Il Manuale di Clinica Pratica

Titolo Lo screening mammografico
Data 19 febbraio 2006 alle 12:29:00
Autore R.Rossi

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 sollevato 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]. Per di più uno studio caso-controllo sembra confermare nessun beneficio dello screening sulla mortalità [9].
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 e 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. In generale la percentuale di sovradiagnosi è stata stimata dal 5% al 50%. Si tratta però di calcoli indiretti: l'osservazione diretta delle donne che avevano partecipato al "Malmo trial" ha permesso di fissare a 15 anni dalla fine dello studio la percentuale di sovradiagnosi al 10% [10].

Ressa:
Caspita!Rossi:
Le prove di efficacia della mammografia sono dunque dibattute e controverse, e 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 già 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 riduce la mortalità specifica di circa un terzo e 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 "si" 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 rischi, la probabilità di entrambi e le limitazioni del test ed arrivare ad una decisione informata e condivisa.Ressa:

E nelle donne più giovani, che facciamo?

Rossi:
Se si deve informare correttamente la cinquantenne che ci chiede se sottoporsi o meno allo screening, tanto più lo dobbiamo fare nelle donne pù giovani, soprattutto
dopo i risultati di un ampio studio inglese su oltre 160.000 donne che non è riuscito a dimostrare che lo screening mammografico iniziato a 40 anni riduce in maniera statisticamente significativa la mortalità da cancro mammario dopo 10 anni [13]. Queste incertezze sono state recepite dalle linee guida dell'American College of Physicians (ACP) che raccomandano, nella fascia d'età 40-49 anni, di personalizzare la decisione valutando anche il rischio di cancaro mammario della paziente [14,15].

Ressa:
Come si calcola il rischio del cancro mammario?

Rossi:
Uno strumento utile può essere quello reperibile al sito: http://www.cancer.gov/bcrisktool/.

Ressa:
Puoi fare un esempio di informazioni da fornire alle pazienti?

Rossi:
Quelle che seguono sono le informazioni che dovrebbero essere date secondo alcuni autori che rimarcano come in realtà alle donne vengano enfatizzati i benefici ma poco illustrati i rischi dello screening [11].
Ammettendo che lo screening mammografico porti ad una riduzione della mortalità da cancro mammario del 15% e ad una percentuale di sovradiagnosi del 30%,
ogni 2000 donne screenate per 10 anni una donna eviterà di morire per cancro della mammella, 10 donne avranno una diagnosi di un tumore che non sarebbe mai stato scoperto (4 di esse saranno sottoposte a mastectomia, 6 a intervento meno demolitivo e molte a radioterapia), senza screening dopo 10 anni sarebbero vive 1799 delle 2000 iniziali, con lo screening saranno vive 1800.
Altre informazioni da dare: 500 donne ogni 2000 screenate per 10 anni dovranno sottoporsi ad ulteriori esami, circa 125 avranno una biopsia, 200 soffriranno di stress psicologico per diversi mesi a causa dei falsi positivi.
Si tratta di dati ovviamente discutibili, basati sulla ipotesi di una riduzione della mortalità specifica del 15% e di un tasso di sovradiagnosi del 30%, ma sono comunque dati che fanno pensare.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, ma del resto anche in altri paesi le cose non sembrano andare meglio[12]: vengono enfatizzati i benefici senza che alle donne sia data una 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
9. Elmore JG et al. Efficacy of Breast Cancer Screening in the Community According to Risk Level. J Natl Cancer Institute 2005 Jul 20; 97 (14): 1035-1043.
10. Zackrisson S et al. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. BMJ 2006 Mar 25; 332:689-692
11. Jørgensen KJ, Gøtzsche PC.Content of invitations for publicly funded screening mammography . BMJ 2006 Mar 4; 332:538-541
12. Thorton H. Ramifications of screening for breast cancer. More debate and better information still needed . BMJ 2006 Mar 25; 332:728
13. Moss SM et al. for the Trial Management Group. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. Lancet 2006 Dec 9; 368:2053-2060
14. Qaseem A et al. for the Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Screening Mammography for Women 40 to 49 Years of Age: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2007 Apr 3; 146:511-515
15. Armstrong K et al. Screening Mammography in Women 40 to 49 Years of Age: A Systematic Review for the American College of Physicians. Ann Intern Med 2007 Apr 3; 146:516-526