

● FORUM

Sovradiagnosi nel cancro della mammella

A CURA DI E. PACI*, M. ROSSELLI DEL TURCO**

Definizione

La possibilità che esista una sovradiagnosi conseguente allo screening per il cancro della mammella è già nota da molto tempo e presa nella dovuta considerazione nei testi classici sui fondamenti teorici degli screening e della diagnosi precoce (Cole P, Morrison AS, 1980).

Recentemente il dibattito sulla sovradiagnosi si è rinnovato a seguito dell'aumento consistente dell'incidenza del carcinoma prostatico in molti Paesi occidentali, conseguente al diffondersi dell'uso del test del PSA (Zappa M, Ciatto S et al, 1998).

Nello specifico del cancro della mammella, la possibilità di una sovradiagnosi è principalmente legata alla individuazione di carcinomi in situ, in particolare se ben differenziati o a basso grado.

Per sovradiagnosi si intende la diagnosi effettuata grazie a interventi di diagnosi precoce (ovvero di screening) di una lesione tumorale che, seppure confermata istologicamente, non sarebbe mai stata diagnosticata se la persona interessata non avesse effettuato il controllo preventivo.

In linea generale si individuano due fattori che determinano una sovradiagnosi: la storia naturale della neoplasia se è caratterizzata da una progressione molto lenta e il rischio competitivo di morte per altra causa.

Per quanto riguarda il primo fattore, è comune osservazione nello screening mammografico che alcune lesioni stellate o microcalcificazioni granulari possono, se non investigate subito, restare sostanzialmente invariate anche per 5-10 anni e solo dopo modificarsi e portare a una diagnosi di carcinoma. Questo elemento potrebbe in linea teorica far pensare alla possibilità di selezionare quelle lesioni evidenziate all'esa-

me mammografico con una bassa probabilità di rapida progressione per adottare una politica di osservazione, senza ulteriori approfondimenti diagnostici o di altra natura.

Il rischio competitivo di morte per altra causa è naturalmente più presente nelle donne in età superiore ai 70 anni dove la mortalità è maggiore. Anche in questo caso, in linea teorica, potremmo, nei casi in cui si documenta una scarsa propensione della neoplasia a evolvere, adottare una politica di trattamento poco invasiva e suggerire un'osservazione periodica.

Il peso della sovradiagnosi infatti è maggiore se a questa consegue un sovratrattamento e se ciò ha conseguenze psicofisiche importanti per la donna a causa di interventi mutilanti (per esempio mastectomia) o comunque pesanti per la paziente (ormonoterapia, radioterapia, chemioterapia, follow-up attivo).

Modalità di valutazione

Innanzitutto è necessario quantizzare il peso della sovradiagnosi e del conseguente sovratrattamento, ma questa valutazione non è certamente facile per una serie di difficoltà di ordine metodologico.

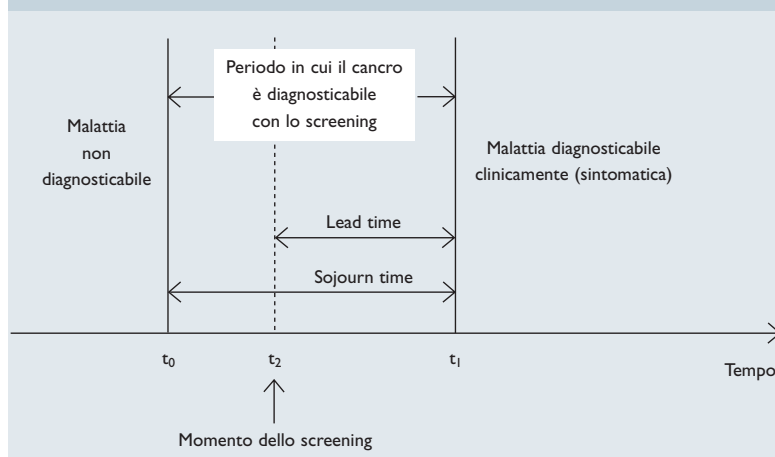
Studi epidemiologici sugli andamenti dell'incidenza non sono sufficienti a spiegare questo fenomeno e a capirne la natura. In un recente articolo (Shen Y, Yang Y et al, 2005), alcuni autori hanno rivalutato la sopravvivenza dei casi screen detected nei trial randomizzati mettendo in evidenza come sia presente un vantaggio di sopravvivenza per questo tipo di tumori (che permane anche dopo l'aggiustamento per stadio) attribuibile alla modalità diagnostica di screening. Questo risultato giustificerebbe quindi la possibilità che esista una popolazione di tumori la cui aggressività o, per altro verso, la cui lenta

*
UO Epidemiologia
Clinico Descrittiva
CSPO, Firenze

**
Direttore AIS
e CSPO, Firenze

● FORUM SOVRADIAGNOSI NEL CANCRO DELLA MAMMELLA

FIGURA 1. RAPPRESENTAZIONE GRAFICA DELLA GENESI DEL CANCRO AL SENO E DEL RUOLO DELLO SCREENING MAMMOGRAFICO



probabilità di crescita avrebbe loro impedito di essere diagnosticati clinicamente in assenza di screening.

