

SCREENING DEL TUMORE DEL SENO CON LA MAMMOGRAFIA



Quali sono i benefici e i rischi della partecipazione ad un programma di screening?

Quante donne beneficeranno della mammografia e quante subiranno un danno?

Quali sono le evidenze scientifiche?

Sommario

Riassunto	4
Perché abbiamo scritto questo opuscolo?	5
Che cos'è uno screening?	5
Benefici	6
Danni	6
Documentazione	8
Bibliografia	10

Scritto da:

Peter C. Gøtzsche, chief physician, DrMedSci, director, The Nordic Cochrane Centre, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark.

Ole J. Hartling, chief physician, DrMedSci, chairman, The Ethical Council, Denmark.

Margrethe Nielsen, midwife, MSc, Danish Consumer Council.

John Brodersen, general practitioner, PhD, University of Copenhagen, Denmark.

Traduzione di:

Massimo Tombesi, medico di Medicina Generale, Centro Studi e Ricerche in Medicina Generale

Questo opuscolo è disponibile su: www.screening.dk e www.cochrane.dk.

Gennaio 2008

Riassunto

Può essere ragionevole sottoporsi ad uno screening mammografico per il tumore al seno, ma può anche essere ragionevole non farlo, perché lo screening comporta sia benefici che rischi.

Se 2.000 donne effettuano la mammografia regolarmente per 10 anni, una ne beneficerà perché eviterà di morire di tumore al seno.

Nello stesso tempo, 10 donne sane saranno considerate malate di tumore a causa dell'esame, e verranno inutilmente sottoposte a trattamento. Queste donne potranno subire l'asportazione di una parte o tutta la mammella, spesso riceveranno una radioterapia e in taluni casi una chemioterapia.

Inoltre, circa 200 donne sane incorreranno in un falso allarme. Gli effetti psicologici - nel periodo di attesa della diagnosi esatta, ma anche successivamente - possono essere gravi.

Perché abbiamo scritto questo opuscolo?

Abbiamo scritto questo opuscolo perché le informazioni che le donne ricevono, quando sono invitate a partecipare allo screening mammografico, sono insufficienti e di parte. Le lettere di invito enfatizzano i benefici dello screening, ma non descrivono quante donne subiranno i danni più importanti: l'eccesso di diagnosi e di trattamento.

Quando le donne sono invitate a fare lo screening, è consuetudine che ricevano una lettera di informazioni sull'esame e che gli venga dato un appuntamento per farlo. Questa procedura sollecita le donne a partecipare, e perciò la partecipazione diviene meno volontaria.

Le donne che cercano informazioni aggiuntive nei siti Internet sono anch'esse mal servite, perché i più importanti danni di solito non vengono neppure citati. C'è tuttavia qualche eccezione: ad esempio la National Breast Cancer Coalition (www.stopbreastcancer.org), i cui membri sono per lo più donne che hanno avuto un tumore del seno, e il Center for Medical Consumers (www.medicalconsumers.org), entrambi negli Stati Uniti d'America.

Noi speriamo che questo opuscolo dia informazioni sufficienti sui benefici e i danni dello screening mammografico, e che consenta alle donne – assieme alle loro famiglie e al loro medico – di fare una scelta informata per decidere se sottoporsi o meno allo screening.

Questo opuscolo è disponibile sui siti www.screening.dk e www.cochrane.dk. Sono gradite proposte e critiche, da indirizzare a general@cochrane.dk.

Che cos'è uno screening?

Fare uno screening significa esaminare un gruppo di persone nella popolazione per scoprire una malattia.

In molti Paesi, alle donne tra 50 and 69 anni di età viene proposto di fare una lastra per l'esame del seno – lo screening mammografico – ogni due o tre anni. Lo scopo dell'esame è di trovare le donne che hanno un tumore per sottoporle ad un trattamento in una fase iniziale della malattia.

Lo screening con la mammografia comporta sia benefici che rischi, e dovrebbe essere lasciato alla donna valutare i pro e i contro. Può essere ragionevole sottoporsi allo screening, ma può essere ugualmente ragionevole non farlo. La mammografia non è un dovere, ma una offerta che la donna può o meno accettare.

Spesso si dice che se non viene trovato nulla con la mammografia la donna si sente rassicurata sul fatto di essere in buona salute. Ma quasi tutte le donne si sentono in buona salute prima di essere invitate ad uno screening, mentre l'invito stesso può essere causa di insicurezza. Perciò non si può dire che la mammografia sia rassicurante: essa determina nel contempo sicurezza ed insicurezza.

Benefici

Maggiore sopravvivenza – Il regolare screening mammografico non può prevenire il tumore del seno, ma può ridurre il rischio di morire di tumore del seno.

Se 2.000 donne si sottopongono regolarmente alla mammografia per 10 anni, una avrà un beneficio dallo screening, perché non morirà di tumore al seno grazie alla sua scoperta in una fase iniziale.

