

RENATO ROSSI    GIUSEPPE RESSA

# IL MANUALE DI CLINICA PRATICA



**settimo modulo**

© 2004 Pillole.org

## LA MEDICINA BASATA SULLE PROVE (EBM: Evidence Based Medicine)

Ressa:

Mamma mia l'argomento di oggi, se devo essere sincero, mi spaventa non poco e temo che spaventerà anche i nostri pochi lettori. E' di una barba...

Rossi:

Non posso darti torto. Ma cerchiamo di renderlo almeno un poco più digeribile. Forza e coraggio.

Ressa:

Va be'. Allora cos'è questa medicina basata sulle prove o sulle evidenze che dir si voglia o EBM (Evidence Based Medicine)?

Rossi:

L' EBM è nata circa una ventina d'anni fa e cerca di dare una risposta alla domanda: "Come possiamo stabilire con ragionevole sicurezza se un trattamento medico è efficace?". Dai lontani anni '80 del XX° secolo ad oggi sono stati pubblicati molti studi scientifici, sia di metodo che di contenuto.

Ressa:

Ma perché è stato importante stabilire un metodo per determinare l'efficacia di un farmaco? Non può bastare l'esperienza? Io faccio il medico da 25 anni, tutto quello che ho accumulato non conta nulla?

Rossi:

In realtà l'esperienza è vitale nella pratica di tutti i giorni, nell'approccio al malato e nel percorso diagnostico, ma poco può aiutare quando dobbiamo stabilire l'efficacia di un trattamento. Se prendiamo un farmaco di nuova immissione in commercio è ovvio che l'esperienza non ci può servire in quanto non abbiamo mai usato quel trattamento. Dobbiamo quindi rifarci agli studi clinici fatti da altri e dobbiamo saper distinguere quali studi sono affidabili e quali invece danno risultati più incerti. Inoltre ogni medico cura un numero troppo esiguo di pazienti per poter avere una statistica tale da ricavarne dati significativi. Ma vi sono altri limiti. Poniamo per esempio di essere di fronte ad un paziente con una virosi respiratoria febbrile. Sappiamo che essa guarisce spontaneamente dopo pochi giorni; se però, dopo due giorni di persistenza dei sintomi, prescriviamo un antibiotico saremo portati (noi e anche il paziente) a credere che la guarigione sia dovuta alla terapia e non all'evoluzione naturale. In altri termini la guarigione non dimostra di per sé l'efficacia di un farmaco perché possono intervenire molti altri fattori come la guarigione spontanea o l'effetto placebo.

Ressa:

Ho capito. Post hoc ergo propter hoc nel nostro caso conta poco.

Rossi:

Infatti. Per questo la conoscenza degli studi e della letteratura è sempre più indispensabile al medico per esercitare la sua professione. Un medico che pretendesse di curare i malati senza conoscere gli studi più importanti, quelli che cambiano il modo di praticare la medicina, è come il capitano di una

nave che si barcamena in un oceano sconfinato senza conoscere le previsioni meteorologiche. Lo abbiamo scritto nella prefazione di questo libro e qui lo ripetiamo.

Ressa:

Si però c'è un vizio di fondo, gli studi mettono insieme malati diversissimi da tutti i punti di vista, perché ognuno di essi è un "unicum", il solo punto in comune è la malattia, del cui trattamento stiamo verificando l'efficacia.

Ora se metto in un cesto delle mele o delle pere mi rendo conto che sono molto simili e se devo verificare un trattamento contro una parassitosi degli alberi da frutto mi è più facile accettare una linea di condotta uniforme, perché l'oggetto trattato non ha una grossa variabilità.

Con gli uomini mi sembra tutto più complicato tanto è vero che è nozione comune verificare che un trattamento, pur certificato dall'EBM, non fa un accidente al soggetto X mentre può essere efficacissimo nel soggetto Y; anche nella malattia più comune al mondo, l'ipertensione, vediamo che spesso un trattamento polivaldato dagli studi sembra essere acqua fresca e un altro, invece, giovevole.

Rossi:

Questo è il problema della variabilità biologica a cui ovviamente gli studi di massa sono inadatti a rispondere e neppure è questo il loro fine ultimo.

Ressa:

Poi c'è il problema che la mole di lavori pubblicati ogni anno rende impossibile la conoscenza di tutto quello che viene scoperto, il medico rischia l'**effetto inondazione, inoltre la maggior parte e' anche acqua sporca**: quanti trattamenti "rivoluzionari", convalidati da grossi studi, abbiamo visto negli ultimi 20 anni?.

