborata preparazione/esecuzione o che può essere letto solo da pochi superspecialisti si presta poco ad un'ampia applicazione. Anche il dispendio temporale (occupazione sale diagnostiche, tempo di lavoro di medici, TSRM, infermieri, etc.) deve essere il più limitato possibile.

Il test deve poter essere praticato ad un intervallo ottimale, proporzionale alla velocità dell'evoluzione naturale della malattia ricercata [37]. Per la maggior parte dei casi non sono stati definiti ancora gli intervalli di esecuzione degli

*diagnosis is particularly serious (because the disease is life-threatening but curable if detected in time); a higher specificity is needed, even at the expense of sensitivity, when the costs and risks related to further investigations and treatment are high [18].*

*The problem of specificity is also true for incidental findings: the ideal test must identify the disease being searched for and that one alone. Detection of other asymptomatic and often trivial findings such as renal cysts, hepatic cysts, thyroid nodules or gallstones or kidney stones, is another negative effect of screening tests (here again, further, possibly more invasive, investigations, additional costs, psychological effects, etc.). Some papers have pointed out that CT is such a powerful tool that it can detect, besides the target disease, also several additional findings: a study on screening virtual colonoscopy [28] revealed a large number of extracolonic findings. The authors ignored that fact that the detection of many incidental findings is, strictly speaking, a negative rather than positive aspect of screening tests: it is well known that we are far more likely to identify "useless" findings than detect an important treatable lesion (e.g. a small cancer in a young subject). In that study [28], only 10% of the many incidental findings (87% of patients) were actually clinically important and the additional cost of further investigations was \$ 34.33 for each virtual colonoscopy. In another report [34] the incidental extracolonic findings were considered to be significant in 11% of patients and the ensuing additional cost was \$ 28 per examination. The panoramicity of CT, capable of detecting several incidental findings, has also often been highlighted in clinical settings [35, 36], but in screening it is definitely less of an advantage.*

*The test must give "yes or no" answers, without intermediate degrees or indeterminate results. If for cancer screening programmes it is generally possible to obtain a "present/absent" response, this is not equally true for other conditions, such as coronary calcifications: here, the close correlation between age and the often quasi-physiological nature of calcifications (arteriosclerosis) makes it much more difficult to extrapolate the data for preventing coronary disease (atherosclerosis) [11]. This is even more true in the case of self-referrals.*

*The test must be initially selective, with a very small number of presumably true positive subjects gaining access to the second level. For this to occur the number of false positive results and indeterminate results must be minimised.*

*The test must be relatively easy to perform and interpret. It goes without saying that a test that is cumbersome to prepare and perform or that can only be read by a handful of superspecialists can hardly have widespread application. Even the time resources it requires (room time, physician time, technologist time, nurses, etc.) must be as limited as possible.*

*The test must be performable at optimal intervals, proportionate to the rate at which the disease evolves naturally [37]. In most cases, the intervals for performing screening tests have not yet been defined and, on the other hand, for many diseases we still have insufficient information on the natural course of disease.*

screening e, d'altra parte, per molte malattie si conosce ancora troppo poco dell'andamento naturale.

Il test deve avere un'invasività bassa, con la minima mortalità e morbilità possibile [30]. Al momento della prevenzione, i soggetti esaminati hanno un rischio di morte o di sintomi gravi derivanti dalla malattia ricercata relativamente basso e quindi la loro incolumità fisica deve essere particolarmente tutelata [18, 20]. Ciò è soprattutto vero per quei casi, come per lo screening del nodulo polmonare, ove vi è un elevato numero di falsi positivi: questi pazienti riceveranno dal test solo gli aspetti negativi, senza i benefici della diagnosi precoce ricercata.

