

Mammografia di screening: efficacia, effetti avversi e comunicazione

Breast screening: efficacy, adverse effects, and communication

Nereo Segnan

Centro di riferimento per l'epidemiologia e la prevenzione oncologica in Piemonte (CPO), AOU Città della salute e della scienza di Torino

Eugenio Paci

Epidemiologo, Firenze

Corrispondenza: Nereo Segnan
nereo.segnan@cpo.it

L'aggiornamento dello *IARC Handbook for Cancer Prevention: Breast Cancer Screening* del 2002,¹ che ha avuto una notevole influenza nella sanità pubblica internazionale, sarà pubblicato come volume nel corso del prossimo anno. La sintesi dei contenuti è stata divulgata in forma di breve *report* all'interno del *New England Journal of Medicine*.² Come accade solitamente nella produzione degli *IARC Handbook*, i contenuti sono il risultato del lavoro residenziale di un nutrito gruppo di esperti della materia che si sono riuniti presso la sede della IARC a Lione nel novembre 2014. Si tratta di un gruppo di lavoro internazionale e multidisciplinare. L'insieme delle questioni che riguardano temi essenziali per la cosiddetta prevenzione secondaria del tumore della mammella sono state affrontate in dettaglio sulla base di una revisione della letteratura scientifica e con un'ampia discussione effettuata sia in sottogruppi di lavoro sia in assemblea plenaria.

IL BACKGROUND

Questo aggiornamento era atteso perché la controversia sullo screening mammografico, scoppiata nel 2001 a seguito della revisione di Ole Olsen e Peter Gøtschzte,³ è continuata con grande vigore fino ad oggi, divenendo occasione di scontro e confronto non solo in campo scientifico, ma anche per l'opinione pubblica. La controversia è esemplare

di quanto oggi sia complesso il rapporto tra evidenza scientifica e comunicazione e di come ogni divergenza di valutazione possa essere, per i motivi più svariati, ragione di conflitti che divengono sfide nei *mass media*.

La polemica, seppure con sfumature diverse, ha coinvolto soprattutto l'America del Nord e l'Europa, dove nel corso degli anni lo screening mammografico si è sviluppato in maniera assai differente. Negli Stati Uniti, come tipico del sistema sanitario di quel Paese, è realizzato sotto forma di screening spontaneo, offerto nell'ambito di un sistema assicurativo individuale e che ha sempre messo al centro l'obiettivo della sensibilità e della qualità della prestazione, in presenza di una medicina fortemente difensivistica. In Europa, a partire dal Progetto Forrest,⁴ che ha lanciato nel 1985-1987 il programma di screening nazionale inglese, lo screening mammografico fa parte del programma di sanità pubblica. La maggior parte delle attività di screening in Europa sono condotte in programmi organizzati che seguono protocolli definiti dalle linee guida europee di *quality assurance* in tutte le fasi del processo di screening. I programmi europei organizzati a livello nazionale o regionale perseguono esplicitamente obiettivi di qualità della *performance* e di riduzione della mortalità per cancro della mammella nella popolazione, inoltre mirano a contenere il rischio di danni, come il tasso di richiamo per accertamenti e il rischio di sovradiagnosi e sovratrattamento.

Già nel 2003 il Consiglio europeo aveva raccomandato lo screening organizzato del carcinoma della mammella (oltre che del collo dell'utero e del colon retto) da offrire alla popolazione interessata nell'ambito della lotta contro il cancro quale

obiettivo di sanità pubblica.⁵ Al centro della risoluzione del Consiglio europeo era posta la necessità di sviluppare la comunicazione e favorire la decisione informata sull'adesione allo screening da parte della popolazione interessata. Tale posizione è ripresa dal Codice europeo per la prevenzione del cancro, pubblicato recentemente,⁶ che raccomanda ai cittadini europei la partecipazione ai programmi di screening organizzati.