In una lettera di commento (Paci E, Ponti A et al, 2005) abbiamo ripreso alcuni dati che erano stati presentati in un articolo sulla sopravvivenza dei tumori osservata nei due programmi di screening di Firenze e Torino per dimostrare che, a questo fine, sarebbe opportuno analizzare i risultati più recenti. Nell'analisi appariva evidente che la comparazione della sopravvivenza del gruppo degli invitati allo screening verso la sopravvivenza osservata nei casi diagnosticati immediatamente prima dell'avvio del programma, dopo aggiustamento per le principali variabili, non mostrava differenze. Tuttavia i casi identificati allo screening mostravano una migliore prognosi mentre, come avviene in numerosi altri programmi, i casi nelle donne che non accettano l'invito sono a peggiore prognosi, indipendentemente dalle caratteristiche del tumore. La nostra

spiegazione è che vi siano altri fattori che influenzano la sopravvivenza e che possono determinare questa persistenza di una prognosi favorevole correlata alla modalità diagnostica.

In primo luogo sono i determinanti di accesso, per esempio la condizione socioeconomica e la disponibilità di una diversa possibilità assistenziale, che possono selettivamente operare sulle migliori condizioni di prognosi per i tumori identificati allo screening. Quindi, sulla base dei dati, non riteniamo possibile attribuire la migliore sopravvivenza dei casi screen-detected a fattori biologici, legati a una presunta capacità di identificare casi sovradiagnosticati. La lenta crescita di questi tumori potrebbe essere documentabile sulla base di marcatori biomolecolari (una linea di ricerca di rilevante interesse), mentre è discutibile che attraverso valutazioni epidemiologiche, perlopiù retrospettive e su casi documentati molti anni fa, sia possibile sostenere affermazioni come quelle proposte da Shen.

L'effetto lead time

Deve essere tenuto in debito conto, nella valutazione del peso della sovradiagnosi nei programmi di screening, che un eccesso di incidenza non significa direttamente la presenza di una sovradiagnosi.

Infatti, è evidente che lo screening funziona anticipando la diagnosi con la possibilità di offrire un trattamento più efficace di lesioni che sarebbero comparse negli anni successivi. Trovare un eccesso di casi rispetto all'incidenza attesa quando si effettua lo screening è un effetto previsto (legato appunto alla anticipazione diagnostica o lead time figura 1). Molti di questi casi diagnosticati dallo screening sono solo apparentemente in eccesso in quanto, in assenza dello screening, sarebbero comunque comparsi negli

anni successivi, come avevamo avuto modo di sottolineare in un editoriale ormai anni fa (Rosselli Del Turco M, Paci E, 1993).

Quando si può affermare che l'anticipazione diagnostica è eccessiva, ovvero la diagnosi precoce inutile in quanto questi casi non avrebbero avuto modo di comparire clinicamente?

Come approfondito nei recenti articoli pubblicati su *Breast Cancer Research* (Kumar AS, Bhatia V, Henderson IC, 2005; Paci E, Duffy S, 2005; Duffy SW, Agbaje O, Tabar L et al 2005; Day NE, 2005) deve essere fatta una chiara distinzione tra l'eccesso di incidenza, un effetto dello screening che è necessario perché si ottengano dei risultati, e la possibile sovradiagnosi, cioè un eccesso di tumori che non sarebbero comparsi nella vita della donna se non ci fosse stato lo screening.

Alcuni autori, in precedenti articoli, hanno confuso le idee, unificando i due concetti.

Nell'articolo di Zahl et al (Zahl PH, Strand BH, Maehlen J, 2004), per esempio, gli autori hanno osservato l'eccesso di incidenza in Svezia e Norvegia dopo l'introduzione del programma di screening mammografico e hanno erroneamente concluso che l'incidenza di cancro della mammella nelle donne dai 50 ai 69 anni era cresciuta a causa dello screening del 54% in Norvegia e del 45% in Svezia. In questo lavoro, però, l'effetto del lead time non è preso in considerazione, l'analisi viene condotta per età alla diagnosi e non per età allo screening e viene assunto erroneamente come età di cessazione dello screening in Svezia i 69 anni mentre, come noto, nella maggior parte delle contee questo viene esteso almeno fino ai 74 anni.