In particolare per gli esami di imaging, bassa invasività significa limitata esposizione alle radiazioni, con minimizzazione del rischio di tumori radio-indotti. In questo senso la diffusione di apparecchiature TC ad esposizione variabile e di protocolli a bassa dose [17, 38] costituisce certamente un aspetto positivo, sebbene l'esposizione determinata dagli esami di screening e dagli accertamenti susseguenti per i soggetti che accedono al II livello (veri positivi ma anche falsi positivi!), vada valutata caso per caso. Genericamente, la TC multistrato comporta una dose di radiazioni del 30-50% superiore a quella monostrato [10, 14]. Le tecniche di screening utilizzano 30 mAs per il nodulo polmonare (90 kVp e 20 mAs con TC multislice ad esposizione variabile e dose ridotta), 75 mAs per le calcificazioni coronariche e 50-100 mAs per la valutazione addomino-pelvica e la dose effettiva corrispondente è di circa 1, 1.7 e 5.6 mSv rispettivamente; se viene praticata la colonscopia virtuale la dose addomino-pelvica è di circa 9.9 mSv (per confronto si ricorda come la radiografia del torace in duplice proiezione comporta una dose di circa 0.1 mSv e la TC convenzionale del torace di 5-10 mSv) [12, 17]. Si calcola che il rischio di morte per tumori radioindotti è di 12.5/10.000 individui (25 nel caso di doppie acquisizioni come quelle per colonscopia virtuale) [10]; per un singolo screening polmonare TC l'aumento del rischio di sviluppare un tumore letale è stimato in 1/25.000 [20]. Sul problema protezionistico si è ironicamente ribattuto che la dose assorbita nello studio del nodulo polmonare non è superiore a quella assorbita da un passeggero di un volo USA-Giappone [27]. Il discorso è tuttavia più complesso, e certamente c'è negli Stati Uniti una sensibilità al problema della dose di radiazioni da esami TC molto minore rispetto a quello che c'è da noi. Sebbene l'effettiva esistenza di una correlazione tra radiazioni di basso livello, come quelle prodotte dagli esami TC, e sviluppo di tumori non sia unanimemente riconosciuta, i radiologi sono comunque vincolati dal principio «ALARA» della dose minore possibile.

Il test deve comportare il minimo dispendio economico possibile. I costi sono un problema importante, sebbene non coinvolgano più il singolo individuo (per il quale il test ideale è quello che gli comporta il maggior beneficio a prescindere dai costi) quanto la società, la quale deve poter decidere quale programma di prevenzione è economicamente affrontabile e quale no [39]. Ai costi immediati della metodica di screening vanno anche aggiunti quelli dei successivi accertamenti e trattamenti e, a proposito di ciò, si è anche discusso negli USA su chi dovrebbe pagare per queste spese supplementari, se l'individuo o la società [4, 40]. L'efficacia del test viene appunto espressa nell'incremento di costo per anno di vita guadagnato, indicando in questo modo la riduzione di mortalità malattia-specifica.

Il costo dello screening dipende anche dall'incidenza della malattia. In uno studio sullo screening degli aneurismi

*The test must have a low level of invasiveness, with minimal mortality and morbidity [30]. At the time of screening, subjects have a relatively low risk of death or serious symptoms deriving from the disease being screened for so their safety must be carefully safeguarded [18, 20]. This is especially true for those cases, such as screening for lung nodules, in which the rate of false positive results is high: these patients will only receive the negative effects of the test, without the benefits of early diagnosis.*

*As regards imaging examinations in particular, a low level of invasiveness means limited exposure to radiation, and minimising the risks of radiation-induced tumours. In this sense the spread of variable-exposure CT scanners and low-dose protocols [17, 38] is definitely positive, although the exposure resulting from screening tests and further investigations for subjects accessing level II (true positives but also false positives!) should be assessed case by case. Generally, multislice CT involves a 30-50% higher radiation dose than single-slice CT [10, 14]. Screening techniques employ 30 mAs for lung nodules (90 kVp and 20 mAs with variable-exposure, low-dose multislice CT), 75 mAs for coronary calcium and 50-100 mAs for an abdominal-pelvic assessment and the corresponding effective dose is about 1, 1.7 and 5.6 mSv respectively; if virtual colonoscopy is used, the abdomino-pelvic dose is about 9.9 mSv (for the sake of comparison it should be recalled that two-view chest radiography delivers a dose of about 0.1 mSv and conventional chest CT a dose of 5-10 mSv) [12, 17]. The estimated risk of death due to radiation-induced cancers is 12.5/10,000 individuals (25 for double acquisitions such as those required for virtual colonoscopy) [10]; for each lung screening test the estimated increase in the risk of developing a fatal tumour is 1/25,000 [20]. The radiation protection issue has been dismissed by ironically arguing that the dose absorbed in a study of a lung nodule does not exceed that absorbed by a passenger on a flight from the USA to Japan [27]. However, matters are more complex, and no doubt there is much less concern about radiation dose deriving from CT exams in the United States compared to Europe. Although there is no consensus on the existence of a correlation between low radiation doses—like those used in CT studies—and tumour development, radiologists are nonetheless bound by the “ALARA” principle.*

