

Sovradiagnosi: esito non inatteso degli eccessi in medicina.

Dalla definizione del problema alla ricerca di soluzioni per il bene dei pazienti

“Ti capita di sentirti stanco la mattina?

Potresti soffrire della sindrome del testosterone basso.”

“Tuo figlio è molto attivo? Attenta, potrebbe trattarsi del disturbo da deficit di attenzione-iperattività.”

“È essenziale trattare sempre il prediabete per evitare complicanze.”

Ricevere una diagnosi, di solito, è il primo passo verso la cura. In alcuni casi, tuttavia, ricevere una diagnosi è solo l'inizio di una cascata di problemi. Per esempio, quando una persona riceve la diagnosi di una patologia che non avrà alcun effetto sulla durata o sulla qualità della sua vita, ci troviamo di fronte a un caso di sovradiagnosi.

Secondo una definizione¹ condivisa, la sovradiagnosi è “l'attribuzione a una persona di un'etichetta di malattia o di anomalia che non avrebbe recato alcun danno a quella persona anche se non fosse stata

Camilla Alderighi
Raffaele Rasoini
Associazione
Alessandro Liberati
- Cochrane Affiliate
Centre

scoperta, la creazione di nuove diagnosi attraverso la medicalizzazione di esperienze di vita ordinaria o l'espansione di diagnosi esistenti attraverso l'abbassamento delle soglie o dei criteri di malattia, senza evidenza di un miglioramento degli esiti. Gli individui non traggono alcun beneficio clinico dalla sovradiagnosi; d'altra parte, a causa di questa possono subire danni fisici, psicologici ed economici”.

Le dimensioni di questo problema non sono trascurabili. Ad esempio, uno studio² condotto in Australia che ha preso in considerazione 5 tipi di tumore (mammella, prostata, rene, tiroide, melanoma) ha stimato che tra il 18 per cento e 24 per cento di questi tumori potrebbe essere sovradiagnosticato. La sovradiagnosi però non riguarda solo i tumori ma interessa pato-

Quando tutta una società si organizza in funzione di una caccia preventiva alle malattie, la diagnosi assume i caratteri di un'epidemia

Ivan Illich

logie eterogenee per settore e per età come la sindrome dell'ovaio policistico, il pre-diabete, il deficit di attenzione-iperattività, gli aneurismi aortici ecc.

Per comprendere rapidamente il concetto di sovradiagnosi è sufficiente recarsi a uno dei (rari) congressi medici che sono incentrati su quest'argomento e osservare le slide che presentano i relatori. Dopo poco, l'osservatore noterà che tende a ricorrere un certo tipo di grafico che assomiglia a una forbice (vedi figura) e in cui è rappresentato l'andamento nel tempo di due variabili: l'incidenza di una malattia e la mortalità per quella malattia. Quando si effettua per esempio uno screening per la ricerca di una neoplasia, osserviamo un impennarsi della curva di incidenza di quella neoplasia a partire dall'introduzione dello screening, come conseguenza attesa dell'aumentato riscontro; per coerenza, ci aspetteremmo che in parallelo all'aumentato riscontro della neoplasia, la curva della mortalità decrescesse come risultato di un trattamento più precoce. Tuttavia, questo può non accadere e la curva della mortalità, anziché decrescere come atteso, può rimanere analoga al periodo che ha preceduto lo screening. Quando presente

questo fenomeno è suggestivo della presenza di sovradiagnosi di una malattia.