Danni

Eccesso di diagnosi e di trattamento – Alcuni tumori, e alcune lesioni considerate precursori di tumori trovati alla mammografia di screening, crescono molto lentamente o non progrediscono affatto (“tumori latenti”). Questi tumori o precursori tumorali potrebbero non svilupparsi mai come veri tumori maligni, ma poiché non è possibile distinguere [all’esame istologico] un cambiamento pericoloso delle cellule da uno innocuo, si interviene in tutti i casi. Lo screening quindi determina il trattamento di molte donne per una malattia tumorale che non hanno e che non avrebbero sviluppato.

Se 2.000 donne si sottopongono regolarmente alla mammografia per 10 anni, 10 donne sane saranno considerate malate di tumore e verranno trattate inutilmente. A queste donne verrà rimossa tutta la mammella o una parte; saranno poi spesso sottoposte a radioterapia e in alcuni casi a chemioterapia.

Purtroppo, alcune trasformazioni molto precoci delle cellule (chiamate in termini medici “carcinomi in situ”) vengono trovate spesso in diversi punti della mammella, perciò in un caso su 4 si effettua un intervento di asportazione totale del seno, sebbene solo in una minoranza si sarebbe sviluppato un vero tumore maligno.

Interventi chirurgici più estesi e trattamento successivo. – In alcune donne, l’operazione e il trattamento successivo possono essere meno estesi, quando un piccolo “vero” tumore viene trovato grazie alla mammografia di screening, piuttosto che se fosse scoperto più tardi. Tuttavia, dato che lo screening provoca un eccesso di diagnosi e di trattamenti di donne sane, un numero maggiore di donne subiranno l’asportazione del seno se si sottopongono a screening rispetto a quelle che non lo fanno. Inoltre più donne riceveranno una radioterapia.

Falsi allarmi – Se la mammografia rileva qualche alterazione sospetta di essere un tumore, la donna viene richiamata per esami di approfondimento. In alcuni casi le lesioni risulteranno benigne, e quindi si sarà trattato di un falso allarme.

Se 2.000 donne si sottopongono a screening mammografico regolarmente per 10 anni, circa 200 donne sane incorreranno in un falso allarme. Lo stress psicologico, finché non si accerta se si tratta di tumore o meno, può essere grave. Molte donne presentano ansia, preoccupazione, scoraggiamento, problemi nel sonno, cambiamenti del desiderio sessuale, nelle relazioni con la famiglia, amici e conoscenti. Questo può perdurare per mesi, e nel lungo termine alcune donne si sentiranno più vulnerabili alle malattie e si rivolgeranno più spesso ad un medico.

Dolore durante l’esame – La mammella viene premuta tra due piastre per la radiografia. E’ questione di un solo momento, ma circa la metà delle donne lo trovano doloroso.

Falsa rassicurazione – Non tutti i tumori sono visibili alla mammografia. Perciò è importante che la donna si rivolga al medico se trova un nodulo al seno, anche se ha fatto da poco tempo una mammografia.

Documentazione

L'informazione che abbiamo dato in questo opuscolo è diversa dall'informazione che si trova in molte altre fonti, ad esempio negli inviti a partecipare allo screening (1) o in quella di associazioni contro il cancro o di altri gruppi di interesse (2). Forniamo perciò di seguito le fonti da cui provengono i nostri dati e chiariamo perché altri dati sullo screening non sono altrettanto attendibili.

I risultati più affidabili provengono da studi sperimentali nei quali le donne sono state randomizzate [cioè sorteggiate a caso] ad essere sottoposte a screening o meno. Circa mezzo milione di donne hanno partecipato a questi studi sperimentali (3). La maggioranza sono stati realizzati in Svezia. Una revisione degli studi svedesi del 1993, mostrò che lo screening mammografico riduceva la mortalità per tumore mammario del 29% (4). La revisione ha anche rilevato che dopo 10 anni di screening questa riduzione di mortalità equivaleva a salvare una vita ogni 1.000 donne. Il beneficio dello screening è quindi molto piccolo. Il motivo di questo è che in un periodo di 10 anni solo a 3 donne su 1.000 viene diagnosticato un tumore al seno e muoiono per quello. La riduzione in termini assoluti, negli studi svedesi, è stata perciò solo dello 0,1% (1 su 1.000) dopo 10 anni. Tuttavia, in una revisione degli stessi studi fatta nel 2002, la riduzione di mortalità risultò solo del 15% con un metodo di calcolo, e del 20% con un altro (5). Le due revisioni degli studi svedesi non hanno tenuto conto del fatto che alcuni studi furono fatti meglio e sono quindi più affidabili di altri.

La valutazione più approfondita degli studi clinici randomizzati che esiste è una revisione Cochrane (3). In quella, la riduzione di mortalità fu del 7% negli studi meglio realizzati e del 25% in quelli di qualità più scarsa; poiché gli studi scadenti sopravvalutano di solito l'efficacia, la riduzione di mortalità fu stimata essere del 15% (3). Un'altra approfondita valutazione degli studi clinici è stata fatta per conto della Preventive Services Task Force americana. I ricercatori hanno trovato un'efficacia del 16% (6). Perciò queste due revisioni sistematiche hanno rilevato una riduzione della mortalità per tumore del seno che è circa la metà di quanto rilevato nella prima revisione degli studi svedesi del 1993. Ciò significa che per salvare una donna dal decesso per tumore mammario è necessario il regolare screening mammografico di 2.000 donne per 10 anni; si ha cioè un effetto dello 0.05%.

