



Valutazione della tecnologia e sanità pubblica: il caso emblematico della mammografia

La pratica medica più studiata

La diagnosi precoce dei tumori della mammella attraverso il test mammografico è forse la pratica medica maggiormente studiata con l'approccio proprio della *evidence-based medicine* (EBM). A partire dagli anni Sessanta sono stati condotti otto studi randomizzati di popolazione che hanno coinvolto molte decine di migliaia di donne.¹ Tuttavia l'efficacia di questa pratica di sanità pubblica continua a essere oggetto di controversie vivaci e di contrapposizioni violente.

Non si è ancora spenta l'eco della conferenza di consenso sullo screening mammografico per le donne di 40-49 anni tenuta a Washington nel 1997² che si concluse con una vera rissa all'interno del mondo scientifico e che diede luogo a messaggi apertamente contrastanti, raccolti e amplificati dalla principale stampa quotidiana del mondo occidentale. Successivamente la metanalisi di Ole Olsen e Peter Gøtzsche³ ha ulteriormente rinfocolato la polemica mettendo in discussione le basi stesse delle prove di efficacia dello screening mammografico nel ridurre la mortalità.

Più recentemente prestigiosi giornali medici hanno ospitato articoli e interventi in cui gli autori addebitano ai programmi di screening mammografico l'incremento di incidenza del carcinoma mammario osservato nell'ultima decade, rimettendo così in discussione l'impianto stesso delle strategie di diagnosi precoce.⁴

... e più criticata

Queste critiche, accomunate dalla loro natura ideologica e dall'essere scarsamente basate sull'evidenza scientifica, provengono in realtà da due ambiti culturalmente distinti e contrapposti tra loro. Il primo è quello di chi accusa la medicina predittiva di trasformare i sani in malati e di chi, ritenendo minimi i benefici degli screening oncologici, accusa coloro che invece li sostengono di nascondere alle utenti i limiti di questa tecnologia medica negando una vera possibilità di decisione informata. Tuttavia, occorre rilevare a riguardo che le strategie di informazione alternative proposte da questi stessi critici assumono spesso forme irrealistiche e distortive.⁵

Il secondo ambito è quello di chi dubita della scientificità e della validità procedurale dei programmi di screening oncologico di popolazione, *figli di una medicina minore* - a loro modo di vedere - perché fondati sull'uniformità delle procedure e sulla universalità dell'accesso, oltre che poco inclini alla versatilità creativa di un malinteso liberismo clinico. In questo secondo ambito si colloca la questione che molto di recente ha contrapposto Stefano Ciatto a Umberto Veronesi⁶ e che riguarda la proposta di quest'ultimo di perseguire il massimo incremento possibile di sensibilità della diagnosi precoce del cancro della mammella, anche a

costo di dilatare a dismisura l'arco di vita della donna interessato dalle pratiche preventive, di complicare l'offerta diagnostica con procedure di validità ignota e di ignorare i danni che sempre accompagnano i benefici di qualsiasi tecnologia medica.

Dobbiamo all'intelligenza di Umberto Veronesi il principio innovativo che per il cancro della mammella bisogna perseguire non già il trattamento *massimo tollerabile* bensì quello *minimo efficace* e ciò proprio per massimizzare il rapporto tra benefici e danni. Desta meraviglia quindi che non si comprenda che lo stesso principio, per le stesse ragioni, si applica anche alla diagnosi precoce di questa malattia.

Un dibattito per lo più tra sordi che mantiene comunque un aspetto positivo: tener viva l'attenzione sulla teoria e la pratica degli screening contenendo i rischi della *routine* e beneficiando degli apporti critici della ricerca eziologica e valutativa. La stessa American Cancer Society, che si è sempre distinta per una esasperata spinta alla tecnologizzazione della diagnosi precoce, in questi ultimi anni ha fatto qualche passo indietro, orientandosi verso valutazioni più *evidence-based* e cercando di mitigare la spinta del mondo clinico verso l'inclusione *tout court* nella pratica clinica di tutto ciò che è nuovo.⁷

Occorrono proposte *evidence-based*

Sono assai più rare, invece, nella stampa scientifica internazionale, le proposte fondate su valutazioni epidemiologiche di efficacia incrementale delle diverse tecnologie, sorrette da studi condotti per l'individuazione dei gruppi che massimamente ne potrebbero beneficiare e da altri studi volti a valutare il bilancio tra i benefici e i danni introdotti con la nuova tecnologia.