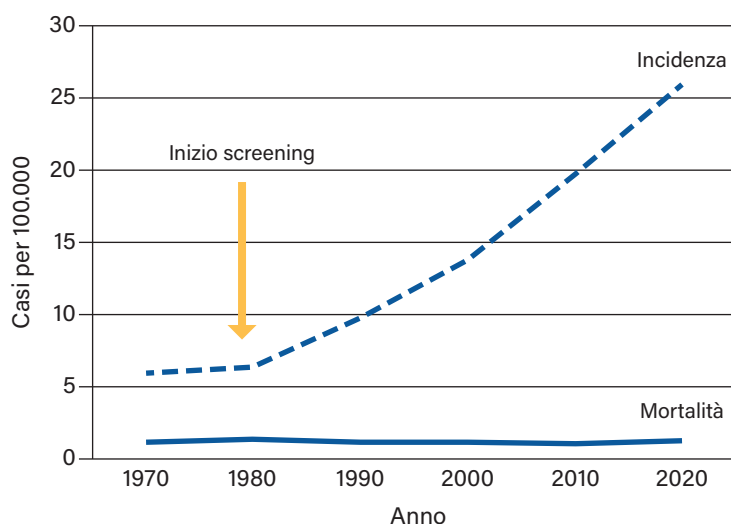
Purtroppo, fare più diagnosi non sempre significa aumentare la sopravvivenza o migliorare la vita delle persone. Curve simili vengono comunemente presentate riguardo al caso degli screening dei tumori tiroidei, mammari, di melanoma cutaneo o di tumore prostatico.

I due determinanti principali della sovradiagnosi sono:

- ▼ la decisione di estendere i criteri per definire una malattia (sovra-definizione),
- ▼ l'eccessiva facilità di rilevazione di una malattia (sovra-rilevamento).

Un esempio di sovra-definizione è abbassare la soglia da 140 a 130 mmHg per definire la presenza di ipertensione arteriosa,

Figura. Rappresentazione generica di una patologia sovradiagnosticata dopo l'introduzione di un percorso di screening.



senza che vengano migliorate la qualità o la quantità di vita delle tante persone che hanno ricevuto questa diagnosi. Lo stesso può dirsi per numerosi altri fattori di rischio riguardo ai quali, negli ultimi anni, è stata osservata una graduale estensione dei criteri diagnostici, come i livelli di colesterolemia o di glicemia.

Il sovra-rilevamento, invece, fa riferimento al comune riscontro di anomalie destinate a non progredire, a regredire, oppure a progredire così lentamente che non avrebbero mai determinato alcun problema per la persona anche se non fossero state diagnosticate. Il sovra-rilevamento è quindi correlabile con l'uso sempre più diffuso di tecnologie diagnostiche ad alta risoluzione in grado di documentare molteplici anomalie di incerto significato.

Per esempio, nei pazienti che vengono sottoposti ad angio-tac toracica per il sospetto di embolia polmonare, il riscontro di rilievi incidentali che richiedono un follow up è stato riportato³ come molto più probabile rispetto al rilievo degli emboli polmonari per i quali l'esame era stato richiesto. Non solo, ma l'angio-tac toracica è un esame così sensibile da documentare⁴ piccoli emboli polmonari sub-segmentali – anch'essi di incerto significato – che potrebbero non richiedere alcun trattamento. Quindi, la sovradiagnosi è una diagnosi reale, e non una diagnosi sbagliata, né tantomeno un risultato falsamente positivo di un test diagnostico. Si tratta di una diagnosi effettiva, come per esempio una lesione di un distretto, avvalorata dalla conferma istologica di neoplasia.



Un fenomeno in crescita

In un recente saggio⁵ sulle origini del nome, Scott Podolsky, direttore del Center for the history of medicine ad Harvard, ricorda che una delle prime menzioni del concetto di sovradiagnosi risale al 1924, anno in cui, in occasione di una conferenza a Ottawa, un medico canadese, di nome James Douglas Adamson, tenne un discorso su come gli avanzamenti nella cura della tubercolosi avessero stimolato una corsa alla “diagnosi precoce, come *conditio sine qua non* di un trattamento adeguato”. Il problema, notò già allora Adamson, era il sottoprodotto della diagnosi precoce, cioè la sovradiagnosi di lesioni polmonari di incerto significato: “un male per i pazienti, psicologicamente, economicamente e fisicamente; un male per i medici mentalmente e moralmente; un male per il Paese, economicamente”.