Rossi:

E' indispensabile infatti avere dimestichezza con un **metodo generale** che serva a filtrare le informazioni, ritenendo quelle importanti e cestinando le altre cianfrusaglie.

Gli studi clinici possono essere esaminati con un metodo che ricalca quello classico usato dai medici: l'anamnesi e l'esame obiettivo.

Ressa:

Bene, allora cominciamo. Come possiamo intanto **classificare gli studi**?

Rossi:

Esistono sostanzialmente due tipi di studi: gli **studi sperimentali** e quelli **osservazionali**. Nei primi i ricercatori somministrano il trattamento oggetto dello studio secondo dei criteri prestabiliti, nei secondi il trattamento viene scelto dai medici curanti, dai pazienti o altro ma **non** dai ricercatori, che si limitano solamente a **osservare** quello che accade, che accadrà o che è già avvenuto.

Ressa:

Iniziamo dagli **studi sperimentali**.

Rossi:

Una volta stabilito che siamo di fronte ad uno studio sperimentale, vi sono vari punti da prendere in esame:

- E' uno studio controllato?
- E' stata eseguita una randomizzazione?
- Lo studio è in cieco?
- Quali sono gli end-point esaminati?

- Quanto è numeroso il campione arruolato e quanto è durato lo studio?
- Gli obiettivi dello studio erano pre-definiti?
- L'analisi dei dati è stata eseguita secondo l'intenzione a trattare?

E' opportuno esaminare in dettaglio i punti più importanti rimandando altri aspetti come l'analisi secondo intention-to-treat a pubblicazioni specifiche.

### **Esiste un gruppo di controllo?**

I pazienti arruolati sono stati divisi in due gruppi, a uno dei quali viene somministrato il farmaco mentre all'altro un placebo o un farmaco di confronto? Se la risposta è positiva si tratta di uno studio sperimentale controllato, altrimenti abbiamo di fronte uno studio sperimentale non controllato.

### **E' uno studio randomizzato?**

Il passo successivo è chiedersi se la suddivisione nei due gruppi è avvenuta in maniera casuale (in gergo randomizzazione), per evitare che nel gruppo in trattamento attivo finiscano per esempio soggetti con prognosi basale migliore (il che farebbe credere che i risultati sono dovuti al farmaco e non al fatto che i soggetti erano già in partenza meno soggetti ad ammalarsi).

In questo modo siamo arrivati a concludere che abbiamo di fronte uno studio sperimentale, controllato e randomizzato. In gergo questi studi vengono identificati con la sigla RCT (**Randomized Controlled Trial**).

### **Lo studio è in cieco?**

Con questo termine si vuol dire che il medico sperimentatore non sa che tipo di trattamento sta somministrando (se farmaco o placebo) e il paziente non sa se assume farmaco o placebo. Si definisce questo tipo di situazione **doppio cieco** (cieco il medico e cieco il paziente). L'importanza della cecità deriva dal fatto che se il medico sa che tipo di trattamento sta somministrando potrebbe essere influenzato nella raccolta dei dati.

Ressa:

Perché è importante il gruppo di controllo è la cecità? Puoi farci un esempio?

Rossi:

Guarda, mi viene in aiuto uno studio in cui addirittura non era possibile mettere i medici in cieco. E' uno studio recente che si proponeva di determinare se l'artroscopia e il lavaggio articolare sono efficaci nella gonartrosi. Si tratta di un RCT in cui i pazienti vennero randomizzati all'intervento chirurgico di artroscopia oppure a un intervento simulato (venivano portati in sala operatoria e si praticavano due piccole incisioni in modo da simulare l'artroscopia). Evidentemente in questo caso i medici non potevano essere in cieco. Lo studio dimostrò che a distanza di 2 anni l'efficacia dell'intervento sul dolore e sulla limitazione funzionale era paragonabile al placebo chirurgico. I medici che hanno raccolto i dati erano però diversi da quelli che avevano effettuato l'intervento e non conoscevano che tipo di trattamento era stato praticato. Questo studio spiega bene sia l'importanza della cecità che del gruppo di controllo: se non ci fosse stato un controllo i miglioramenti evidenziati dopo l'intervento sarebbero stati ascritti a quest'ultimo mentre sono dovuti probabilmente alla evoluzione spontanea della malattia o all'effetto placebo dell'operazione stessa.

Ressa:

Tutto chiaro. Andiamo avanti.