Coloro che operano nei programmi di screening mammografico sono consapevoli di aver vissuto in questi anni una esperienza forse ineguagliabile di controllo dell'introduzione di tecnologia sanitaria nella popolazione. I principi ispiratori di questa strategia, maturata alla fine degli anni Ottanta e sviluppata appieno nel corso degli anni Novanta, sono quelli della sanità pubblica: farsi carico di un'offerta sanitaria di qualità alla popolazione, con un obiettivo esplicito e dichiarato di riduzione della mortalità, di miglioramento della storia naturale della malattia e, allo stesso tempo, di attenzione al principio di equità d'accesso alla diagnosi e alle cure. La traduzione in pratica di questi principi ha voluto dire:

- scegliere solo protocolli di screening dimostrati efficaci da trial randomizzati;
- garantire la qualità delle prestazioni - vale a dire un bilancio positivo tra benefici e danni prodotti alla donna invitata;
- massimizzare l'offerta con l'invito attivo per superare la disuguaglianza d'uso dei servizi sanitari tra chi vi accede spontaneamente

te e chi non ha risorse sufficienti per decidersi in tal senso; ■ promuovere la ricerca nel *setting* dello screening per la verifica di ipotesi innovative.

Lo sviluppo negli anni dei programmi di screening mammografico è stato reso possibile dalla convinzione che non si potesse rinunciare alla qualità e si dovesse perseguire l'allargamento dell'offerta. Anche l'attenzione per l'informazione e la comunicazione – un po' tardiva magari e con qualche iniziale ingenuità propagandistica dovuta all'entusiasmo – è molto cresciuta nel tempo e comunque incomparabilmente più che in altri ambiti della medicina.

I programmi di screening mammografico aumentano progressivamente la copertura del territorio nazionale, sono stati riconosciuti come livelli essenziali di assistenza e, stando alla survey annuale dell'Osservatorio nazionale screening (ONS), mantengono livelli di performance accettabili. I margini di miglioramento sono ancora molto ampi, ma i programmi di screening mammografico hanno offerto alla popolazione femminile italiana una protezione contro il cancro della mammella neanche ipotizzabile con l'accesso spontaneo o altre forme di regolazione della domanda.

Estendere lo screening mammografico, ma solo con tecnologie di provata efficacia

A noi sembra evidente, quindi, che la diagnosi precoce del cancro della mammella si difende promuovendo ed estendendo gli screening mammografici che, in quanto programmi di sanità pubblica, si avvalgono per definizione solo di tecnologie sostenute da prove di efficacia che hanno un bilancio positivo benefici-danni. L'introduzione di nuove tecnologie – è ritenuto *nuovo* anche un esame consolidato nella pratica clinica ma proposto come test di screening – è costantemente all'attenzione di quanti conducono programmi di screening con la sola modalità plausibile: la sperimentazione, che ovviamente può avvalersi di metodologie differenziate in rapporto allo sviluppo delle conoscenze, per esempio con l'uso di outcome surrogato.

E' soprattutto all'interno dei programmi di screening che si svolge la ricerca sul valore incrementale del *Mammotome*, della *Computer Aided Detection* (CAD), dell'uso dell'ecografia nelle mammelle radiograficamente dense, dell'*imaging* digitale, delle caratteristiche biomolecolari delle lesioni. I problemi di sensibilità, specificità e sicurezza delle nuove tecnologie sono costantemente oggetto di studio e i risultati impattano sulla performance dei programmi di screening. L'attenzione agli outcome è sempre stata centrale: i programmi che afferiscono al Gruppo italiano screening mammografici (GISMA) in collaborazione con i Registri tumori che afferiscono all'Associazione italiana dei registri tumori (AIRTum) hanno avviato uno studio nazionale (IMPATTO) che sta documentando il cambiamento sostanziale delle caratteristiche dei tumori mammari nelle aree coperte da screening, la sempre più larga diffusione degli interventi conservativi e, in tempi ragionevolmente brevi, sarà in grado di valutare l'impatto dello screening mammografico sulla mortalità. Per ora è sicuro che un tumore su due riconosciuto allo screening è definito precoce ri-