L'AGGIORNAMENTO

L'*Handbook* sullo screening del carcinoma mammario che apparirà nel 2016 sarà un contributo essenziale di orientamento e costituisce, a nostro avviso, un punto di svolta. La revisione ha tenuto conto di tutti i test di screening attualmente disponibili, quali l'esame obiettivo del seno o l'autoesame del seno. Inoltre, è stata considerata la sostenibilità economica in Paesi a basso/medio reddito.

La revisione degli studi sulla mammografia come test primario di screening ha portato a rivalutare tutti i risultati degli studi randomizzati e controllati che hanno fornito l'evidenza scientifica, oggetto di interpretazioni controverse, alla base delle raccomandazioni e delle politiche di screening mammografico.

Per la prima volta, oltre che i trial randomizzati, sono stati inclusi nella valutazione i risultati degli studi osservazionali condotti con metodologie diverse che valutano i programmi di screening organizzato. Poiché riportano dati più recenti, tali studi riflettono in modo migliore la pratica attuale di screening rispetto ai trial condotti tra il 1960 e il 1980, e si prestano a valutazioni dell'impatto di popolazione.

I dati erano stati in larga parte già pubblicati nell'ambito del Progetto EUROSCREEN:⁷ un lavoro finalizzato non solo

a valutare l'evidenza disponibile, ma soprattutto a stabilire un riferimento per la metodologia di analisi degli studi di *outcome* di popolazione.

LE LINEE GUIDA

Le valutazioni confermano benefici ed effetti avversi dello screening mammografico. In particolare, l'evidenza scientifica di efficacia per le donne in età inferiore ai 50 anni è considerata limitata. Una *vetata questio* che ancora oggi conferma la necessità di proseguire nella ricerca e pone nuovi obiettivi di studio finalizzati a trovare una risposta a questa sfida che lo screening del tumore della mammella pone nelle donne in premenopausa.

Le raccomandazioni confermano che la mammografia rappresenta a tutt'oggi il test di screening da cui partire per accrescere la nostra capacità di identificare i tumori aggressivi e modificarne la prognosi con un trattamento adeguato. Allo stato attuale, esame clinico ed ecografia non hanno confermato le aspettative. Nuove possibilità tecnologiche, come la tomosintesi, sono considerate promettenti, ma richiedono ulteriori ricerche, soprattutto per verificarne l'effettiva capacità di aggiungere efficacia alla mammografia senza determinare incrementi di effetti negativi (come sovradiagnosi e falsi positivi).

La costruzione di un bilancio di benefici e danni derivanti dallo screening mammografico, essenziale per la comunicazione e per consentire una decisione informata, si conferma come estremamente complessa, spesso basata su analisi dei dati disomogenee e bisognose di molte assunzioni. Nello stesso tempo è uno strumento necessario per comunicare con le donne e gli *stakeholder*. C'è da fare ancora molto lavoro per standardizzare le stime, offrire valutazioni continuative e basate sulle specificità locali.

La questione dell'efficacia della mammografia e della sovradiagnosi è oggi non solo un tema scientifico, ma di rilevante interesse per i media, sia scientifici sia generalisti. Esistono posizioni contrastanti, discussioni, aggressioni, poca capacità di

**Leggi anche l'editoriale
di Francesco Sardanelli
«Screening mammografico:
un punto fermo
dallo IARC Handbook»
(pp. 149-150).**

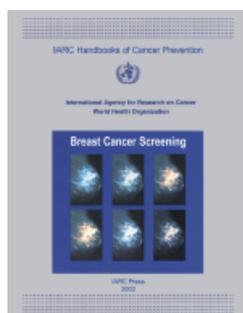
confronto. Questo documento e le raccomandazioni che ne scaturiscono pongono con forza la necessità di andare avanti, per controllare e ridurre, quanto più possibile, gli svantaggi, nella consapevolezza che ogni azione medica deve essere valutata sia per i benefici che produce sia per i possibili effetti negativi. La questione mammografia ha portato

tutto il mondo della medicina, in particolare quello della valutazione epidemiologica degli interventi medici e della sanità pubblica, a porsi domande. Sviluppare ricerca e comunicazione, favorire confronti ampi e seri sui dati, sulle evidenze e sui metodi utilizzati è l'unica possibile via d'uscita dalla conflittualità che l'intreccio tra sistema mediatico e scientifico alimenta.