Rossi:

Un altro punto da esaminare è: **quali sono gli end-point dello studio?**

Gli end-point sono gli esiti che alla fine dello studio i ricercatori si prefiggono di valutare. Sostanzialmente esistono due tipi di end-point: quelli **clinici** (per esempio numero di decessi, infarti, ictus, ricoveri per scompenso cardiaco, fratture di femore, ecc.) e quelli **surrogati** (per esempio la pressione arteriosa, il colesterolo, la massa ossea, ecc.).

E' intuitivo che gli end-point clinici sono quelli maggiormente utili nel determinare l'utilità di un trattamento. Gli end-point surrogati sono più facili da ottenere e richiedono un follow-up più breve ma non possono sostituire gli end-point clinici.

Ressa:

Forse con qualche esempio la faccenda diventa più comprensibile...

Rossi:

Sì, per capirci faremo due esempi. Il primo riguarda uno studio che ha valutato l'efficacia della terapia ormonale sostitutiva nel migliorare l'assetto lipidico (studio PEPI). In questo studio circa 900 donne furono suddivise in 4 gruppi trattati con ormoni oppure con placebo. Venne evidenziato che la terapia ormonale sostitutiva riduce i valori di colesterolo LDL e aumenta quelli dell'HDL per cui si potrebbe ipotizzare una efficacia di tale trattamento nella prevenzione della cardiopatia ischemica. In realtà non è così: diversi studi, sia in donne sane (studio WHI: Womens' Health Initiative) che in donne con cardiopatia ischemica nota (studio HERS e studio ESPRIT) hanno dimostrato che gli estrogeni non solo non hanno un ruolo protettivo sugli eventi cardiaci, ma, anzi, li aumentano.

Il secondo esempio riguarda lo studio CAST in cui venne sperimentata la flecainide (un antiaritmico) nei soggetti infartuati con aritmie ventricolari minacciose. Il farmaco agiva positivamente sulle aritmie provocandone una netta riduzione, ma lo studio venne sospeso anticipatamente per un eccesso di morti nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo che assumeva placebo. Questo studio è esemplare in quanto dimostra che un farmaco, che ha un effetto positivo su un end-point surrogato (aritmie), non necessariamente produce un beneficio clinico. Qualcuno parlò allora di "effetto cosmetico" del farmaco sull'elettrocardiogramma.

Ressa:

La clinica, la clinica! Curiamo organismi complessi, non parametri!

Rossi:

Eh, caro Ressa, vedi che in questo caso solo lo studio randomizzato e controllato ha permesso di dimostrare che il trattamento era pericoloso mentre se ci fossimo basati solo sulla osservazione dell'ECG che noi possiamo fare sul singolo malato avremmo giurato su una montagna di bibbie che l'antiaritmico era efficace. Quindi importante la clinica sul singolo e importanti gli RCT: le due cose non sono in contraddizione.

Ultimi punti che rimangono da valutare: **qual è il numero di pazienti arruolati e qual è la durata dello studio?**

E' intuitivo che tanto più numeroso è il campione arruolato e tanto più lungo il follow-up tanto più i risultati sono robusti.

Ressa:

D'accordo. Passiamo gli **studi osservazionali**.

Rossi:

Abbiamo visto che gli studi osservazionali sono caratterizzati dal fatto che i ricercatori si limitano a "osservare" quello che succede nella realtà, senza intervenire nel somministrare attivamente un

trattamento e nel dividere in modo randomizzato i gruppi. Anche in questo tipo di studi può esistere un gruppo di controllo (e allora si parla di studi osservazionali controllati) o può non esistere (studi osservazionali non controllati). I primi sono senz'altro i più comuni, ma in nessun caso la suddivisione dei gruppi avviene con metodica randomizzata. Questo fa sì che in questi studi si verifichi uno sbilanciamento nella selezione del campione, che in gergo tecnico viene detto **bias di selezione**.

Ressa:

Calma, calma. Qui cominci ad andare sul difficile...

Rossi:

Niente paura. Si tratta in realtà di una sciocchezza.

Per capirci prendiamo uno studio osservazionale molto conosciuto, il cosiddetto Studio delle Infermiere. In questo studio vennero seguite per molti anni oltre 60.000 infermiere americane. I ricercatori registrarono il tipo di terapia eventualmente praticata dalle donne, il loro stile di vita, le abitudini alimentari, le malattie che si verificarono, ecc. Si notò che le donne in post-menopausa trattate con terapia ormonale sostitutiva avevano una percentuale di eventi cardiovascolari inferiore rispetto alle donne che non assumevano ormoni. La differenza di eventi era molto evidente, tanto che si giunse ad affermare un effetto benefico rilevante della terapia ormonale sostitutiva (cosiddetta TOS) sulla prevenzione della cardiopatia ischemica.