Se già nel 1924 si affacciava alla comunità scientifica la consapevolezza della sovradiagnosi, ci sarebbero voluti ancora molti anni perché il termine cessasse di essere un concetto astratto. Dal 1924 al 2002, anno in cui ci siamo laureati, gli articoli indicizzati su PubMed contenenti il termine sovradiagnosi erano appena 639, mentre solo negli ultimi dieci anni ne sono stati pubblicati 3313.

Perché questo aumento? Il nodo che lega gli avanzamenti tecnologici e della ricerca farmaceutica con grandi interessi economici ha certamente avuto un ruolo di primo piano. Così come, negli anni Venti del secolo scorso, l'avvento dei sanatori fece accrescere la domanda di una diagnosi precoce (e quindi sanabile) di tubercolosi, così in epoca contemporanea il raffinamento tecnologico degli esami diagnostici e quello farmaceutico delle terapie hanno condotto ad un abbassamento della soglia di diagnosi di varie condizioni nonché alla comparsa di nuove diagnosi.

Negli anni Cinquanta, per esempio, l'ipertensione arteriosa veniva trattata con farmaci a elevata tossicità o addirittura con improbabili soluzioni chirurgiche; l'arrivo dei diuretici tiazidici, farmaci efficaci,

PER APPROFONDIRE

Quando gli screening sono inutili e dannosi

In un report* del gennaio 2021 che ha revisionato in modo sistematico gli studi randomizzati sullo screening cardiovascolare, l'Organizzazione mondiale della salute (Oms) si è pronunciata a sfavore dell'utilità di questo tipo di indagine nella popolazione generale. Gli autori del report hanno esaminato 22 studi randomizzati, di cui 14 sullo screening del profilo di rischio cardiovascolare, quattro sulla ricerca di aneurismi dell'aorta addominale, due sulla fibrillazione atriale e due sullo screening di condizioni cardiovascolari in combinazione. Nessuno degli studi esaminati ha rilevato una riduzione della mortalità o morbilità cardiovascolare né della mortalità totale nei soggetti sottoposti a screening rispetto ai soggetti non sottoposti. Sulla base dell'assenza di prove di un beneficio netto dello screening, l'Oms ha quindi ritenuto che ci siano elementi a sufficienza per controindicare programmi nazionali o regionali di screening cardiovascolare di popolazione. Ma non solo una sovradiagnosi può rivelarsi inutile; quello che è peggio è che può rivelarsi anche dannosa. I risultati di una revisione sistematica Cochrane** sullo screening mammografico sono un esempio rappresentativo. La revisione ha evidenziato che, ogni 2000 donne tra i 39 e i 74 anni invitate a uno screening mammografico annuale, solo una eviterà nei dieci anni successivi di morire per tumore mammario, al prezzo di 200 donne che subiranno le conseguenze fisiche e psicologiche di una falsa diagnosi (casi falsamente positivi) e di 10 donne con una sovradiagnosi di tumore mammario (ovvero un tumore sottoposto a interventi medici che, se fosse rimasto non diagnosticato, non avrebbe comunque diminuito la sopravvivenza).

* Eriksen CU, et al. What is the effectiveness of systematic population-level screening programmes for reducing the burden of cardiovascular diseases? Copenhagen: Who Regional office for Europe, 2021.

** Gøtzsche PC, Jørgensen K. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev 2013;2013:CD001877.

relativamente sicuri e di facile impiego, permise ai medici di rendere il trattamento alla portata di un'ampia popolazione, ma – sostiene il clinico e storico Jeremy Greene – spianò anche la strada ai tentativi commerciali di ampliare progressivamente l'etichetta della diagnosi di ipertensione.