*The test must be as inexpensive as possible. Costs are an important issue, although they do not affect the individual (for whom the ideal test is the one that provides the most benefit regardless of costs) as much as society at large, which must be able to decide which screening programme is affordable and which is not [39]. Costs do not refer only to the immediate costs of the screening modality, as we also have to consider the costs of subsequent investigations and treatment, and in the USA there has been much debate about who is to bear these additional costs, whether the individual or the society [4, 40]. The efficacy of the test is expressed in terms of cost increments per year of life gained, thus indicating the reduction in disease-specific mortality.*

*The cost of screening is also related to the incidence of the disease. A study on intracranial aneurysm screening*

intracranici [41] si rilevava un costo/anno vita (qualità-corretto) guadagnato di 7.760\$ per un'incidenza annua di rottura aneurismatica dello 0,02 e di 39.450\$ per un'incidenza dello 0,01; in base alle più recenti stime, che definiscono invece un'incidenza di sanguinamento aneurismatico pari a 0,005, lo screening diveniva non più costo-efficace (beneficio per anno vita qualità-corretto addirittura negativo). In un altro lavoro [42] lo screening TC del carcinoma polmonare risultava costo-efficace a 23.100\$/anno vita guadagnato nel caso di una popolazione di fumatori a rischio minore (prevalenza del carcinoma dello 0,7%) ed a 5.940\$ per una coorte a rischio elevato (prevalenza del 2,7%). In un lavoro simulato su pazienti di 50 anni con cirrosi C-positiva [43] lo screening dell'epatocarcinoma (HCC) mediante dosaggio dell'alfafetoproteina (AFP) sierica ed ecografia comportava, rispetto all'opzione non screening, un aumento del rapporto costo-utilità di 26.689\$/per anno vita qualità corretto, quello mediante dosaggio dell'AFP e TC multifasica di 25.232\$ e quello mediante dosaggio dell'AFP e Risonanza Magnetica di 118.000\$.

#### *Caratteristiche della malattia*

La malattia deve avere una storia naturale nota, ed in particolare bisogna sapere quando si verifica il punto critico: come detto, il test può essere efficace solo se questo punto si colloca nella fase di riconoscibilità preclinica della malattia.

Essa deve essere grave, come morbilità e/o mortalità, per giustificare moralmente ed economicamente i costi ed i rischi dello screening: la sua mancata individuazione ed il trattamento preclinico devono avere serie conseguenze [18, 20].

In linea di massima, poi, la malattia non deve essere eccessivamente rara, poiché altrimenti la probabilità pre-test e post-test risulta inevitabilmente bassa, secondo il noto teorema di Bayes [2, 18, 20, 30]. Una bassa prevalenza (preclinica) si associa cioè ad un ridotto numero di casi positivi anche quando il test ha un'elevata sensibilità. Inoltre, con bassa prevalenza, anche un test molto specifico individuerà più falsi positivi che veri positivi [2]. Prevalenza e gravità sono, in termini generali parametri inversi: una malattia molto rara deve essere molto grave per giustificarne la ricerca mentre una malattia meno grave deve avere un'elevata prevalenza nella popolazione perché il suo screening sia costo-efficace [18].