Per il vero molti avevano fatto notare che in realtà lo Studio delle Infermiere molto probabilmente era viziato da un bias: in poche parole non era la TOS a proteggere dall'infarto ma erano le donne, già in partenza più sane, con uno stile di vita più corretto, di un ceto sociale più abbiente (quindi a maggior controllo sanitario), che sceglievano la TOS. In effetti era stato dimostrato per esempio che le donne che sceglievano gli estrogeni avevano già in partenza valori pressori più bassi rispetto alle donne che non assumevano ormoni. Questo squilibrio nel gruppo di donne in TOS viene detto appunto **bias di selezione** del campione e rende non corretto il paragone con le donne che non assumono la terapia, perché diverse.

Ressa:

Ottimo: quelle più sane e che magari leggevano le solite riviste sulla salute si facevano prescrivere gli ormoni per paura di invecchiare, quelle più malate oppure quelle che avevano altre gatte da pelare che pensare all'eterna giovinezza non li prendevano...

**A questo punto il lettore non particolarmente interessato ad aspetti abbastanza tecnici può tranquillamente fare a meno di leggere le parti che seguono, scritte in caratteri tipografici più piccoli.**

Rossi:

*Un altro bias che si può riscontrare negli studi osservazionali è dovuto al fatto che i medici che raccolgono i dati non sono in cieco e quindi possono essere inconsapevolmente influenzati dal conoscere il tipo di terapia effettuato. Si tratta del cosiddetto **performance bias**.*

*Inoltre spesso i dati vengono raccolti basandosi sui ricordi retrospettivi dei pazienti e quindi possono essere del tutto inaffidabili (**recall bias**).*

*Non va dimenticato un altro tipo di bias che si può annidare negli studi non sperimentali, il **bias della non uniformità dei criteri diagnostici**, cioè di quelli che definiscono la patologia che stiamo testando nello studio. Per esempio poniamo che io volessi esaminare se i soggetti con BPCO che assumono degli immunostimolanti hanno un numero minore di riacutizzazioni e che per farlo decidessi di esaminare retrospettivamente le cartelle cliniche di un gruppo di medici.*

*I medici potrebbero aver classificato come affetti da BPCO soggetti con malattie molto diverse, dall'asma alle bronchiectasie, la definizione stessa di riacutizzazione potrebbe essere vista da alcuni medici come un episodio*

caratterizzato da febbre e tosse con escreato, da altri come la comparsa di escreato purulento o di peggioramento della dispnea o altro ancora.

Ressa:

Detto questo possiamo passare ad esaminare la tipologia dei vari studi osservazionali.

Rossi:

Ne esistono sostanzialmente di tre tipi: gli studi prospettici o longitudinali, quelli retrospettivi e quelli cross-sectional o trasversali. Puoi illustrarci in cosa consiste il primo.

Lo **studio prospettico o longitudinale** (detto anche semplicemente **studio di coorte**) parte dall'esposizione ad un trattamento per arrivare al risultato. Supponiamo di voler determinare se i folati, riducendo i livelli di omocisteina, producono effetti favorevoli a livello cardiovascolare. Vengono selezionati da una popolazione di un comune i soggetti maschi di età compresa tra i 40 e i 70 anni, li si divide in base al fatto che assumano o meno supplementi di vitamine e folati (attenzione: non sono i medici ricercatori a decidere il trattamento ma i pazienti stessi o i loro medici curanti). Dopo 5 anni si va a valutare quanti eventi cardiovascolari ci sono stati nei due gruppi. Si è partiti quindi dalla esposizione (assunzione di folati e vitamine) per arrivare ai risultati (eventi cardiovascolari).

Ressa:

E lo studio caso-controllo? Leggendo le riviste mediche trovo spesso questa definizione, ma non mi è molto chiara.

Rossi:

Lo **studio retrospettivo** (detto anche **caso-controllo**) parte invece dal risultato per arrivare alla esposizione. Poniamo di voler determinare se il fumo di sigaretta aumenta il rischio di cancro della mammella. Si seleziona da un registro tumori le donne di una data regione affette da questa neoplasia e come gruppo di controllo si prendono donne (paragonabili per età e ceto sociale) scelte dall'anagrafe della stessa regione o di una regione diversa. Successivamente si va a vedere quante sigarette hanno fumato negli ultimi 5 anni sia i casi che i controlli e sulla base dei risultati ottenuti si determina se vi è una correlazione tra il fumo e il cancro mammario. Come vedi in questo caso si è partiti dal risultato (donne affette da neoplasia mammaria) e si è arrivati alla esposizione (numero medio di sigarette fumate negli ultimi 5 anni).

