



Eccessi diagnostici nella prevenzione oncologica. Un esito evitabile. Sui rischi e benefici degli screening

Carlo Senore
Epidemiologo

*Ssd Epidemiologia e screening - Cpo
Aou Città della salute e della scienza, Torino*

La diagnosi precoce dei tumori, ma anche di altre malattie croniche, è vista con favore sia dalla popolazione sia dai medici, poiché l'idea che "curare prima significhi curare meglio" è non solo attraente ma intuitivamente convincente. Come evidenziato nel contributo dei colleghi Camilla Alderighi e Raffaele Rasoini (vedi pag. 5), due fenomeni hanno però messo in crisi questo modello, facendo emergere i rischi che possono derivare da un approccio diagnostico troppo aggressivo.

Gli sviluppi della tecnologia rendono disponibili metodiche diagnostiche ad alta risoluzione che permettono di individuare lesioni in una fase precoce del loro sviluppo, inclusi casi indolenti o a lenta evoluzione, di incerto significato clinico. L'utilizzo

sempre più frequente di queste metodiche, anche in assenza di indicazioni specifiche, ha determinato inoltre un aumento dei casi in cui vengono riscontrate anomalie di cui non si conosce la storia naturale. A questo si è aggiunta la tendenza ad abbassare la soglia per l'indicazione al trattamento di diverse condizioni come il diabete o l'ipertensione, o a medicalizzare condizioni in precedenza considerate non patologiche, con un incremento della quota di popolazione etichettata come malata ed esposta quindi ai rischi associati ad accertamenti diagnostici e trattamenti di incerta utilità. Mentre questo secondo fenomeno determina un aumento, potenzialmente artificioso (*diseases mongering*), delle condizioni classificate come malattie,¹ il primo comporta il rischio di esporre ad accertamenti e trattamenti inutili e potenzialmente dannosi una quota di persone portatrici di lesioni correttamente diagnosticate, che non avrebbero però causato disturbi nell'arco della vita. Questo fenomeno, definito dal concetto di sovradiagnosi, è noto da tempo nell'ambito degli screening oncologici. Anche una certa quota di casi diagnosticati a seguito della comparsa di sintomi si caratterizza per una progressione lenta,²

ma questa quota è più alta tra le lesioni diagnosticate in fase precoce a seguito della somministrazione di un test di screening. L'anticipazione della diagnosi rappresenta quindi una delle condizioni necessarie per l'efficacia di una strategia di screening, in quanto permette di individuare il tumore in una fase in cui la somministrazione di un trattamento efficace può modificare la prognosi, riducendo il rischio di morte, ma allo stesso tempo espone al rischio di diagnosticare lesioni di scarso significato clinico.

Lo screening tra costi e benefici: quali stime?

Il dibattito sul peso da attribuire alla sovradiagnosi nelle stime di costo-beneficio degli interventi di screening (in particolare per gli screening dei tumori della mammella e della prostata) resta aperto. Non è, almeno al momento, possibile individuare i tumori a lenta progressione (sovradiagnosticati) e l'entità della sovradiagnosi viene pertanto stimata sulla base di assunzioni relative alla storia naturale della malattia, agli effetti dello screening e all'andamento della patologia in assenza di screening. La variabilità di queste stime riflette le incertezze (non sempre riconosciute) relativamente alla validità di tali assunzioni³. Una recente revisione delle diverse metodologie utilizzate per la stima della sovradiagnosi ha evidenziato come ciascuna di esse presenti limiti, anche se alcune permettono di ricavare stime più affidabili.⁴

Per quanto riguarda lo screening mammografico, oltre alla revisione Cochrane⁵ citata da Alderighi e Rasoini, sono state pubblicate almeno altre tre analisi, condotte da un panel di esperti indipendenti inglesi,⁶ da un gruppo multidisciplinare di esperti della rete europea dei programmi di screening mammografico⁷ e dall'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro.⁸ tutte queste analisi derivano stime molto più basse della quota di sovradiagnosi e concludono che lo screening mammografico (condotto secondo i pro-

L'anticipazione della diagnosi rappresenta una delle condizioni necessarie per l'efficacia di una strategia di screening. Ma allo stesso tempo espone al rischio di diagnosticare lesioni di scarso significato clinico

tocolli dei programmi organizzati di popolazione europei) riduce la mortalità per tumore della mammella e presenta un rapporto costi-benefici favorevole.