spetto a una situazione pre-screening di un tumore su tre. L'attenta considerazione dei limiti dello screening mammografico – primo fra tutti la ristrettezza della fascia d'età considerata – assume tutt'altra valenza se si muove dal riconoscimento della solidità del suo impianto metodologico e della bontà dei suoi risultati. E' noto che il tumore della mammella è la prima causa di morte nelle donne giovani e il suo impatto emotivo – la sciagura di una morte prematura – è enorme, anche se la mortalità per questa causa è molto più bassa nelle età giovanili rispetto a quelle avanzate – nel 2002 in Italia sono morte di cancro della mammella 20 donne di 40-49 anni ogni 100.000 e 90 di età ≥ 50 anni.⁸

Purtroppo l'offerta tecnologica disponibile è insufficiente e non modifica in modo sostanziale la pratica corrente. Le revisioni sistematiche degli studi finora condotti sulla diagnosi precoce nelle donne giovani dimostrano un'efficacia limitata dello screening (5-15% di riduzione della mortalità tra le donne di 40-49 anni) anche quando si consideri l'aggiunta di un'altra tecnologia (ecografia) al test mammografico o si considerino particolari gruppi a maggior rischio. Stante questa situazione di incertezza – che sembra sarà confermata dai risultati dei due studi ancora in corso, quello inglese e l'italiano Eurotrial – il GISMA, in collaborazione con l'ONS, ha ritenuto utile riunire un gruppo di esperti per riconsiderare la questione e formulare un parere condiviso. I risultati dell'incontro, tenuto a Bologna lo scorso maggio, saranno riportati in un documento che verrà sottoposto alle società scientifiche interessate e definitivamente approvato in occasione del prossimo convegno ONS-GISMA che si terrà a Napoli in dicembre. Il quesito principale posto agli esperti è stato: è opportuno proporre l'estensione dei programmi di screening mammografico alle donne con meno di 50 e a quelle con più di 70 anni? Gli esperti si sono trovati concordi nel sostenere che l'offerta attiva alle donne con meno di 50 anni produce benefici sensibilmente inferiori rispetto a quelli prodotti nelle donne di 50 o più anni mentre invece, a causa del più basso *valore predittivo positivo* del test nelle donne giovani, aumenta gli effetti collaterali indesiderati dello screening. Le conclusioni, che saranno argomentate con il dovuto dettaglio nel documento annunciato, ribadiscono perciò l'assenza di novità scientifiche di rilievo che giustifichino l'estensione dello screening mammografico alle donne di età inferiore a 50 anni. Tuttavia la sensibilità sociale verso questo grave problema impone la ricerca urgente di soluzioni idonee che, a giudizio degli esperti, potranno derivare solo da robuste iniziative di ricerca volte principalmente all'identificazione e alla caratterizzazione dei gruppi di donne giovani a rischio più alto di quello basale, per le quali sviluppare protocolli di diagnosi precoce più aggressivi (per periodicità e caratteristiche del test).

La novità della proposta risiede nell'impegno dei programmi di screening mammografico di mettere a disposizione delle donne giovani l'esperienza e la competenza maturata negli anni seguendo una modalità articolata su più livelli: informazione completa sui benefici e i limiti dello screening mammografico nelle donne giovani; libera espressione della volontà della donna di essere inclusa nel programma di screening seguendo gli attuali protocolli

condivisi; sorveglianza e ricerca per l'identificazione e la validazione di procedure di screening più adatte alle donne giovani e per valutazioni costo-efficacia. Un compito ambizioso ma alla portata delle capacità e della organizzazione dei programmi di screening mammografico italiani.