Ressa:

Passiamo all'ultimo tipo di studio osservazionale.

Rossi:

Lo **studio cross-sectional** (detto anche **trasversale**) esamina esposizione e risultato contemporaneamente, fornendo una fotografia istantanea di una certa popolazione. Per esempio dall'anagrafe di un comune si prendono tutti i soggetti di età compresa tra 40 e 80 anni e si determina quanti sono i diabetici (esposizione) e nello stesso tempo quanti hanno sofferto di ictus (risultato). Si può così vedere se la patologia che si vuol studiare è associata o meno ad un aumentato rischio di ictus. Un altro esempio di studio trasversale è il seguente: vengono selezionate dal database di un gruppo di medici tutte le donne che hanno eseguito una densitometria ossea e nello stesso tempo si registra l'assunzione di statine. Si può determinare se le statine sono associate o meno ad un aumento della massa ossea.

Ressa:

Ci ha detto che gli studi osservazionali presentano numerose limitazioni: ci si può chiedere perché vengano fatti e se non sia meglio abbandonarli del tutto.

Rossi:

In verità molto spesso e per numerose questioni essi rimangono l'unica fonte disponibile di informazioni e non è realistico aspettarsi ulteriori dati da studi sperimentali. Per esempio alla domanda se l'uso dei contraccettivi orali aumenti o meno il rischio di cancro mammario è possibile rispondere rifacendosi prevalentemente a studi di tipo caso-controllo, i quali rimarranno probabilmente l'unica evidenza disponibile. Così solo studi caso-controllo recentemente hanno dimostrato che non vi è alcuna associazione tra vaccinazione MMR ed autismo.

Ressa:

Non vorrai dirmi che gli studi clinici randomizzati e controllati, i mitici RCT, non hanno difetti? Cosa sono, cavalieri senza macchia e senza paura?

Rossi:

Ci mancherebbe!.

*Abbiamo sì visto dunque che gli studi osservazionali possono presentare numerose limitazioni legate alla mancata randomizzazione, alla non cecità, al fatto che non vengono pre-definiti gli end-points, i criteri diagnostici, ecc.*

Ma **gli RCT, che allo stato attuale vengono ritenuti il massimo dell'evidenza scientifica, non sono certo immuni da errori**. Pur ammettendo che lo studio sia stato realizzato secondo modalità corrette, la presenza di errori è sempre possibile, anche se si tratta di errori più difficili da scoprire. A rigore possono anche non essere dei veri e propri errori ma interpretazioni diverse dovute ad analisi metodologiche differenti. Un esempio è la diversa interpretazione di due autori danesi sugli studi che avevano valutato l'efficacia dello screening mammografico, al cui capitolo rimando.

Vi sono poi delle tecniche particolari, quando si studia il disegno di un RCT che servono per far emergere un risultato piuttosto che un altro, per esempio scegliendo accuratamente l'end-point da valutare (più favorevole ad un farmaco rispetto ad un altro) oppure la dose del farmaco rivale, la scelta di end-point composti per ottenere una significatività statistica, ecc. Si tratta di aspetti tecnici che esulano da questa trattazione, ma permettono di capire quanto sia insidiosa l'analisi dei dati della letteratura e quante siano le trappole in cui può incorrere chi si avventura su questa strada.

Ressa:

Adesso parlami delle **meta-analisi**, roba che mi fa andare in tilt la capoccia.

Rossi:

Cerco di spiegarle in due parole.

Per minimizzare i possibili errori interpretativi dei vari RCT e visto che per molte condizioni cliniche o terapie esistono vari RCT, ora con risultati negativi ora positivi, ci vengono in soccorso appunto le meta-analisi. Si tratta in sostanza di veri e propri studi che **mettono insieme, naturalmente con tecniche statistiche particolari**, i risultati di vari RCT su un dato argomento, permettendo una visione sintetica e nello stesso tempo più completa del problema.

E' evidente il vantaggio di un simile metodo: con un solo studio il medico ha a disposizione conoscenze aggiornate che **assemblano i risultati di molti lavori** che egli non avrebbe mai avuto l'opportunità di esaminare.

Ressa:

Le meta-analisi sono considerate uno degli strumenti più potenti della medicina basata sulle evidenze, ma sono sempre affidabili?