Il confronto tra le diverse stime è reso più difficile anche dalla mancanza di una chiara definizione del quadro di riferimento. Vengono infatti analizzati sotto l'etichetta "screening" interventi che presentano caratteristiche molto diverse: dai programmi organizzati di popolazione, per lo screening dei tumori di colon-retto, cervice uterina e mammella, implementati in quasi tutti i Paesi europei e inclusi, in Italia, nei Lea, a iniziative di prevenzione attuate al di fuori di programma organizzati, che adottano protocolli spesso non in linea con le raccomandazioni delle linee guida più autorevoli (intervalli più ravvicinati e/o fasce di età più ampie), fino a campagne di promozione di test per la diagnosi precoce di tumori per cui non vi è evidenza di un effetto favorevole dell'anticipazione diagnostica. Una comunicazione di questo tipo non necessariamente contribuisce ad aumentare il livello di conoscenza e la consapevolezza dei cittadini sui rischi e sui benefici dello screening. Presentare come un esempio dei rischi dello "screening" l'assenza di un beneficio di salute associabile all'aumento delle diagnosi di tumori della tiroide o dei melanomi, quando i trend (e i danni) osservati sono il risultato di una diffusione incontrollata di interventi di diagnosi precoce per i quali non esistono prove di un effetto favorevole sulla mortalità (condizione necessaria per introdurre un intervento di screening), o richiamare l'attenzione sui potenziali rischi dello screening mammografico facendo riferimento alle stime di sovradiagnosi per un protocollo di screening annuale a partire dai 39 anni – che non è raccomandato né dalle linee guida né dai programmi di popolazione – rischia infatti di generare confusione, veicolando messaggi fuorvianti, o comunque non rilevanti per orientare la decisione rispetto all'adesione all'offerta di screening da parte del Servizio sanitario nazionale.

La corretta informazione ai cittadini

Pur con questi limiti, il dibattito sulla sovradiagnosi ha comunque contribuito a rafforzare la consapevolezza dell'importanza di garantire una corretta informazione alle persone invitate a sottoporsi ai test di screening. In particolare, per lo screening mammografico, il gruppo Euroscreen⁹ aveva elaborato un documento di supporto alla produzione di materiale disegnato per veicolare informazioni quantitative relative a rischi e benefici dello screening, esaustive, equilibrate, trasparenti e di facile comprensione.

Vengono analizzati sotto l'etichetta "screening" interventi che presentano caratteristiche molto diverse

Le iniziative italiane, coordinate dall'Osservatorio nazionale screening, sono state finalizzate in questi anni sia a sviluppare materiale informativo che possa favorire una scelta consapevole da parte delle persone invitate nei programmi di screening, sia a sensibilizzare e formare gli operatori che devono rispondere alle richieste degli utenti nelle diverse fasi del percorso di screening. Per superare alcuni dei limiti dell'informazione veicolata tramite materiale scritto, è stato anche proposto l'utilizzo di strumenti infor-

PER APPROFONDIRE**Scrivere di screening per una scelta informata**

L'Osservatorio nazionale screening (Ons) con il coinvolgimento degli operatori del Gruppo italiano screening del cervico-carcinoma, del Gruppo italiano screening mammografico e del Gruppo italiano screening coloretale e professionisti della comunicazione ha promosso l'elaborazione di documenti che raccolgono le risposte alle domande che più frequentemente vengono poste dagli utenti, elaborate con il contributo di operatori, utenti e associazioni di pazienti e cittadini attraverso interviste e focus group. Il gruppo di comunicazione inter-screening dell'Ons ha prodotto materiale che contiene suggerimenti teorici e strumenti pratici (griglie per la valutazione dei materiali usati nei programmi, modelli di lettere e opuscoli), per supportare i programmi italiani nella preparazione di strumenti informativi, da allegare all'invito, che presentino un quadro accurato ed equilibrato di benefici, rischi e incertezze relativamente agli interventi proposti.

mativi via web. Uno di questi strumenti (www.donnainformata-mammografia.it) è stato recentemente sviluppato per i programmi di screening mammografico in Italia da un gruppo multidisciplinare coordinato dall'Istituto Mario Negri di Milano ed è stato testato anche in due programmi piemontesi. Lo strumento raccoglie il meglio delle informazioni disponibili e ha dimostrato di essere facile da usare e di non spaventare le donne ma di aiutarle a scegliere.

È invece ancora da definire l'influenza di questo tipo di strumenti sul piano dell'equità.

Modulare e personalizzare l'offerta

L'accresciuta consapevolezza della variabilità che caratterizza il comportamento delle lesioni neoplastiche e le risposte individuali ha anche contribuito a rendere più evidente l'importanza che le scelte di trattamento possono avere nel determinare il rapporto rischi-benefici dello screening e a stimolare l'avvio di ricerche sullo screening personalizzato. Se infatti risulta difficile identificare le lesioni a bassa (o nulla) probabilità di progressione, possiamo però mirare a ridurre l'impatto del trattamento, considerando approcci meno

invasivi, come gli interventi conservativi, o l'utilizzo della metodica del linfonodo sentinella per i tumori della mammella, o i protocolli di attesa vigile per i tumori della prostata.