Un altro dei prodotti dell'alleanza tra progresso tecnologico e interessi economici è il cosiddetto fenomeno dell'*over-selling*, tangente alla sovra-definizione di malattia; ovvero la trasformazione in malattie di esperienze spiacevoli, spesso di lieve entità e in molti casi transitorie come attraversare un momento di tristezza, di difficoltà di concentrazione o di insonnia. Alla

base dell'*over-selling* c'è un interesse nei confronti dello spostamento della linea di malattia verso la normalità. Se, fino a pochi anni fa, la tristezza veniva considerata in prima battuta un fenomeno reattivo e transitorio, oggi rischia invece di essere etichettata precocemente come sindrome depressiva. Etichetta che non giova al paziente, ma che può giovare certamente all'industria.

Che una diagnosi "in più" possa rappresentare una fonte di danno per la persona che la riceve è un concetto tanto pervasivo nella medicina contemporanea quanto poco intuitivo. Se una persona effettua un ecocolor Doppler dei tronchi sovra-aortici per il rilievo di un soffio carotideo e nel corso dell'esame viene incidentalmente rilevato anche un nodulo tiroideo, questo riscontro "in più" può essere fonte di preoccupazione, ma difficilmente sarà considerato come una potenziale fonte di danno. Secondo la strategia del "più è meglio" o del "prevenire è meglio che curare", molte persone che non lamentano alcun problema di salute si sottopongono a check-up nella speranza che una diagnosi "precoce" possa migliorare la durata o la qualità delle loro vite. Tuttavia, riguardo a questo, i risultati della letteratura scientifica tendono ad andare in una direzione tanto inaspettata quanto controintuitiva.

Ricevere un'etichetta di malattia sposta ognuno di noi, individui irripetibili, in un territorio impersonale e vulnerabile con specifiche regole da seguire oltre che una lunga scia di conseguenze

Questo non significa che dovremmo avere un atteggiamento nichilistico verso interventi medici come lo screening; ma significa invece che dovremmo, caso per caso, informare i pazienti dei benefici e dei rischi degli interventi medici, siano questi farmaci o test diagnostici. Nel caso di alcuni screening, tra i rischi dovremmo riportare chiaramente anche la sovradiagnosi e le sue conseguenze.

Cosa possiamo fare per prevenire la sovradiagnosi

Per mitigare il fenomeno della sovradiagnosi o prevenirlo, una strategia è indirizzare gli screening verso gruppi di popolazione a più alto rischio di sviluppare una determinata neoplasia e verificare se, in queste persone, un approccio di screening possa dimostrare⁶ un beneficio netto su esiti importanti.

Un altro approccio riguarda lo studio delle lesioni anomale che vengono rilevate agli esami istologici. Esiste, infatti, una notevole variabilità tra osservatori nella diagnosi di preparati istopatologici con caratteristiche ambigue per neoplasia. Effettuare studi prospettici o di sorveglianza attiva sull'andamento di lesioni molto precoci, piccole o con caratteristiche ambigue potrebbe essere di aiuto per definire quali tra queste siano destinate o meno a evolvere sfavorevolmente.

Similmente, è importante osservare nel tempo l'evoluzione di incidentalomi,⁷ così da individuarne le caratteristiche che aumentano la probabilità di progressione sfavorevole nei vari distretti corporei e indirizzare di conseguenza le decisioni cliniche. Potremmo poi lavorare sulle parole – che sono sempre importanti. Sappiamo, ad esempio, che la prognosi dei pazienti con tumore tiroideo papillare a basso rischio è la stessa sia che si opti per una sorveglianza attiva che per un intervento chirurgico; lo stesso vale per il carcinoma mammario duttale in situ a basso rischio. Sulla base del basso rischio di progressione della maggior parte di lesioni di questo tipo, anche se non trattate, alcuni ricercatori

hanno proposto di non definirle più “tumore” o “cancro”, bensì “lesioni indolenti a basso potenziale di malignità”, alleggerendo in questo modo il peso di una diagnosi che diventa un’etichetta.