Rossi:

Vi sono alcuni punti oscuri: il lettore non sa se sono stati considerati tutti gli studi disponibili su quell'argomento oppure solo alcuni; inoltre le meta-analisi non tengono conto dei risultati degli studi non pubblicati, studi che spesso hanno dato esiti negativi (questo in gergo tecnico si definisce **publication bias**); infine se gli studi considerati dalla meta-analisi sono di scarsa qualità o con casistica non numerosa anche i risultati complessivi potranno essere meno affidabili. Anche le modalità con cui viene eseguita una meta-analisi e la scelta degli studi da assemblare influenzano i risultati finali.

In un numero del Lancet vennero pubblicate contemporaneamente due meta-analisi sui farmaci antipertensivi: pur basandosi quasi sugli stessi studi raggiungevano conclusioni diverse in quanto i vari trials erano stati assemblati con modalità diverse.

Le meta-analisi elaborate dalla **Cochrane Collaboration** sono studi di elevata qualità in cui vengono presi in considerazione anche studi non pubblicati o pubblicati solo in abstract.

Quando necessario vengono contattati gli autori degli studi per avere ulteriori dettagli. Le meta-analisi Cochrane prevedono una metodologia di lavoro molto rigorosa e definita: la ricerca viene effettuata sulle principali riviste e sulle banche dati internazionali e i vari studi vengono inclusi o esclusi sulla base di criteri espliciti di qualità in modo da ridurre la possibilità di bias. Le revisioni, disponibili a pagamento (gli abstract invece si possono consultare liberamente online) vengono periodicamente aggiornate. L'unico limite sta nel fatto che non tutto il sapere medico vi è rappresentato per cui spesso non si trova la revisione atta a rispondere ad una specifica domanda.

Ressa:

**Per favore concludi, che sono quasi stremato.**

Rossi:

Da quanto abbiamo detto finora risulta chiaramente che le prove scientifiche non sono tutte eguali: possono essere più o meno affidabili secondo il tipo di studio che le ha generate.

**E' ampiamente accettata una classificazione delle evidenze secondo una scala che vede al primo posto meta-analisi e revisioni sistematiche di RCT, RCTs di elevata qualità e all'ultimo posto l'opinione di esperti passando per i gradi intermedi degli studi osservazionali di coorte e caso-controllo.**

Ressa:

Ah, ecco. I famosi grado A, B, ecc.

Rossi:

Bisogna sempre ricordare però che uno studio produce solo dati e numeri la cui rilevanza clinica dipende da molteplici fattori non facilmente standardizzabili: il giudizio clinico è importante per interpretare e applicare i risultati della ricerca. Per altri particolari rimando al capitolo sulla trasferibilità dei trials.

Per concludere possiamo dire che l'EBM è uno dei mezzi a disposizione del medico (insieme ad altri come l'anamnesi, l'esame obiettivo, gli accertamenti di laboratorio e strumentali, l'esperienza) per fornire cure di qualità.

\*\*\*

## LO SCREENING MAMMOGRAFICO

Ressa:

Contrariamente alla nostra discussione sullo screening del cancro del colon, non muoverò certo obiezioni sull'importanza della mammografia: va fatta eseguire sicuramente a tutte le donne sopra i 50 anni e probabilmente è anche utile in quelle dai 40 ai 50.

Rossi:

Stavolta sarò io a far il bastian contrario e ti spiego perché: l'efficacia dello screening mammografico nel ridurre la mortalità specifica è provata da otto studi clinici randomizzati e controllati. La riduzione della mortalità specifica ottenuta in questi studi è del 25-30% circa per le donne di 50-70 anni. Nella fascia d'età 40-50 anni l'efficacia è minore, con una riduzione di mortalità del 15% circa.

L'intervallo tra lo screening è stato nei vari studi di 1 o 2 anni, ma non ci sono evidenze per dire quale sia preferibile. Non ci sono evidenze che l'autoesame o l'esame clinico della mammella siano utili.

Ressa:

Mi sembra che confermi quanto da me già detto!

Rossi:

Fammi finire....., tuttavia questi risultati sono stati messi in dubbio da una meta-analisi di due autori danesi [1] pubblicata dapprima sul Lancet e successivamente, non senza qualche polemica, nella Cochrane. Rianalizzando la qualità degli 8 RCT i danesi hanno riscontrato gravi errori metodologici in sei di essi (sbilanciamento nei gruppi, incongruenze nel numero delle donne arruolate). La mortalità specifica risulta ridotta nei sei RCT "biased", ma non nei due RCT di buona qualità, "non biased". La meta-analisi conclude che comunque ogni 1000 donne screenate ogni 2 anni per 12 anni si risparmia un decesso da cancro della mammella ma, se si valuta la mortalità totale, si hanno 6 decessi in più. Se invece si accetta che ben sei su otto sono RCT poco affidabili allora bisogna concludere che lo screening mammografico non è giustificato. Insomma non c'è alcun beneficio sulla mortalità totale e i dati sono inconclusivi per la mortalità cancro-specifica.