Contenere il sovratrattamento appare quindi come un obiettivo da perseguire per mitigare gli effetti della sovradiagnosi, sia in ambito di screening che in ambito clinico. Ad esempio, l'introduzione in Italia dei programmi di screening organizzato per i tumori della mammella ha determinato una riduzione degli interventi invasivi.¹⁰

Parallelamente alla modulazione dell'intensità di trattamento in funzione delle caratteristiche della lesione, una modulazione dell'offerta di screening sulla base del livello di rischio delle persone invitate, definito da familiarità, profilo genetico, stile di vita e storia di screening, permetterebbe di minimizzare i rischi legati agli accertamenti indotti dallo screening per le persone che hanno meno probabilità di derivarne un beneficio, riducendo la frequenza dei test per sottogruppi di popolazione a basso rischio e riservando protocolli più intensivi per le persone a rischio più elevato.

L'indicazione ad adottare questo approccio è anche contenuta nella proposta della Commissione europea, pubblicata lo scorso settembre, di aggiornare le raccomandazioni del Consiglio europeo sugli screening oncologici del 2003. Oltre a raccomandare l'avvio di progetti pilota per l'introduzione di programmi di screening per il tumore della prostata e del polmone, nel documento si conferma l'indicazione a offrire lo screening per i tumori della cervice uterina, mammella e colon-retto nell'ambito di programmi organizzati, prevedendo, ove possibile, la sperimentazione di protocolli di screening modulati in base al rischio.

La recente scelta a livello nazionale di spostare l'età di inizio dello screening a 30 anni per le donne vaccinate contro hpv a 12 anni è uno dei primi esempi di applicazione nei programmi organizzati di mo-

dulazione dei protocolli di screening sulla base di fattori di rischio, diversi da quello dell'età.

In sintesi

Nell'ambito della prevenzione oncologica la tutela del bene del paziente può quindi essere perseguita adottando criteri rigorosi nella scelta degli interventi, ponendo attenzione in particolare a contrastare iniziative di diagnosi precoce per le quali non vi sia evidenza di efficacia, scoraggiare l'adozione di protocolli che prevedano intervalli ravvicinati in assenza di una solida evidenza, evitare l'uso di metodiche diagnostiche o terapie aggressive, quando non sia chiaro il potenziale beneficio, secondo un approccio parsimonioso alla diagnosi precoce già suggerito anni fa.¹¹

Considerazioni simili sono alla base della raccomandazione contenuta nel Codice europeo contro il cancro ad aderire ai programmi organizzati di screening per ridurre il proprio rischio di morire e/o ammalarsi di tumore della mammella, colon-retto e cervice uterina. L'adozione da parte di questi programmi di protocolli basati su solide prove di efficacia e il monitoraggio sistematico della qualità delle diverse fasi del percorso diagnostico terapeutico permettono di minimizzare i possibili rischi della diagnosi precoce, senza ridurne i potenziali benefici, tra i quali è anche documentata una riduzione delle disuguaglianze di mortalità per i tumori oggetto di screening.^{12,13} ▲

PER APPROFONDIRE

Protocolli di screening differenziati: cosa si sta facendo in Italia

Due programmi di screening italiani, tra cui quello di Torino, hanno già avviato una collaborazione con un progetto europeo di valutazione di un protocollo di screening per il tumore della mammella, che prevede intervalli personalizzati sulla base del rischio. Come nello studio europeo MyPebs, il livello rischio viene calcolato combinando l'informazione relativa a profilo genetico, caratteristiche del seno e familiarità. Il protocollo prevede intervalli annuali e controlli aggiuntivi per le donne classificate ad alto rischio e intervalli estesi a quattro per le donne a basso rischio. È inoltre in fase di avvio in Piemonte uno studio di valutazione di un protocollo per lo screening dei tumori colorettali che prevede intervalli di screening differenziati in base ad una stima del rischio derivata dall'analisi dei risultati degli esami precedenti.

Nell'ambito della prevenzione oncologica la tutela del bene del paziente può essere perseguita adottando criteri rigorosi nella scelta degli interventi

Bibliografia

- 1 Doran E, et al. Intern Med J 2008;38:858-61.
- 2 Segnan N. Epidemiol Prev 1995;19:293-6.
- 3 Njor SH, et al. Int J Cancer 2018;143:1287-94.
- 4 Ripping TM, et al. J Natl Cancer Inst 2017;109(10).
- 5 Gøtzsche PC, et al. Cochrane Database Syst Rev 2013;2013(6).
- 6 Independent UK panel on breast cancer screening. Lancet 2012;380:1778-86.
- 7 Puliti D, et al; Euroscreen working group. J Med Screen 2012;19 suppl:42-56.
- 8 Lauby-Secretan B, et al; International Agency for research on cancer handbook working group. Breast-cancer screening – viewpoint of the IARC working group. N Engl J Med 2015;372:2353-8.
- 9 Giordano L, et al; Euroscreen working group. J Med Screen 2012;19 suppl 1:67-71.
- 10 Zorzi M, et al; Impact working group. Br J Cancer 2006;95:1265-8.
- 11 Segnan N, et al. Int J Cancer 2016;139:554-73.
- 12 Pacelli B, et al. Eur J Public Health 2014;24:280-5.
- 13 Puliti D, et al. Ann Oncol 2012;23:319-23.