

## SCREENING MAMMOGRAFICO ORGANIZZATO: PIÙ CONSENSI CHE CRITICHE

L. Mazzucchelli, E. Cauzza, O. Pagani,  
A. Richetti, L. Bronz, A. Bordoni

La decisione del Consiglio di Stato di introdurre un programma di screening mammografico organizzato ha riaperto la discussione sull'utilità di questa procedura. Parallelamente, quasi a farlo di proposito, nella letteratura medica sono stati pubblicati una serie di articoli molto critici nei confronti dello screening mammografico organizzato<sup>1,2,3,4</sup>. Si tratta di lavori prodotti dal medesimo gruppo danese che da più di dieci anni anima il dibattito<sup>5</sup> producendo dati che apparentemente screditano gran parte dei benefici che vengono generalmente attribuiti allo screening mammografico, generando pertanto insicurezza e dubbi non solo nelle pazienti ma anche nei medici cui le pazienti si rivolgono per un consiglio. Gli studi in discussione ipotizzano che il risultato favorevole in termini di prevenzione secondaria e riduzione della mortalità per carcinoma mammario generalmente attribuito ad un programma di screening mammografico organizzato potrebbe non riflettere la situazione attuale a livello di popolazione. In particolare il gruppo danese sostiene che:

1 la diminuzione della mortalità per carcinoma mammario osservata negli ultimi anni non è dovuta all'introduzione di programmi di screening

organizzato ma piuttosto a cambiamenti nei fattori di rischio nelle popolazioni studiate oppure a miglioramenti dei trattamenti offerti alle pazienti;

- 2 lo screening organizzato rende alcune donne inutilmente "ammalate" dal momento che uno su tre carcinomi diagnosticati in questo contesto sarebbe altrimenti rimasto clinicamente silente (cosiddetta "over-diagnosis");
- 3 le mammografie di screening organizzato rivelano nel 10% delle pazienti delle lesioni sospette che in ultima analisi risultano benigne (cosiddetti falsi positivi) ma che generano inutili biopsie o interventi chirurgici per non parlare dell'ansietà generata nelle pazienti.

### Screening mammografico e diminuzione della mortalità

La mortalità è storicamente un "end-point" utilizzato per valutare l'efficacia di un programma di screening. Per quanto attiene al carcinoma mammario, la mortalità è influenzata principalmente dalla precocità della diagnosi e dal miglioramento delle modalità terapeutiche. Poiché è difficile identificare con esattezza l'influenza dell'uno o dell'altro fattore nell'andamento di una curva della mortalità, è necessario ricorrere a studi clinici randomizzati. Diverse metanalisi considerate di riferimento hanno dimostrato una diminuzione della mortalità per carcinoma mammario del 15-35% nelle donne tra i 50 e 74 anni di età invitate a partecipare ad un programma di screening mammografico organizzato<sup>6,7</sup>. Questo valore potrebbe addirittura rappresentare una sottostima dal momento che la mortalità è calcolata su tutta la popolazione studiata ma l'adesione ad un programma di screening non supera in genere l'80%. La sola analisi della mortalità è tuttavia di difficile interpretazione in quanto condizionata da diversi potenziali fattori confondenti, e dal fatto che il numero

di eventi registrati non è necessariamente rappresentativo, comprendendo ad esempio anche carcinomi mammari diagnosticati molte decine di anni prima. Consideriamo tra l'altro che regioni senza screening organizzato beneficiano perlomeno di un sistema di screening opportunistico e che il miglioramento della qualità della diagnostica e delle cure generato nel contesto di uno screening organizzato si ripercuote anche in regioni limitrofe sprovviste di un tale programma. Le conclusioni del gruppo danese vanno pertanto fortemente ridimensionate e d'altra parte, gli autori stessi, più che di "inutilità", concludono che non sono stati in grado di identificare una sicura riduzione della mortalità. È tuttavia innegabile che la diminuzione della mortalità dovuta a screening mammografico è inferiore a quanto stimato nel passato<sup>8</sup>; differenti modelli statistici concordano nel definirla comunque significativa anche se si considera l'effetto favorevole delle moderne modalità di trattamento adiuvante<sup>9</sup> (**Figura 1**). L'analisi dei dati crudi sulla mortalità può essere ancora più insidiosa dell'analisi con modelli statistici. Infatti si stima che per salvare una vita, 2000 donne devono essere invitate a partecipare ad un programma di screening mammografico per 20 anni. Queste cifre sono spesso state utilizzate per screditare l'efficacia dello screening mammografico<sup>1,4</sup>, non mancando di trovare ampi consensi soprattutto nel corpo medico. L'analisi dei dati svizzeri relativi al 2007 rivela che 851'000 donne appartengono alla classe di età 55-75 anni, ossia all'età che potenzialmente può beneficiare di uno screening organizzato. I decessi in questo gruppo sono stati 6'138 (7,5%) di cui il 10% (618 donne) sono decedute in seguito a carcinoma mammario. Se assumiamo una diminuzione della mortalità dovuta allo screening mammario anche solo del 20%, allora 124 di esse non sarebbero decedute se la malattia fosse stata diagnosticata preco-