Ricevere un’etichetta di malattia sposta ognuno di noi, individui irripetibili, in un territorio impersonale e vulnerabile che presenta specifiche regole da seguire oltre che una lunga scia di conseguenze.⁸ ricordarsi di dover assumere un trattamento a orari precisi, fissare appuntamenti, spostarsi per raggiungere l’ospedale o l’ambulatorio o la farmacia, subire eventuali effetti collaterali dei trattamenti e conseguenze psicologiche, economiche ecc.

Altri tentativi di arginare la sovradiagnosi riguardano una diversa modalità di rimborso⁹ degli interventi: nei distretti statunitensi e canadesi in cui le autorità avevano sospeso i rimborsi per alcune pratiche mediche ritenute di scarso valore sulla base delle prove scientifiche disponibili (per esempio lo screening del deficit di vitamina D), le sovradiagnosi legate a queste pratiche sono crollate insieme alla prescrizione delle pratiche stesse.

Molto possiamo fare anche attraverso la ricerca scientifica: uno studio recente,¹⁰ per esempio, ha randomizzato un gruppo di donne in gravidanza ad una definizione standard oppure più ampia di diabete gestazionale e ha poi confrontato benefici e rischi di queste diverse definizioni di malattia. Nelle donne con una definizione più ampia – e quindi con una soglia diagnostica più bassa – di diabete gestazionale non sono stati rilevati benefici in termini di minore probabilità di macrosomia del neonato e in queste stesse donne sono stati riportati più rischi legati proprio alla cura (maggiore frequenza di induzione del parto, uso dei servizi sanitari e di farmaci, ipoglicemia neonatale).

Infine, possiamo prevenire la sovradiagnosi rendendone più consapevoli le persone, per esempio ponendola all’attenzione pubblica nella comunicazione della scienza da parte sia dei ricercatori sia dei media.

Per il bene del paziente

Porre all’attenzione pubblica il concetto e i rischi della sovradiagnosi potrebbe anche illuminare il suo complementare e opposto, cioè la sottodiagnosi: a fronte di persone che vengono chiamate a effettuare esami non necessari o vengono curate per condizioni precliniche, ce ne sono altre che, pur essendo malate, faticano per esempio ad avere un appuntamento per un esame o una visita in tempi ragionevoli o a procurarsi le terapie di cui necessitano.

Margaret McCartney, medico di medicina generale a Glasgow, definisce questo fenomeno il “patient paradox”, ovvero, “se sei malato, devi essere paziente e determinato nel chiedere aiuto; se invece stai bene, sei a rischio di ricevere esami di screening non richiesti, di assumere trattamenti preventivi per malattie che non svilupperai mai, o terapie non necessarie”.

L’obiettivo di ogni medico è semplice: far star meglio i propri pazienti. La ricerca e le politiche sanitarie dovrebbero aiutarci quindi a rendere chiaro quando questo obiettivo, pur con tutte le buone intenzioni, viene disatteso. ▲

L’obiettivo di ogni medico è semplice: far star meglio i propri pazienti. La ricerca e le politiche sanitarie dovrebbero aiutarci quindi a rendere chiaro quando questo obiettivo, pur con tutte le buone intenzioni, viene disatteso

Bibliografia

- 1 Woloshin S, Kramer B. *BMJ* 2021;375:n2854.
- 2 Glasziou PP, et al. *Med J Aust* 2020;212:163-8.
- 3 Hall WB, et al. *Arch Intern Med* 2009;169: 1961-5.
- 4 Soylemez Wiener R, et al. *BMJ* 2013;347:f3368.
- 5 Podolsky S. *BMJ* 2022;378:o1679.
- 6 Esserman L, et al. *Breast Cancer Res Treat* 2021;189:593-8.
- 7 O’Sullivan JW, et al. *BMJ* 2018;361:k2387.
- 8 Korenstein D, et al. *JAMA Intern Med* 2018;178:1401-7.
- 9 Henderson J, et al. *JAMA Intern Med* 2020;180:524-31.
- 10 Crowther CA, et al. *N Engl J Med* 2022;387:587-8.

