

Valutazione del Rischio



Marco Zappa, Antonio Russo*

UO di Epidemiologia Clinica e Descrittiva, ISPO, Firenze

* Servizio di Epidemiologia e Statistica Medica, Azienda Ospedaliera San Carlo Borromeo, Milano

Wikipedia, che è ormai la più nota e utilizzata enciclopedia sul web, definisce il termine rischio come “un concetto connesso con le aspettative umane. Indica un potenziale effetto negativo su un bene che può derivare da determinati processi in corso o da determinati eventi futuri” Il senso comune indica con il termine rischio una condizione che può portare al verificarsi di un evento negativo. Il corollario a questo è che senza quella condizione la possibilità di verificarsi di quell’evento negativo praticamente non esiste.

In oncologia il concetto di rischio assume un significato diverso. Si parla di una popolazione a rischio di sviluppare un tumore se la probabilità di sviluppare un tumore in quella popolazione con determinate caratteristiche è maggiore rispetto alla probabilità che si osserva in un’altra popolazione con diverse caratteristiche. Anche il concetto di probabilità non è propriamente intuitivo se non riferita a un gruppo.

Dire che una persona ha la “probabilità del 10%” di ammalarsi non significa nulla: una singola persona si ammala o non si ammala. Di un gruppo invece possiamo dire fra dieci donne una (in media) è destinata ad ammalarsi.

Al momento attuale in oncologia esistono pochissimi esempi dove è nota una condizione di rischio tale da spiegare quasi interamente la possibilità di sviluppare di un tumore: una di queste situazioni è il caso dell’infezione da papilloma virus e carcinoma della cervice uterina. Le donne non infette da HPV hanno praticamente un rischio nullo di sviluppare un carcinoma della cervice mentre questo rischio (seppure in maniera non elevata) esiste per le donne infette da alcuni sierotipi di HPV.

Rimanendo sul tumore della mammella le cose stanno in questo modo. Sono conosciuti numerosi fattori (la maggior parte non modificabili) associati a un maggior rischio di sviluppare un tumore della mammella (vedi Tabella 1). Tali fattori sono molto diffusi nella popolazione e determinano in generale incrementi del rischio relativamente bassi (intorno a 2 volte rispetto alla popolazione che non presenta quella specifica caratteristica).

Cerchiamo di quantificare questo rischio. Sulla base della frequenza di tumore della mammella oggi registrata in Italia (dati AIRTUM incidenza 2003-2005) un donna ha una probabilità del 7,5% di sviluppare un tumore entro i 70 anni di età (1 donna ogni 13 si ammalerà); la donna senza quel fattore di rischio avrà una probabilità del 5,8% (1 ogni 17) mentre per una con quel fattore di rischio sarà del 11,5% (qualcosa meno di 1 ogni 9). Dunque, ed è questo è un punto centrale, anche la donna senza quei fattori di rischio permane a una probabilità non trascurabile di sviluppare la malattia.

Esistono poi altre situazioni (diverse da molti punti di vista) in cui il rischio è determinato da una mutazione genetica (BRCA1 e il BRCA2). Queste sono situazioni rare (non più del 5-10% delle donne con un tumore della mammella sono affette da tali mutazioni), ma producono un rischio superiore al 50 % entro i 70 anni. In altre parole più di una donna su due svilupperà un tumore della mammella entro i 70 anni (vedi ad esempio una recente metanalisi delle migliori esperienze disponibili: Chen S

and Parmigiani G Meta-Analysis of BRCA1 and BRCA2 Penetrance: JCO 25 11 2007). Di fronte a un rischio assoluto così alto cambiano molti fattori ma in particolare la percezione soggettiva della donna. Inoltre è stato segnalato che questo tipo di tumori avrebbero caratteristiche di crescita peculiari per cui necessiterebbero di esami diagnostici particolari (MRN).

Tornando ai primi fattori di rischio (quelli a larga prevalenza ma di relativo basso rischio) da alcuni anni sono stati utilizzati per costruire dei modelli predittivi. Cioè modelli capaci di stimare la probabilità di sviluppare un cancro in un periodo di tempo definito (il così detto rischio assoluto).

Inoltre si sono sviluppati modelli predittivi della suscettibilità genetica cioè modelli che stimano la probabilità di identificare una mutazione a carico di un gene di suscettibilità in un soggetto portatore di una neoplasia della mammella e appartenente ad una famiglia in cui i tumori si sono verificati con un determinato 'ordine'.

Rispetto alla prima famiglia di modelli uno dei primi, e sostanzialmente ancora oggi il più studiato, è quello proposto da Gail nel 1989. (Gail MH et al. J Natl Cancer Inst. 1989 Dec 20;81(24):1879-86.). Tale modello, sviluppato su di una coorte di donne americane sottoposte a screening annuale, considera, per la stima di un rischio assoluto di sviluppare un tumore della mammella (invasivo e in situ) nei 5 anni successivi, come fattori di rischio: l'età della donna, l'età al primo figlio, il numero di parenti di primo grado (sorelle o madre) affette da carcinoma mammario, numero di precedenti biopsie mammarie e la presenza di una iperplasia atipica. Inoltre, considerando che la maggior parte delle malattie croniche condivide numerosi fattori di rischio, primo tra tutti l'età, il modello di Gail 'corregge' la stima del rischio assoluto per la mortalità competitiva; infatti più che di rischio assoluto bisognerebbe parlare di rischio 'puro'. Questo modello è caratterizzato da una elevata calibrazione ma possiede una bassa accuratezza discriminatoria. Per calibrazione si intende la capacità di un modello di predire l'incidenza di malattia in un gruppo di donne caratterizzate da alcuni specifici fattori. Per accuratezza discriminatoria si intende la capacità di un modello di discriminare chi svilupperà la malattia da chi non la svilupperà. In altre parole questo modello riesce a predire bene quanti tumori si verificheranno in un gruppo di donne con determinate caratteristiche ma non riesce a individuare chi effettivamente svilupperà il tumore. Questo risultato è in qualche modo intuitivo se torniamo alle quantificazioni numeriche precedenti.