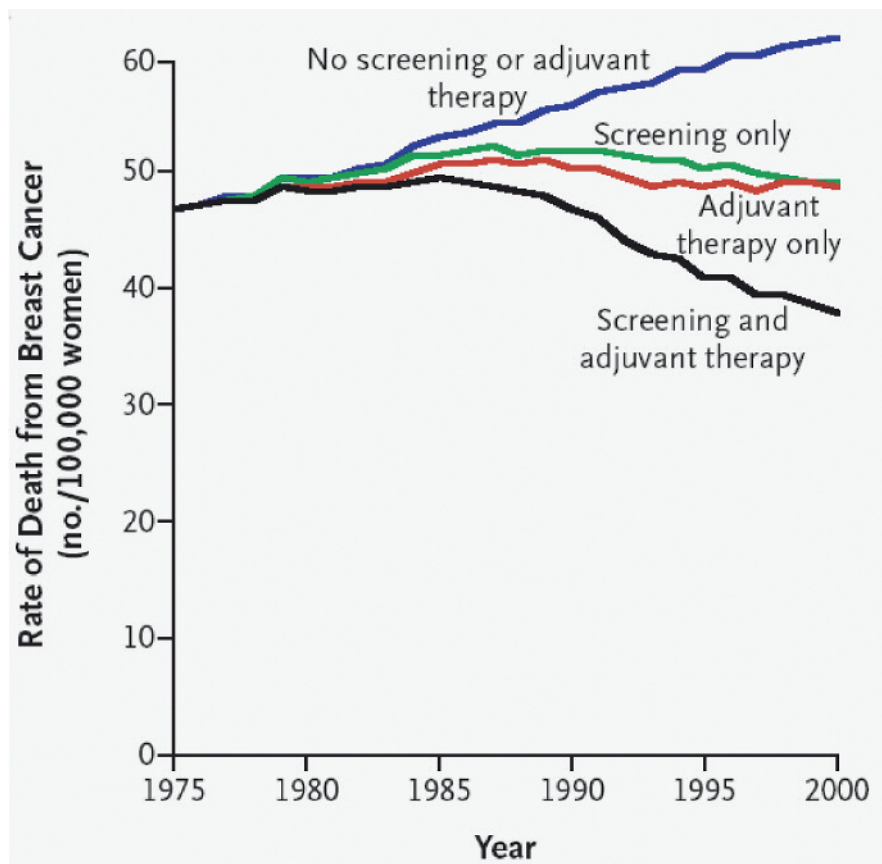


Fig. 1: Stima in base a un modello statistico della mortalità per carcinoma mammario nel contesto di uno screening mammografico organizzato e di terapia adiuvante (da ref. 9)

cemente. Lo stesso calcolo riportato ai dati ticinesi significherebbe 5 decessi in meno per anno (il 20% di circa 25 decessi per carcinoma mammario nella classe d'età 50-69 anni), ossia una vita salvata ogni 10 settimane.

È bene infine anche ricordare che lo scopo di organizzare uno screening mammografico è quello di diminuire non solo la mortalità ma anche la morbidità del carcinoma mammario. La diagnosi precoce ha in generale un grosso impatto sulla qualità della vita perché consente interventi chirurgici, programmi di radioterapia e trattamenti precauzionali farmacologici meno invasivi e meno tossici in una quota maggiore di pazienti. Focalizzare la valutazione di un programma di scree-

ning solo sulla mortalità ("quantità di vita") appare quindi riduttivo e fuorviante.

#### Screening mammografico e sovradiagnosi

Un altro importante problema è rappresentato dall'eventualità che un programma di screening mammografico possa identificare carcinomi di piccole dimensioni che altrimenti sarebbero rimasti clinicamente silenziosi e dal timore che il miglioramento delle tecniche di indagine radiologica anticipi inutilmente la diagnosi senza peraltro influire sulla mortalità. Questa situazione comporterebbe una sovradiagnosi (overdiagnosis e conseguente overtreatment) nonché inutile ansietà alle pa-

zienti. Va subito precisato che l'interpretazione dei dati del gruppo danese (52% di sovradiagnosi) è fortemente soggettiva e che altri gruppi hanno stimato un tasso del 10%<sup>10</sup>. Si tratta comunque di un problema reale. Tuttavia, la sovradiagnosi non dipende tanto dalle dimensioni del tumore quanto dalle sue caratteristiche biologiche. Anche il medico più scettico nei confronti dello screening organizzato ammetterebbe infatti che diagnosticare un carcinoma di 5 mm di diametro con caratteristiche biologiche aggressive (per esempio grado 3 con angioinvasione) non è certo una sovradiagnosi. La vera sfida per il futuro non è pertanto quella di evitare la diagnosi di lesioni di piccole dimensioni quanto imparare a non trattare oppure a trattare in maniera meno aggressiva situazioni a basso rischio di progressione. Su questa linea già oggi particolari tipi di neoplasia mammaria quali il carcinoma lobulare invasivo oppure lesioni come il carcinoma duttale in situ di basso grado vengono trattati con regimi molto meno aggressivi rispetto a pochi anni fa.