La malattia non deve essere agevolmente curabile durante la fase clinica, poiché in questo caso non vi è necessità di andarla a cercare nel corso di quella preclinica [18, 20]. Al tempo stesso deve esistere un trattamento efficace per la malattia, se questa viene identificata prima del punto critico, poiché altrimenti una diagnosi precoce si traduce solo nell'«ammalarsi prima del tempo» e non in un'effettiva modifica della storia naturale [7, 20, 39]. Una volta identificata precocemente, la malattia deve essere trattabile immediatamente, e non dopo il punto critico o peggio dopo la comparsa di sintomi [18]. Infine, la terapia disponibile non deve essere eccessivamente rischiosa o nociva, considerando anche che una parte di quelli sottoposti a terapia saranno casi di falsa positività o di pseudomalattia [20, 39].

#### *Caratteristiche del paziente o della popolazione di pazienti prescelta*

Il paziente deve avere un'aspettativa di vita adeguata [44] anche a prescindere dalla malattia ricercata dallo screening.

[41] identified a cost/year of life (quality-adjusted) gained of \$7,760 for a yearly incidence of ruptured aneurysms of 0.02 and of \$39,450 for an incidence of 0.01; according to more recent estimates, in which the incidence of bleeding aneurysms is defined as 0.005, screening was no longer cost-effective (the benefit per quality-adjusted year of life gained was even negative). In another report [42] CT screening for lung cancer was cost-effective at \$23,100/year of life gained in a population of smokers at lower risk (prevalence of cancer of 0.7%) and at \$5,940 for a high risk cohort (2.7% prevalence). In a simulated study on 50-year-old patients with C-positive cirrhosis [43], screening for hepatocarcinoma (HCC) by serum alfafetoprotein (AFP) testing and ultrasonography involved, compared to no screening, an increase in the cost-effectiveness ratio of \$26,689/per quality-adjusted year of life, screening by AFP testing and multiphase CT an increase of \$25,232 and screening by AFP testing and Magnetic Resonance imaging an increase of \$118,000.

#### *Disease characteristics*

*The disease must have a known natural history, and in particular we need to know when the critical point occurs: as stated, the test can be effective only if this point occurs during the preclinical detectable phase of the disease.*

*The disease must be serious, in terms of morbidity and/or mortality, to justify morally and economically the costs and risks of screening: failed detection and preclinical treatment must have serious consequences [18, 20].*

*As a general rule, the disease should not be too rare, as otherwise the pre-test and post-test likelihood of disease will inevitably be low, as stated by Bayes' theorem [2, 18, 20, 30]. A low (preclinical) prevalence is associated, that is, with a reduced number of positive cases even when the test is highly sensitive. Furthermore, if the prevalence is low, even a very specific test will identify more false positives than true positives [2]. Prevalence and seriousness are, generally speaking, inverse parameters: a very rare disease must be very serious to justify screening whereas a less serious disease must be common among the general population for screening to be cost-effective [18].*

*The disease should not be easily treatable during its clinical phase, as in this case there is no need to screen for it during the preclinical phase [18, 20]. At the same time effective treatment must exist for a disease detected before the critical point, as otherwise early diagnosis will only translate into "falling ill early" and not into any real change of the natural course of disease [7, 20, 39]. Once it has been detected, we must be able to treat the disease at once, and not after the critical point or, worse still, after the symptoms have manifested [18]. Finally, the available treatment must not be too risky or toxic, given that some of those treated will be false positive cases or cases of pseudodisease [20, 39].*

#### *Characteristics of the patient or selected patient population*

*The patient must have a sufficient life expectancy [44], regardless of the disease being screened for. In particular he*

In particolare egli non deve avere altre malattie oncologiche, specie perché possono creare il problema di diagnostica differenziale tra la lesione ricercata ed un'eventuale metastasi. L'importanza di malattie associate è anche legata alla possibilità che il soggetto «salvato» da una neoplasia con lo screening venga poco dopo perso perché a rischio di altre malattie, come quelle cardiovascolari [32]. Inoltre il paziente deve avere caratteristiche generali di salute per cui, in caso di reperto positivo, può essere effettivamente eleggibile per il trattamento, ed in particolare per l'intervento chirurgico.