Altri autori (Moss S, 2005 figura 2) hanno rivalutato i dati degli studi controllati di screening

mammografico e hanno concluso che negli studi svedesi delle due Contee, Stoccolma e Goteborg, dove il gruppo di controllo è stato sottoposto a screening al termine dello studio, non si osserva una sovradiagnosi conseguente allo screening, mentre nei due studi canadesi NBSS I e II, ove non è stato effettuato lo screening del gruppo di controllo (e pertanto parte dell'eccesso di incidenza potrebbe essere ancora dovuto al lead time anche se il follow-up è di 13 anni), si osserva una sovradiagnosi rispettivamente del 11 e del 14%.

Infine, un recente studio (Zackrisson S, Andersson I, 2006 figura 3) ha osservato a Malmö, in Svezia, nelle donne dai 55 a 69 anni di età, dopo 15 anni dalla fine del programma di screening un eccesso di tumori (in situ e invasivi) della mammella del 10% (8% per gli invasivi), non statisticamente significativo. La correttezza di questo studio rispetto ad altri consiste nel fatto che, grazie al lungo periodo di osservazione (oltre 15 anni dalla fine del programma di screening) l'eccesso di tumori osservati nella popolazione coinvolta nel programma di screening, con molta verosimiglianza, sarebbe dovuto proprio a una sovradiagnosi e non solo alla anticipazione diagnostica. Per quanto riguarda i risultati derivanti da attività di screening di popolazione, al di fuori di studi controllati, i trial sono ancora molto limitati, con un periodo di follow-up ancora troppo corto e con notevoli problemi metodologici a causa della non disponibilità di dati individuali che consentono di valutare l'effettiva esposizione allo screening.

Conclusioni

Anche se sono necessarie ulteriori osservazioni, si può affermare che anche per lo screening per il

● FORUM

SOVRADIAGNOSI NEL CANCRO DELLA MAMMELLA

tumore della mammella esiste una quota di sovradiagnosi ma che questa quota è relativamente contenuta, probabilmente inferiore al 5-10%.

È evidente che il concetto di sovradiagnosi è più un concetto epidemiologico, che si misura sulla popolazione invitata a screening, e non un concetto clinico che si può misurare sul singolo individuo. Quando viene fatta una diagnosi di tumore della mammella in fase iniziale non è possibile mai astenersi da qualsiasi terapia in quanto non si sa, in quel specifico caso, quale sarà la sua evoluzione clinica. L'introduzione di terapie sempre meno aggressive e una corretta valutazione biologica della neoplasia potrebbe consentire comunque di evitare trattamenti eccessivi per alcuni tumori che forse non sarebbero mai comparsi clinicamente, se non diagnosticati nella fase preclinica grazie allo screening.

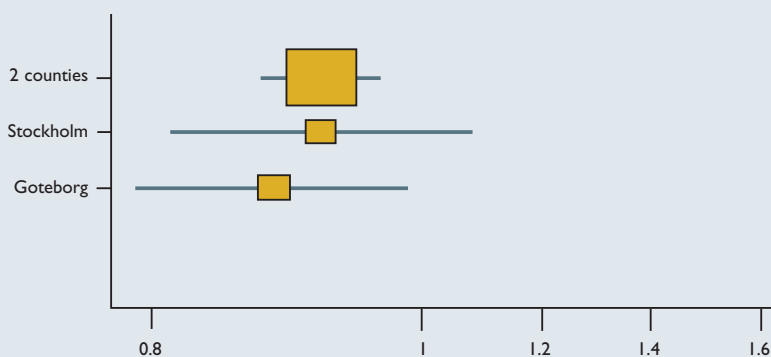
Lo screening mammografico per il tumore della mammella rappresenta ormai un'esperienza ben consolidata, organizzata su base nazionale in molti Paesi europei, ormai diffusa anche in Italia dove, in base ai dati raccolti dall'Osservatorio Nazionale Screening, oltre il

65% della popolazione femminile in età dai 50 ai 69 anni è coinvolta.