#### Screening mammografico e falsi positivi

Gli oppositori dello screening mammografico sostengono che mammografie con risultato falso-positivo o comunque sospetto di malignità comportano un alto numero di biopsie ed interventi chirurgici inutili. Si tratta di un problema reale ed importante, inerente a qualsiasi programma di screening, dove oltre all'analisi dei costi, si deve fare un bilancio tra benefici e potenziali rischi per i pazienti. Anche per questo motivo, in assenza di fattori di rischio, la mammografia è sconsigliata in donne prima dei 50 anni di età perché il parenchima mammario denso alla mammografia aumenta il rischio di falsi positivi. Inoltre un sistema di screening organizzato, a differenza di uno screening opportunistico, stabilisce dei parametri di qualità molto severi<sup>11</sup>

quali ad esempio una formazione specifica per radiologi e tecnici di radiologia e la doppia lettura della mammografia. Anche i patologi sono chiamati a frequentare corsi di formazione e ricordiamo in questo contesto che l'introduzione dello screening mammografico in Inghilterra negli anni 80 ha dato un impulso enorme in termini di qualità e standardizzazione dei referti anatomo-patologi. Un ulteriore importante valore aggiunto dello screening mammografico organizzato è rappresentato dall'analisi retrospettiva di dati e indicatori di qualità che permette di stabilire se il programma soddisfa i criteri standard di qualità richiesti<sup>11</sup>.

### Conclusioni

Lo screening mammografico contribuisce a diminuire la mortalità ma soprattutto diminuisce drasticamente la morbilità del carcinoma del seno. Un'analisi statistica che considera solo il numero di mammografie eseguite ed il numero di vite salvate è riduttiva. Attorno allo screening ruotano una serie di specialisti con formazione specifica e parallelamente si sviluppano dei centri di competenza per la patologia mammaria. Le pazienti hanno così a disposizione personale medico ed operatori sanitari dedicati. Questa specializzazione va a beneficio anche della popolazione che non partecipa allo screening mammografico, beneficio che influisce ulteriormente in modo indiretto sulla mortalità e morbilità del carcinoma mammario. Lo screening organizzato va a favore di tutte le donne indipendentemente dal ceto sociale e permette di raggiungere risultati qualitativamente migliori di uno screening opportunistico<sup>12</sup>, oltretutto a costi globalmente inferiori.

Dopo la decisione del Consiglio di Stato una grande responsabilità ed un grande lavoro ricade su chi dovrà realizzare questo importante ed atteso progetto. Ma per avere un buon successo questo non basta. Altrettante responsabilità spettano ai medici curanti

che verranno consultati per un'opinione dalle pazienti e che dovranno pertanto saper motivare e giustificare l'utilità di uno screening mammografico organizzato.

L. Mazzucchelli<sup>1</sup>, E. Cauzza<sup>2,7</sup>, O. Pagani<sup>3,7</sup>, A. Richetti<sup>4,7</sup>, L. Bronz<sup>5,7</sup>, A. Bordoni<sup>6</sup>

- 1 Istituto cantonale di patologia, Locarno
- 2 Servizio di radiologia, Ospedale San Giovanni, Bellinzona
- 3 Istituto oncologico della Svizzera Italiana, Bellinzona
- 4 Servizio di radio-oncologia, Ospedale San Giovanni, Bellinzona
- 5 Servizio di Ginecologia, Ospedale San Giovanni, Bellinzona
- 6 Registro Tumori, Locarno
- 7 Centro di Senologia della Svizzera Italiana

### Bibliografia

- 1 Jorgensen KJ, Zahl PH, Gotzsche PC. Breast cancer mortality in organised mammography screening in Denmark: comparative study. *BMJ* 2010; 340:c1241
- 2 Jorgensen KJ, Gotzsche PC. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *BMJ* 2009; 339:b2587
- 3 Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Oct 7 (4):CD001877
- 4 Gotzsche PC, Hartling OJ et al. Breast screening: the facts - or maybe not. *BMJ* 2009; 338:b86
- 5 Fletcher SW, Elmore GE. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:1672-80
- 6 Humphrey LL, Helfand M et al. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Forces. *Ann Intern Med* 2002; 137:347-60
- 7 Gotzsche P, Nielsen M. Meta-Analysis Review England Cochrane database of systematic reviews (Online) *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD001877
- 8 Nysström L, Andersson I. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002; 359:909-19

- 9 Berry DA, Cronin KA. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1784-92
- 10 Zackrisson S, Andersson I et al. Rate of overdiagnosis of breast cancer 15 years after the end of the Malmö mammographic screening trial. *BMJ* 2006; 332:689-92
- 11 European Commission. European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities. Fourth Edition; 2006
- 12 Bordoni A, Probst-Hensch NM, et al. Assessment of breast cancer opportunistic screening by clinical-pathological indicators: a population-based study. *Br J Cancer*, 2009, 101: 1925-31