Il paziente deve essere adeguatamente motivato, per limitare al massimo i casi persi al follow-up. D'altro canto, è esperienza comune come i soggetti più bendisposti verso la prevenzione siano anche quelli più ansiosi, e quindi quelli meno collaboranti per un'ottimale riuscita tecnica dell'esame. L'ansia generata dall'attesa del controllo periodico, lo sanno bene i soggetti in follow-up oncologico, è di gran lunga più intensa e durevole della soddisfazione derivante da una risposta negativa del test.

*or she should not have other oncological diseases, since these might raise a problem of differential diagnosis between the lesion being searched for and a possible metastasis. The importance of associated disease is also related to the possibility that a subject "saved" from cancer by screening is soon lost because at risk of other diseases, such as cardiovascular disease [32]. In addition, the patient must have a general health condition which, in the event of a positive result, makes him eligible for treatment, and especially for surgery.*

*The patient must be sufficiently motivated in order to limit the number of cases lost to follow-up. On the other hand, it is known that the subjects most keen on prevention are also very anxious and therefore the least cooperative for the optimal success of the examination. The anxiety generated by waiting for a periodic check-up—and subjects being followed up for cancer know this only too well—is far more intense and long-lasting than is the relief deriving from a negative result.*

## Bibliografia/References

- 1) Spurgeon D, Burton TM: Using the CT scan as a check-up device. *Wall Street Journal*, 23 marzo, 1, 2000.
- 2) Baker SR: Abdominal CT screening: inflated promises, serious concerns. *AJR* 180: 27-30, 2003.
- 3) Berlin L: Should whole-body CT screening be performed with contrast media? *AJR* 180: 323-325, 2003.
- 4) Earnst F, Swensen SJ, Zink FE: Respecting patient autonomy: screening at CT and informed consent. *Radiology* 226: 633-634, 2003.
- 5) Berlin L: Liability of performing CT screening for coronary artery disease and lung cancer. *AJR* 179: 837-842, 2002.
- 6) Illes J, Fan E, Koenig BA *et al*: Self-referred whole-body CT imaging: current implications for health care consumers. *Radiology* 228: 346-351, 2003.
- 7) Brant-Zawadzki MN: CT screening: why I do it. *AJR* 179: 319-326, 2002.
- 8) Brant-Zawadzki MN: Screening on demand: portent of a revolution in medicine. *Diagn Imaging* 22: 25-27, 2000.
- 9) Stanley RJ: Inherent dangers in radiologic screening. *AJR* 177: 989-992, 2001.
- 10) Berlin L: Potential legal ramifications of whole-body CT screening: taking a peek into Pandora's box. *AJR* 180: 317-322, 2003.
- 11) Taylor AJ, O'Malley PG: Self-referral of patients for electron-beam computed tomography to screen for coronary artery disease. *N Engl J Med* 31: 2018-2020, 1998.
- 12) Forster BB, Mayo JR: Rational computed tomography screening in 2003. *Can Assoc Radiol J* 54: 14-17, 2003.
- 13) Mahadevia PJ, Fleisher LA, Frick KD *et al*: Lung cancer screening with helical computed tomography in older adult smokers: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA* 15: 313-322, 2003.
- 14) Ferrucci JT: Colon cancer screening with virtual colonoscopy: promise, polyps, politics. *AJR* 177: 975-988, 2001.
- 15) Ferrucci JT: Virtual colonoscopy for colon cancer screening: further reflections on polyps and politics. *AJR* 181: 795-797, 2003.
- 16) Rogers LF: Whole-body CT screening: edging toward commerce. *AJR* 179: 823, 2002.
- 17) Zompatori M, Battista G, Sciascia N *et al*: Lo screening del carcinoma broncogeno (CB) mediante Tomografia Computerizzata (TC). Più domande che risposte. *Radiol Med* 101: 313-320, 2001.
- 18) Herman CR, Gill HK, Eng J *et al*: Screening for preclinical disease. Test and disease characteristics. *AJR* 179: 825-831, 2002.
- 19) Black WC, Welch HG: Screening for disease. *AJR* 168: 3-11, 1997.
