

La stima della sovradiagnosi di tumore al seno varia in base al disegno dello studio

di Rebecca Moan, redazione di *AuntMinnieEurope.com* (traduzione autorizzata)

26 Aprile 2018

La questione della sovradiagnosi è in gran parte alla base della polemica che circonda lo screening del cancro al seno, ma un nuovo studio pubblicato sull'*International Journal of Cancer*, frutto di una collaborazione di esperti di diverse nazioni, dimostra che le stime della sovradiagnosi variano ampiamente soprattutto in base al disegno dello studio. Il gruppo di lavoro, formato da ricercatori che operano in Danimarca, Italia e Regno Unito, ha cercato di spiegare i motivi per cui cinque tra i più citati studi di vari paesi hanno trovato alti tassi di sovradiagnosi, stimata oltre il 20%. Guidato da Sisse Helle Njor, PhD del Dipartimento dei programmi di sanità pubblica presso l'Ospedale regionale di Randers in Danimarca, il gruppo ha trovato che gli stessi dati possono portare tanto ad alte quanto a basse stime di sovradiagnosi, in funzione del disegno dello studio utilizzato nei singoli studi.

«Con questo articolo, ci auguriamo che gli operatori sanitari possano apprezzare la reale quantificazione della sovradiagnosi correlata allo screening mammografico» affermano a *AuntMinnieEurope.com* Njor e uno dei coautori, Eugenio Paci, già a Ispro (Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica) di Firenze, Italia, che ha aggiunto: «Lo screening e la pratica clinica devono considerare il danno da sovradiagnosi, ma non c'è alcun motivo per controversie così emotivamente polarizzate come abbiamo avuto negli ultimi decenni circa la mammografia di screening». «La polarizzazione è una conseguenza, è la scelta di trasformare un disaccordo sui metodi e i risultati in una contrapposizione aspra a livello sociale», hanno continuato gli autori. «È una scelta molto usuale e facile oggi nella società della comunicazione, ma molto pericolosa quando si basa su metodi scientifici non soddisfacenti come nel caso dello studio della sovradiagnosi».

Il rischio di sovradiagnosi è stato esagerato?

La sovradiagnosi comporta l'identificazione di lesioni neoplastiche che altrimenti non diventerebbero sintomatiche nella vita di un individuo, e i ricercatori hanno cercato di stimarne la frequenza in vari modi. Per esempio, de Gelder et al. hanno mostrato stime che, confrontando il numero di casi sovradiagnosticati con il numero di tutti i casi attesi nelle donne di età tra i 50 e i 69 anni, possono essere quasi il doppio di quelli che si ottengono quando si confronta il numero dei casi in tutte le donne di età superiore ai 50 anni, cioè che considerano il follow-up dopo la fine dello screening (*Epidemiologic Reviews*, luglio 2011, Vol. 33:1, pp. 111-121).

Le quantificazioni della sovradiagnosi sono state definite come in base alla “prospettiva della singola donna” o a quella “della popolazione”, come fu suggerito nell'ambito della revisione fatta nel 2012 dall'Independent UK Panel, istituito dal ministero della Salute per valutare lo screening mammografico in Inghilterra. Sulla base di tre studi randomizzati (lo studio di Malmö, Svezia, e i due studi canadesi), le stime più plausibili furono considerate tra l'11% e il 19%, a seconda della prospettiva scelta.

Secondo Njor, Paci, e Mateika Rebolj, PhD del Centro per la prevenzione del cancro al Wolfson Institute of Preventive Medicine, Barts, al Queen Mary University of London, che presentano questo lavoro come frutto della partecipazione a un workshop su “Metodologia nella valutazione dei programmi di screening oncologico” tenutosi presso l'Istituto Wolfson nel maggio 2013, questi dati «sono il frutto degli studi sperimentali condotti 30 o 40 anni fa, che sono stati molto importanti nella valutazione dello screening mammografico ma che, non avendo la sovradiagnosi come obiettivo, hanno dei limiti nelle stime prodotte. Per esempio, nello studio di Malmö è stato dimostrato da Njor et al. che lo screening è continuato anche dopo l'interruzione dello studio, impedendo un calo compensativo, che è atteso debba avvenire al termine dello screening».

Oggi le valutazioni sono possibili in studi di tipo osservazionale, che valutano popolazioni attraverso i dati dei registri tumori e di mortalità. Queste stime variano sostanzialmente, da meno del 10% a più del 30%. Inoltre, alcuni studi usano approcci diversi, dal punto di vista della donna o

della popolazione. «Il confronto delle stime della sovradiagnosi è ulteriormente complicato dal fatto che gli studi differiscono sia nelle popolazioni incluse (ad esempio, per l'età) sia nel disegno», hanno scritto gli autori. «È un fatto che questa variabilità della misura della sovradiagnosi è sconcertante anche per gli esperti, oltre che per le donne che considerano la loro partecipazione agli screening».