Ressa:

Andiamo bene...

Rossi:

Non è finita. Ha fatto scalpore, in questi ultimi anni, la pubblicazione di due ampi studi canadesi.

Lo studio CNBCSS-2 [3], del 2002, effettuato in donne nella fascia d'età 40-49 anni, non ha dimostrato alcuna riduzione della mortalità specifica.

Qualche anno prima lo studio CNBCSS-1 aveva dato gli stessi risultati nella fascia d'età 50-69 anni [4].

Ai due trials canadesi non sono state risparmiate critiche mettendo in dubbio la qualità dei servizi radiologici che avevano partecipato agli studi. Si potrebbe obiettare però che questo, più che un limite, dimostra come i risultati siano diversi quando si esce dal contesto sterilizzato degli studi sperimentali.

Ressa:

Quindi?

Rossi:

Com'era da aspettarsi, dopo la pubblicazione della meta-analisi danese, la comunità scientifica si è divisa e sono state pubblicate contro-meta-analisi che ne contestano i dati.

Ressa:

Si è trovato un accordo?

Rossi:

Direi che la comunità scientifica nel suo complesso è **schierata a favore dello screening**. A giustificare questa posizione sono recentemente stati pubblicati due studi osservazionali [5,6] che dimostrano che in Svezia la mortalità da cancro mammario risulta ridotta dopo l'introduzione dello screening mammografico. Le prove derivanti da studi osservazionali sono meno forti di quelle derivanti da studi sperimentali (vedi il capitolo sull'EBM), ma si tratta pur sempre di studi con follow-up lunghissimo, fino a 20 anni. Ma ovviamente non tutti concordano: alcuni autori notano che a questi studi svedesi viene attribuita troppa enfasi perché non si può dire con precisione quanto la riduzione di mortalità osservata dipenda dallo screening e quanto dal miglioramento delle terapie [7].

La United States Preventive Services Task Force ha cercato di far luce sulla questione e nelle sue ultime linee guida [2] conclude che gli errori metodologici rilevati nei trials sulla mammografia non sono di gravità tale da comprometterne la validità e le conclusioni e raccomandano lo screening a tutte le donne dopo i 40 anni, pur ammettendo che l'efficacia è minore nella fascia d'età 40-50 anni.

Ressa:

Meno male una posizione chiara! Non ho capito però la causa ultima di questi risultati controversi.

Rossi:

Più che risultati controversi parlerei di **interpretazioni differenti**. Gli studi non possono parlare, ci danno solo dei numeri, che sono uguali per tutti. Poi bisogna interpretarli ed è a questo punto che gli esperti si mettono a litigare. Alcuni studiosi ritengono che gli errori ritrovati negli studi siano così gravi da inficiarne i dati, altri invece la pensano in modo diametralmente opposto. Noi medici pratici, sicuramente incapaci di dirimere una "zuffa" tra esperti e decidere dove sta la ragione, non possiamo far altro che prendere atto di questo stato di cose e fare buon viso a cattivo gioco. D'altra parte posizioni contrastanti ci sono in molte altre aree della medicina...

Ressa

Ho sentito parlare anche di sovradiagnosi e di sovratrattamento dovuti allo screening mammografico. Puoi spiegarci di cosa si tratta?

Rossi

In effetti è un aspetto messo in luce recentemente. Uno dei problemi dello screening mammografico è che porta alla diagnosi di un certo numero di tumori mammari che non sarebbero mai diventati clinicamente evolutivi (soprattutto tumori duttali in situ). La sovradiagnosi ed il sovratrattamento potrebbero arrivare fino al 30% dei casi [8]: dopo l'introduzione dello screening in Norvegia e in Svezia circa un terzo di tutti i casi diagnosticati di cancro mammario invasivo nella fascia d'età 50-69 anni potrebbero essere una sovradiagnosi. Cioè senza screening questi tumori non sarebbero mai diventati clinicamente evidenti durante la vita delle pazienti perché a basso grado di malignità e non sarebbero mai stati trattati. Insomma, un po' quello che succede per il cancro prostatico.

Ressa:

Caspita !

Rossi:

Le prove di efficacia della mammografia sono dunque dibattute e controverse, ed in ogni caso, se non deboli, comunque probabilmente sopravvalutate.