- 20) Obuchowski NA, Graham RJ, Baker ME *et al*: Ten criteria for effective screening: their application to multislice CT screening for pulmonary and colorectal cancers. *AJR* 176: 1357-1362, 2001.
- 21) Peterson KA, DiSario JA: Secondary prevention: screening and surveillance of persons at average and high risk for colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 16: 841-865, 2002.
- 22) Holland WW: Taking stock. *The Lancet*, December 21, 1494-1497, 1974.
- 23) Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM *et al*: Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst* 92: 1308-1316, 2000.
- 24) Bonebrake CR, Noller KL, Loehnen CP *et al*: Routine chest roentgenography in pregnancy. *JAMA* 240: 2747-2752, 1978.
- 25) Farnsworth PB, Steiner E, Klein RM *et al*: The value of routine preoperative chest roentgenograms in infants and children. *JAMA* 244: 582-583, 1980.
- 26) Gillespie HW: Routine abdominal radiology in periodic health examinations. *Acta Radiol* 10: 299-304, 1970.
- 27) Henschke CI, Yankelevitz DF: Screening for lung cancer. *J Thorac Imag* 15: 21-27, 2000.
- 28) Gluecker TM, Johnson CD, Wilson LA *et al*: Extracolonic findings at CT colonography: evaluation of prevalence and cost in a screening population. *Gastroenterology* 124: 911-916, 2003.
- 29) Laghi A, Catalano C, Panebianco V *et al*: Ottimizzazione della tecnica della colonoscopia virtuale utilizzando un apparecchio di Tomografia Computerizzata spirale multistrato. *Radiol Med* 100: 459-464, 2000.
- 30) Baker ME, Obuchowski NA, Graham RJ *et al*: Ten criteria for effective screening (reply). *AJR* 18: 509, 2002.
- 31) Pwee KH: Multislice/spiral computed tomography for screening for coronary artery disease. *Issues Emerg Health Technol* 43: 1-4, 2003.
- 32) Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE *et al*: Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic Experience. *Radiology* 226: 756-761, 2003.
- 33) Swensen SJ: CT screening for lung cancer. *AJR* 179: 833-836, 2002.
- 34) Hara AK, Johnson CD, MacCarty RL *et al*: Incidental extracolonic findings at CT colonography. *Radiology* 215: 353-357, 2000.
- 35) Katz DS, Jorgensen MJ, Rubin GD: Detection and follow-up of important extra-arterial lesions with helical CT angiography. *Clin Radiol* 54: 294-300, 1999.
- 36) Katz DS, Scheer M, Lumerman JH *et al*: Alternative or additional diagnoses on unenhanced helical computed tomography for suspected renal colic: experience with 1000 consecutive examinations. *Urology* 56: 53-57, 2000.
- 37) Peterson MS, Baron RL, Marsh JW *et al*: Pretransplantation surveillance for possible hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: epidemiology and CT-based tumor detection rate in 430 cases with surgical-pathologic correlation. *Radiology* 217: 743-749, 2000.
- 38) Kalra MK, Maher MM, Sahani DV *et al*: Low-dose CT of the abdomen: evaluation of image improvement with use of noise reduction filter - pilot study. *Radiology* 228: 251-256, 2003.
- 39) Kopans DB, Monses B, Smith R *et al*: Ten criteria for effective screening (lettera). *AJR* 178: 508-509, 2002.
- 40) Amis ES: CT screening (lettera). *Radiology* 228: 901-902, 2003.
- 41) Yoshimoto Y, Wakai S: Cost-effectiveness analysis of screening for asymptomatic, unruptured intracranial aneurysms. A mathematical model. *Stroke* 30: 1621-1627, 1999.
- 42) Marshall D, Simpson KN, Earle CC *et al*: Economic decision analysis model of screening for lung cancer. *Eur J Cancer* 37: 1759-1767, 2001.
- 43) Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA *et al*: Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: a cost-utility analysis. *Am J Gastroenterol* 98: 679-690, 2003.
- 44) Henschke CI, Yankelevitz DF, McCauley DI *et al*: Guidelines for the use of spiral computer tomography in screening for lung cancer. *Eur Respir J Suppl* 39: 45s-51s, 2003.

*Dott. O. Catalano  
Via F. Crispi, 92  
80121 Napoli NA  
Tel. 081/7612417  
Fax 081/8552246  
E-mail: orlandcat@tin.it*