Una donna con un fattore di rischio uguale a due ha un

più alto rischio assoluto ma ciononostante la maggior parte di loro non esperenzierà mai un tumore. D'altra parte chi non ha quel fattore di rischio mantiene comunque una probabilità di sviluppare il tumore piuttosto alta.

Una neoplasia è un processo multifattoriale che necessita l'interazione di più fattori (che possono sia incrementarlo sia ridurlo). Solo un ipotetico modello che considera tutti i fattori che intervengono nel processo (protettivi e di rischio) e le loro rispettive interazioni permette di definire a livello individuale chi svilupperà e chi non svilupperà un tumore.

Se la situazione è, a grandi linee, quella sopra descritta la prima domanda che si può porre riguarda la possibilità di migliorare le performance di questi modelli aumentando la capacità discriminatoria a livello individuale selezionando ulteriori variabili sulla base del loro contributo informativo.

Uno dei fattori di rischio risultati più informativi nella recente letteratura scientifica è la densità mammografica. Al di là delle difficoltà classificative, i seni "densi" (esempio BI-RADS 3 e 4) hanno un maggior rischio di sviluppare un cancro. L'introduzione della densità mammografica nel modello di Gail originale non migliora sostanzialmente l'accuratezza discriminatoria (Vachon CM, et al., Mammographic density, breast cancer risk and risk prediction. Breast Cancer Research 2007, 9:217).

Al fine di migliorare la capacità discriminatoria del modello sono stati introdotti nel modello originale i polimorfismi genetici ad oggi ritenuti più informativi nella modulazione del rischio per tumore. Il modello che considerava l'introduzione fino a 14 specifici polimorfismi non mostrava variazioni della capacità discriminatoria apprezzabili. (Gail MH, Value of adding single-nucleotide polymorphism genotypes to a breast cancer risk model. J Natl Cancer Inst. 2009 Jul 1;101(13):959-63.). Dunque attualmente NON disponiamo di un modello di previsione con una capacità di predizione a livello individuale sufficiente da permetterne l'utilizzo al fine di stabilire politiche individuali di prevenzione (es. modulazione dell'intensità di screening) e/o modulazione del rischio (es. chemioprevenzione).

La seconda domanda che è lecito porsi è quale sia l'utilità di selezionare gruppi di persone a maggior rischio assoluto. La risposta che spesso viene proposta, sembrerebbe essere quella di sottoporre questo gruppo di persone a protocolli di diagnosi precoce e di screening più intensivi sia in termini di intensità sia in termini di possibile combinazione di test. In realtà questa risposta è solo apparentemente logica. E' palese che in una situazione con maggiore prevalenza/incidenza di lesioni (come si ha in nelle donne a maggior

rischio assoluto) i valori predittivi dei singoli esami migliorano e che questo ha conseguenze sia dal punto di vista della comunità (ho un miglior rapporto costo efficacia) sia del singolo (ho meno probabilità di essere sottoposto ad esami inutili). Ma questo è vero a parità di esami effettuati. Se aumento l'aggressività diagnostica (sottopongo la donna a più esami e a intervalli più ravvicinati) questa situazione potrebbe non valere più in quanto se da una lato aumenterò la mia sensibilità dall'altro aumenterò di molto gli effetti

negativi (i falsi positivi, e forse anche la sovradiagnosi). Quindi, la definizione in una popolazione afferente ad uno screening di gruppi a rischio differenziato e la coerente proposta di protocolli diversi da quello attualmente proposti per la popolazione generale a rischio medio deve essere basata su evidenze scientificamente provate considerando anche che alcuni fattori di rischio (es. densità del seno) potrebbero determinare una diversa sensibilità del singolo esame.

Tabella 1 Fattori di rischio per tumore della mammella suddivisi per livello di rischio relativo

Rischio relativo	Fattore	Modificabile
> 4.0	Età 65+ vs <65 anni	NO
	Mutazioni di geni 'maggiori'	NO
	2+ parenti di primo grado con TM diagnosticato < 50 anni	NO
	Storia personale di tumore della mammella	NO
	Elevata densità della mammella in postmenopausa	NO
2.1 - 4.0	Un parente di primo grado con TM	NO
	Iperplasia atipica	NO
	Alte dosi di radiazioni sul torace (es: HL)	NO
	Elevata densità ossea (postmenopausa)	NO
1.1 - 2.0	Prima gravidanza a termine tardiva (>30 anni)	NO
Fattori riproduttivi	Menarca precoce (<12 anni)	NO
	Menopausa tardiva (>55 anni)	NO
	Nessuna gravidanza a termine	NO
	No allattamento al seno	NO
Fattori che modificano i livelli ormonali	Uso recente di contraccettivi orali	SI
	Uso recente o prolungato HRT	SI
	Obesità (postmenopausale)	SI
Altri fattori	Consumo di alcool & pattern dietetico	SI
	Storia personale di alcuni tumori	NO