Una questione analoga si pone per l'estensione dello screening alle donne di 70 o più anni. È prassi consolidata di molti programmi di mantenere l'invito biennale alle donne anziane che abbiano partecipato allo screening nei round precedenti. Tale scelta è giustificata dalla costante crescita anche in Italia dell'attesa di vita, soprattutto nelle donne, e dal controllo sempre più efficace delle comorbidità che rischierebbero, altrimenti, di vanificare la diagnosi precoce del tumore. L'offerta di screening mammografico alle donne anziane dovrà essere, come per le donne giovani, sempre di più personalizzata, tenendo però in debito conto i fattori limitanti associati. Per queste e per molte altre ragioni, a tutti i livelli del processo di screening e a tutte le età delle donne coinvolte, è essenziale la partecipazione del medico di medicina generale per informare le donne e sostenerle nel momento della decisione.

Grandi potenzialità da valutare con attenzione

In conclusione la tecnologia diagnostica precoce dei tumori mammari ha registrato grandi successi e ha davanti a sé ancor più grandi potenzialità. Come tutte le tecnologie deve fare i conti con problemi difficili da risolvere e limiti superabili solo con la ricerca e la condivisione delle informazioni. Proporre oggi, come è stato fatto, una tecnologia diagnostica precoce dei tumori mammari basata su un protocollo composito di test di cui non solo non è stata dimostrata l'efficacia nel ridurre la mortalità, ma neanche la capacità di migliorare in maniera apprezzabile la sensibilità diagnostica, rischia di produrre solo una ulteriore spinta al consumo sanitario. I programmi di screening, nati come esperienza di sa-

nità pubblica ma anche come reale possibilità di governo clinico delle tecnologie, hanno dimostrato che si può rendere virtuosa l'offerta non negando le nuove tecnologie quando sono efficaci ed equamente accessibili e non promuovendole invece quando non mostrano sufficiente capacità di ottenere il risultato o sono associate a effetti collaterali troppo pesanti o a costi insostenibili.

Eugenio Paci

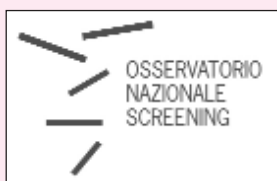
UO di epidemiologia clinica e descrittiva, CSPO,
Istituto di ricerca scientifica della Regione Toscana

Luigi Bisanti

UO di epidemiologia, ASL Città di Milano

Bibliografia

1. IARC. *Breast Cancer Screening*. Handbooks of Cancer Prevention, Lyon, 2002. Vol.7
2. National Institutes of Health. *Breast Cancer Screening for Women Ages 40-49*. Consensus Development Conference Statement, 1997. Disponibile in internet: <http://consensus.nih.gov/1997/1997BreastCancerScreening103html.htm>
3. Olsen O, Gotzsche PC. *Screening for breast cancer with mammography* (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software, 2001.
4. Baum M. Ramifications of screening for breast cancer: consent for screening. *BMJ* 2006; 332(7543): 728.
5. Domenighetti G, D'Avanzo B, Egger M, et al. Women's perception of the benefits of mammography screening: population-based survey in four countries. *Int J Epidemiol* 2003; 32(5): 816-821.
6. Veronesi U. Tumore al seno: bisogna credere nella diagnosi precoce. *Tempo Medico* 2006; 811. Ciatto S. Tumore al seno: troppa prevenzione? *Tempo Medico* 2006; 810. Entrambi disponibili nel sito internet: <http://www.tempomedico.it>
7. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56(1): 11-25; quiz 49-50. Review.
8. AIRT Working Group. Italian Cancer Figures-Report 2006. Incidence, mortality and estimates. *Epidemiol Prev* 2006; 30(1) suppl 2: 1-148.



ERRATA-CORRIGE

Informiamo i lettori che sul supplemento *Indicatori e standard per la valutazione di processo dei programmi di screening del cancro della mammella*, curato dal GISMa, Gruppo italiano screening mammografico (allegato al n. 2/2006 di *Epidemiologia & Prevenzione*) per errore non è stato stampato il logo dell'Osservatorio nazionale screening, che riproduciamo in questo riquadro.