Conflitti di interesse dichiarati: Nereo Segnan è direttore della Struttura complessa di epidemiologia dei tumori e del Dipartimento interaziendale di prevenzione secondaria dei tumori dell'Azienda ospedaliero-universitaria "Città della salute e della scienza di Torino". È, inoltre, responsabile del Coordinamento regionale screening della Regione Piemonte.

BIBLIOGRAFIA

1. Vainio H, Bianchini F (eds). *IARC Handbooks of Cancer Prevention. Breast Cancer Screening*. Volume 7. Lyon, IARC Press, 2002. Disponibile all'indirizzo: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook7/index.php>
2. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D et al; International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Breast Cancer Screening – Viewpoint of the IARC Working Group. *New England J Med* 2015;372(24):2353-8.
3. Olsen O, Gøtzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001;358(9290):1340-2.
4. Department of Health. *Breast Cancer Screening Report to the Health Ministers of England, Wales, Scotland and Northern Ireland by a Working Group Chaired by Sir Patrick Forrester*. London, HMSO, 1986.
5. European Council. Legge n.327/34 «Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening». *Official Journal of the European Union*, 16.12.2003. Disponibile all'indirizzo: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:327:0034:0038:EN:PDF>
6. <http://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/en/>
7. Paci E; EUROSREEN Working Group. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *J Med Screen* 2012;19 Suppl 1:5-13.



IARC Handbooks of Cancer Prevention.
Volume 7.
Breast Cancer Screening
Lyon, IARC Press, 2002.

Per le dichiarazioni valutative complete si rimanda alle pubblicazioni IARC Handbooks of Cancer Prevention disponibili all'indirizzo:

<http://handbooks.iarc.fr>

I criteri di valutazione della forza dell'evidenza sono consultabili nella sezione sulle procedure di lavoro al seguente indirizzo:

<http://handbooks.iarc.fr/workingprocedures/index.php>

METODO	FORZA DELLE PROVE
MAMMOGRAFIA	
Riduce la mortalità per tumore della mammella nelle donne di età 50-69 anni	Sufficiente
Riduce la mortalità per tumore della mammella nelle donne di età 70-74 anni*	Sufficiente
Riduce la mortalità per tumore della mammella nelle donne di età 40-44 anni**	Limitata
Riduce la mortalità per tumore della mammella nelle donne di età 45-49 anni**	Limitata***
Identifica tumori della mammella che non sarebbero mai stati diagnosticati o non avrebbero causato danno se le donne non fossero state sottoposte a screening (sovradiagnosi)	Sufficiente
Riduce la mortalità per tumore della mammella in donne di età 50-74 anni in una misura tale che i benefici superano considerevolmente i rischi di cancro radio-indotto da mammografia	Sufficiente
Produce conseguenze psicologiche negative a breve termine quando il risultato è un falso positivo	Sufficiente
Ha un beneficio netto per le donne di età 50-69 anni che sono invitate a partecipare a programmi organizzati di screening mammografico	Sufficiente
Può essere costo-efficace per le donne di età 50-69 anni nei Paesi con un'incidenza elevata di tumore della mammella	Sufficiente
Può essere costo-efficace nei Paesi a basso e medio reddito	Limitata
ECOGRAFIA IN AGGIUNTA ALLA MAMMOGRAFIA IN DONNE CON SENSO DENSO E RISULTATI NEGATIVI ALLA MAMMOGRAFIA	
Riduce la mortalità per tumore della mammella	Inadeguata
Aumenta il tasso di identificazione del tumore della mammella	Limitata
Riduce il tasso di cancri intervallo	Inadeguata
Aumenta la proporzione di risultati falsi positivi	Sufficiente
MAMMOGRAFIA CON TOMOSINTESI VS. SOLA MAMMOGRAFIA	
Riduce la mortalità per tumore della mammella	Inadeguata
Aumenta il tasso di identificazione di tumori <i>in situ</i> o invasivi	Sufficiente
Aumenta in modo preferenziale l'identificazione di tumori invasivi	Limitata
Riduce il tasso di cancri intervallo	Inadeguata
Riduce la proporzione di risultati falsi positivi	Limitata
ESAME CLINICO DEL SENO	
Riduce la mortalità per tumore della mammella	Inadeguata
Sposta la distribuzione per stadio dei tumori identificati verso uno stadio meno avanzato	Sufficiente
AUTO-ESAME DEL SENO	
Riduce la mortalità per tumore della mammella, quando insegnato	Inadeguata
Riduce il tasso di cancri intervallo, quando insegnato	Inadeguata
Riduce la mortalità per tumore della mammella, quando praticato con competenza e regolarmente	Inadeguata
SCREENING DELLE DONNE A RISCHIO ELEVATO	
MRI in aggiunta alla mammografia	
Riduce la mortalità per tumore alla mammella in donne con mutazione <i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i>	Inadeguata
Aumenta il tasso di identificazione di tumori della mammella in donne con carcinoma lobulare o proliferazioni atipiche	Inadeguata
Esame clinico del seno in aggiunta a MRI e mammografia	
Aumenta il tasso di identificazione di tumore della mammella in donne con rischio familiare elevato	Inadeguata
Ecografia in aggiunta alla mammografia	
Aumenta il tasso di identificazione in donne con una storia personale di tumore della mammella	Inadeguata
Aumenta la proporzione di risultati falsi positivi in donne con una storia personale di cancro della mammella, rispetto alle donne che non hanno una storia personale di tumore mammario	Inadeguata
MRI in aggiunta a mammografia + ecografia	
Aumenta la proporzione di risultati falsi positivi in donne con una storia personale di cancro della mammella, rispetto alle donne che non hanno una storia personale di tumore mammario	Inadeguata
MRI in aggiunta a mammografia vs. sola mammografia	
Aumenta la proporzione di risultati falsi positivi in donne con carcinoma lobulare <i>in situ</i> o proliferazioni atipiche	Limitata