Secondo dati della stessa USPSTF (che ricordo è nettamente a favore dello screening) si risparmia un decesso da cancro mammario ogni 1000-1500 donne screenate a seconda si tratti rispettivamente di donne anziane o più giovani. E' tanto, è poco? Credo che ognuno di noi abbia una risposta diversa.

Bisogna inoltre tener conto degli effetti avversi dello screening inclusi i falsi positivi che richiedono una biopsia, l'ansia di sottoporsi a continui accertamenti per lunghi periodi anche in caso di patologie benigne, la diagnosi eccessiva di carcinoma duttale in situ. Si tratta di aspetti non secondari e che finora non sono stati adeguatamente studiati.

Ressa:

Mi pare che la discussione stia pericolosamente scivolando sulle conclusioni dello screening per il cancro del colon!

Rossi:

Il fatto è che probabilmente c'è un beneficio nel ridurre la mortalità specifica cominciando lo screening a 50 anni (e forse a partire dai 40 anni, ma l'effetto è minore), ma ci sono anche significativi effetti avversi e nessun beneficio dimostrato sulla mortalità totale. E' anche vero che la mortalità da cancro mammario rappresenta solo circa il 4% della mortalità totale e quindi è difficile che studi, pur ampi, riescano a dimostrare un beneficio su questo end-point. Secondo alcuni commentatori sarebbe in gioco invece il cosiddetto bias di misclassificazione diagnostica, di cui abbiamo parlato nel capitolo generale dedicato alla prevenzione oncologica.

Un altro punto da considerare è che non sappiamo quale sia l'intervallo ottimale tra un esame e l'altro e quando smettere di screenare.

Se ammettiamo che lo screening riduca la mortalità specifica di circa un terzo, anche se questa riduzione è enorme quando moltiplicata per milioni di donne, la probabilità di un beneficio per la singola donna è piccola. A 60 anni una donna ha un rischio medio di morire per una neoplasia mammaria nei prossimi 10 anni dello 0,9%, una riduzione del rischio del 33% porta il suo rischio allo 0,6%. Queste cifre evidenziano la necessità di soppesare la probabilità del beneficio con i possibili effetti avversi.

Ressa:

Secondo me, il problema è, a questo punto, cosa consigliare alle pazienti.

Rossi:

Sarebbe preferibile poter fornire alle donne una raccomandazione semplice del tipo "sì" o "no", ma la decisione se screenare o meno per il cancro della mammella non è semplice.

Le prove mostrano un certo beneficio, ma l'età in cui questo beneficio supera i pericoli dello screening è ancora materia che divide gli esperti o almeno alcuni di essi. Il beneficio per la singola donna è probabilmente modesto, ma potrebbe aumentare per le donne in cui il tumore viene scoperto precocemente permettendo così, per esempio, un intervento meno mutilante. Nello stesso tempo i pericoli di avere dei falsi positivi e di sottoporre le donne a procedure invasive e terapie inutili è sostanziale. Solo la paziente potrà dare importanza all'uno o all'altro di questi aspetti: alcune donne saranno del parere che la possibilità di ridurre la morte da cancro mammario giustifica i pericoli dello screening, altre potranno pensare che sia preferibile ritardare la mammografia a un'età più avanzata o addirittura non sottoporsi allo screening. Quello che importa è che la **scelta sia consapevole**.

In conclusione i medici dovrebbero discutere con le donne circa i potenziali benefici e i potenziali pericoli, la probabilità di entrambi e le limitazioni del test ed arrivare ad una decisione informata e condivisa.

Ressa:

Per favore concludi, e io che ci speravo tanto!

Rossi:

Debbo concludere con una nota pessimistica: purtroppo non si può fare a meno di notare che questo approccio nel nostro paese è del tutto assente, vengono enfatizzati i benefici senza che alle donne sia data un' informazione esauriente. Molti programmi di screening senologico, effettuati a livello di aziende sanitarie, si limitano all'invito per lettera delle pazienti e il medico di MG che offrisse una visione fuori del coro imperante della medicina miracolistica corre il rischio di essere passato per incompetente o peggio.

## **Bibliografia**

1. Olsen & Goetzsche. Lancet 2000; 355:129-134
2. U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002; 137: 344-346, 347-360
3. CNBCSS -2 . Ann Intern Med 2002; 137: 305-315
4. CNBCSS-1. J Natl Canc Inst 2000; 92:1490
5. Tabar L et al. Lancet 2003; 361: 1405-1410
6. Otto JS et al. Lancet 2003; 361: 1411-1417
7. Thorton E et al. BMJ 2003; 327:101-103
8. Zahl PH et al. BMJ 2004; 328:921-924

\*\*\*