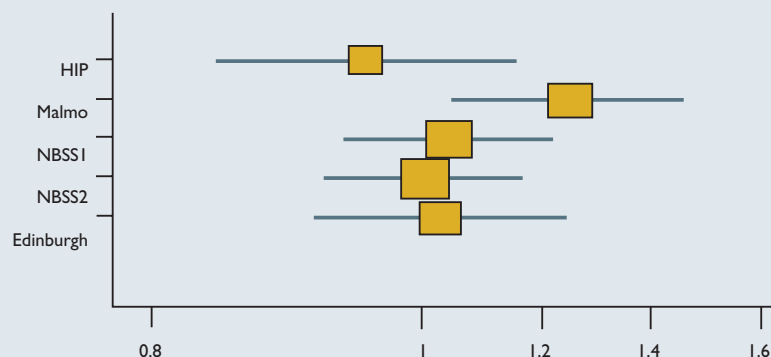
Alla proposta di intervento di diagnosi precoce deve comunque essere sempre affiancata un'attenta valutazione dei possibili effetti negativi. L'informazione e la scelta consapevole sono obiettivi difficili ma essenziali sui quali è necessario accrescere l'investimento culturale ed economico.

FIGURA 2. INCIDENZA RELATIVA DI CANCRO DELLA MAMMELLA; RAPPORTO TRA GRUPPO DI INTERVENTO E GRUPPO DI CONTROLLO.

a. Studi randomizzati con screening del gruppo di controllo

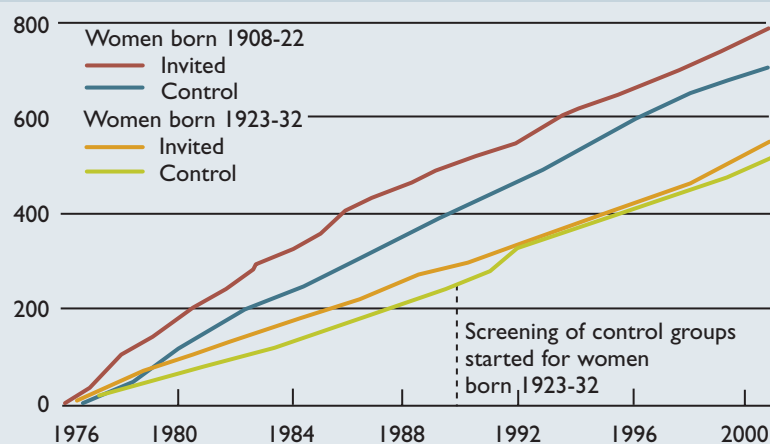


b. Studi randomizzati senza screening del gruppo di controllo



Modificata da: *Breast Cancer Res* 2005; 7: 230-4

FIGURA 3. NUMERO CUMULATIVO DI CANCRI DELLA MAMMELLA (INVASIVI E IN SITU) PER ANNO E COORTE DI NASCITA 1908-22 (SENZA SCREENING DEL GRUPPO DI CONTROLLO) E 1923-32 (CON INVITO A SCREENING DEL GRUPPO DI CONTROLLO) DAL 1990 IN POI



Modificata da: *BMJ* 2006; 332:689-92

Bibliografia

- Cole P, Morrison AS. Basic issues in population screening for cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980; 64: 1263-72.
- Day NE. Overdiagnosis and breast cancer screening. *Breast Cancer Res* 2005; 7: 228-229.
- de Koning HJ, Draisma T, Fracheboud J et al. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: microsimulation modelling estimates based on observed screen and clinical data. *Breast Cancer Res* 2006; 8: 202.
- Duffy SW, Agbaje O, Tabar L, et al. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: estimates of overdiagnosis from two trials of mammographic screening for breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005; 7: 258-65.
- Kumar AS, Bhatia V, Henderson IC. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: rates of ductal carcinoma in situ: a us perspective. *Breast Cancer Res* 2005; 7: 271-275.

- Moss S. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: overdiagnosis in randomised controlled trials of breast cancer screening. *Breast Cancer Res* 2005; 7: 230-4.
- Paci E, Ponti A, Crocetti E, et al. Re: Role of detection method in predicting breast cancer survival: analysis of randomized screening trials. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1853-4.
- Paci E, Duffy S. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: overdiagnosis and overtreatment in service screening. *Breast Cancer Res* 2005; 7: 266-270.
- Rosselli Del Turco M, Paci E. Mammography and overdiagnosis. *Ann Oncol* 1993; 4: 9-10.

- Shen Y, Yang Y, Inoue LY, et al. Role of detection method in predicting breast cancer survival: analysis of randomized screening trials. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1195-203.
- Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, et al. Rate of overdiagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ* 2006; 332: 689-92.
- Zahl PH, Strand BH, Maehlen J. Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: prospective cohort study. *BMJ* 2004; 328: 921-4.
- Zappa M, Ciatto S, Bonardi R, et al. Overdiagnosis of prostate carcinoma by screening: an estimate based on the results of the Florence Screening Pilot Study. *Ann Oncol* 1998; 9: 1297-300.