MRI: risonanza magnetica.

Cancro intervallo: cancro che si sviluppa nell'intervallo tra due round di screening di routine per un particolare tumore.

* L'evidenza di una riduzione nella mortalità per tumore della mammella con lo screening mammografico in donne di questa fascia d'età è stata considerata sufficiente. Tuttavia, i dati pubblicati per questo gruppo d'età non permettono una valutazione del beneficio netto.

** L'evidenza di una riduzione nella mortalità per tumore della mammella con lo screening mammografico in donne di questa fascia d'età è stata considerata limitata; di conseguenza il beneficio netto per questo gruppo d'età non è stato valutato.

*** La maggioranza dei membri votanti del Gruppo di lavoro IARC ha considerato l'evidenza come limitata; tuttavia, il voto non è stato unanime: quasi il 50% ha votato per evidenza limitata, il restante per evidenza sufficiente.

FORZA DELLE PROVE DI EFFICACIA DELLE ATTIVITÀ DI SCREENING DEL TUMORE AL SENO

Sufficiente: gli interventi di screening tramite una data procedura sono associati in modo consistente a una riduzione della mortalità per il tumore e il caso e l'errore sistematico possono essere ragionevolmente esclusi.

Limitata: gli interventi di screening tramite una data procedura sono associati in modo consistente a una riduzione della mortalità per il tumore o a una riduzione nell'incidenza di tumori clinicamente avanzati, ma errori sistematici o fattori confondenti non possono essere ragionevolmente esclusi come spiegazioni alternative per queste associazioni.

Inadeguata: i dati non sono completi o le informazioni disponibili sono insufficienti o troppo eterogenee per permettere una valutazione.

Tabella 1. Valutazione delle prove relative a benefici ed effetti avversi dei metodi di screening per il tumore al seno, nella popolazione generale e nelle donne a rischio elevato.

Table 1. Evaluation of evidence related to benefits and adverse effects in different breast screening methods, in the general population and in high-risk women.

Fonte/Source: *NEJM* 2015;372(24):2353-8.