Per spiegare questa variabilità, Njor e colleghi hanno utilizzato i dati di una singola popolazione, quella della contea di Funen, in Danimarca, dove sono stati realizzati un progetto pilota di screening, diversi anni fa, e uno studio di valutazione prospettico basato sui dati del registro tumori della Danimarca. I dati permettono la valutazione dell'incidenza fino a 14 anni dopo l'interruzione dello screening. Avendo a disposizione questi dati empirici, sono stati ricostruiti i disegni di alcuni importanti studi che quantificano il rischio di sovradiagnosi sopra il 20%:

1. Zahl PH, *Tidsskriftet den Norske Lægeforening*, febbraio 2012, Vol. 132:4, pp. 414-417
2. Zahl PH, *BMJ*, aprile 2004, Vol. 328:7445, pp. 921-924
3. Kalager M, *Annals of Internal Medicine*, aprile 2012, Vol. 156:7, pp. 491-499
4. Jørgensen KJ, *BMJ*, luglio 2009, Vol. 339, p. b2587
5. Jørgensen KJ, *BMC Womens Health*, dicembre 2009, Vol. 9, p. 36

I ricercatori hanno adattato i disegni dello studio in modo che essi corrispondessero all'inizio del programma di screening nella contea di Funen, nel 1993. Applicando gli assunti utilizzati dai diversi studi, sono state riprodotte stime simili a quelle osservate negli studi originali, con elevate misure di sovradiagnosi, tra il 21% e il 55%. Quando è stato preso in considerazione il trend dovuto al modificarsi del rischio di tumore al seno, i tassi si sono dimezzati. Inoltre, si sono ridotti quando sono state prese compiutamente in considerazione coorti di donne che non avevano avuto l'opportunità di sottoporsi a screening. In breve, Njor e colleghi hanno trovato che, con questi aggiustamenti, le stime variano dall'1% al 55%. «Mostrando quanto il modo di fare l'analisi dei dati modifica i risultati, si riesce a spiegare perché alcune analisi indicano stime di sovradiagnosi così alte. In questo modo, speriamo di essere in grado di chiarire ai medici e agli operatori sanitari qual è la reale grandezza della sovradiagnosi» hanno detto gli autori a *AuntMinnieEurope.com*. «L'ampia variazione», hanno aggiunto, «sottolinea la necessità di una valutazione critica degli assunti che sono alla base degli approcci più frequentemente citati per la stima della sovradiagnosi e l'importanza di un accordo tra i ricercatori circa la metodologia di studio».

Suggerimenti per un miglioramento

«Gli studi puramente osservazionali, cioè gli studi non randomizzati, sulla sovradiagnosi correlata allo screening mammografico valutano l'incidenza di tumore al seno che è attesa in assenza di screening, e richiedono che si tenga in considerazione l'anticipazione diagnostica che esso induce (*lead time*) e l'osservazione della caduta compensatoria dell'incidenza al termine dello screening (*compensatory drop*)», ricordano gli autori. Inoltre, bisogna considerare che «alcuni importanti fattori di rischio per il cancro al seno, per esempio la densità o il sovrappeso, sono divenuti più frequenti nelle popolazioni occidentali nel corso degli anni, e questo è avvenuto in parallelo con l'introduzione dello screening mammografico». I dati d'incidenza storici sono espressi da popolazioni non sottoposte a screening e quindi sono sempre meno rappresentativi, cioè possono essere troppo bassi se questi andamenti temporali non vengono considerati.

Utilizzando gli studi di Jørgensen e Götzsche come esempio, i ricercatori hanno stimato l'incidenza prevista attraverso un'estrapolazione dell'incidenza prescreening, che suggeriva dal 30% al 40% di incidenza in eccesso dovuta allo screening. La stessa estrapolazione lineare nelle zone danesi non coperte da screening si tradurrebbe in un eccesso di incidenza tra il 12% e il 17%, e questo dimostra che un'estrapolazione lineare come questa ha sottovalutato le tendenze esistenti alla crescita nell'incidenza di tumore al seno in Danimarca e che esse non sono correlate alla diffusione dello screening. Mentre è possibile con modelli statistici controllare formalmente i cambiamenti nell'incidenza del cancro al seno in analisi cosiddette per età-periodo, un'analisi dei dati richiede degli assunti adeguati per l'anticipazione diagnostica e per la caduta compensativa, che sono

complesse e spesso deboli. «Gli studi dovrebbero controllare il rischio di background e comprendere un'adeguata selezione della popolazione studiata in base allo screening (opportunità di screening), come suggerito di recente in diverse valutazioni statistico-metodologiche», scrivono gli autori. «Le misure dell'impatto della sovradiagnosi dovrebbero essere basate sulla condivisione di comuni opzioni metodologiche che considerino i potenziali *bias*».

Le alte stime di sovradiagnosi pubblicate su riviste leader hanno prodotto una diffidenza nella mammografia e causato dell'allarme nelle donne, qualcosa che gli autori sperano che il loro studio aiuterà a rimediare, spingendo a riflettere sui motivi sottesi a queste diverse stime. I ricercatori hanno in programma di condurre un nuovo studio che esamina le stime della sovradiagnosi basate sull'incidenza di cancro al seno in stadio precoce o avanzato.

L'articolo originale è disponibile alla pagina web:

www.auntminnieeurope.com/index.aspx?sec=log&URL=https%3a%2f%2fwww.auntminnieeurope.com%2findex.aspx%3fsec%3dsup%26sub%3dwom%26pag%3ddis%26itemId%3d615823