Non è stata dimostrata una riduzione di mortalità per tutte le cause. Quindi non è dimostrato che le donne sottoposte a screening vivano complessivamente più a lungo di quelle che non vi si sottopongono.

Gli studi randomizzati hanno rilevato che lo screening aumenta del 30% il numero di donne che ricevono una diagnosi di tumore e che vengono trattate, rispetto al gruppo di donne che non sono sottoposte a screening (3). Studi su popolazioni numerose dei paesi scandinavi, Regno Unito, USA e Australia hanno confermato che lo screening causa un eccesso di diagnosi del 30-40% (3,7). Gli studi randomizzati nei quali le partecipanti sono state seguite più a lungo hanno trovato un eccesso di diagnosi del 25% nelle donne sottoposte a mammografia di screening (8) (questo calcolo tiene conto del fatto che molte donne dei gruppi di controllo hanno ugualmente effettuato mammografie, anche se non ricevevano un invito allo screening).

Dalla revisione Cochrane (3) si può calcolare che cosa significa per le donne un eccesso di diagnosi del 30%. Negli studi del Canada e di Malmö, 1.424 donne sottoposte a screening furono operate con l'asportazione di una parte o tutto il seno, contro 1083 donne del gruppo di controllo. Poiché il gruppo di controllo comprendeva 66.154 donne, l'eccesso di diagnosi è dato da $(1.424 - 1.083)/66.154 \times 2000 = 10$ donne, su 2000 sottoposte a screening. Perciò, con lo screening di 2.000 donne, a 10 donne sane sarà diagnosticato un tumore e saranno trattate di conseguenza. Questo non sarebbe avvenuto se non si fossero sottoposte allo screening.

Uno studio danese sullo screening mammografico concludeva che è possibile evitare l'eccesso di diagnosi (9), tuttavia non ha fornito giustificazioni a supporto di questa affermazione. In un altro studio, realizzato da alcuni degli stessi autori, si può calcolare che il numero di diagnosi di tumore al seno è cresciuto molto a Copenhagen dopo l'introduzione dello screening (10). In accordo con i dati del National Board of Health sul numero di diagnosi di tumori mammari, lo screening in Danimarca determina un sostanziale eccesso di diagnosi.

La revisione Cochrane mostrò che l'asportazione del seno venne effettuata nel 20% in più delle donne sottoposte a screening mammografico rispetto al gruppo di controllo (3). Anche altri studi hanno rilevato un maggior numero di operazioni di mastectomia nei luoghi dove si effettua lo screening rispetto a quelli dove non è implementato (3).

Inoltre, nel Regno Unito, la mastectomia totale veniva praticata nel 29% dei casi in cui le lesioni tumorali erano scoperte in stadio molto precoce, quando non si erano diffuse, sebbene questi fossero proprio i casi nei quali si sarebbe potuto praticare un intervento più limitato (11).

Il carico psicologico causato dall'incertezza di avere o meno un tumore può essere grave (3, 12). Negli USA si è calcolato che, dopo 10 mammografie di screening, il 49% delle donne sane sono incorse in un falso allarme (13). In Norvegia, il 21% delle donne avrà avuto un falso allarme dopo 10 mammografie di screening (14). Tuttavia tali numeri, in Norvegia e in molti altri paesi, sono troppo bassi perché non sono stati inclusi i richiami provocati dalla scarsa qualità tecnica delle mammografie (14). Dato che le donne sono colpite da questi richiami per motivi tecnici allo stesso modo di quando esiste un reale sospetto di tumore (12), anche questi dovrebbero essere conteggiati come falsi allarmi. A Copenhagen, il 6% delle donne subisce un falso allarme al primo turno di screening (15), e il 10% dopo 3 esami (16). I ricercatori hanno calcolato che il 10% delle donne ha subito un falso allarme in Danimarca dopo 10 anni di screening (5 esami), che corrisponde a 200 donne sane su 2.000 regolarmente sottoposte a mammografia per 10 anni. Queste stime possono tuttavia essere approssimate lievemente per difetto.

Come abbiamo già affermato in precedenza, circa la metà delle donne avvertono dolore alla mammografia quando la mammella viene premuta. Questo risulta da una revisione sistematica degli studi che hanno rilevato il dato (17).

Bibliografia

1. Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Content of invitations to publicly funded screening mammography. *British Medical Journal* 2006; 332:538-41.
2. Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Presentation on websites of possible benefits and harms from screening for breast cancer: cross sectional study. *British Medical Journal* 2004; 328:148-51.
3. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD001877 (leggibile anche su www.cochrane.dk).
4. Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993; 341:973–8.
5. Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002; 359:909–19.
6. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine* 2002; 137(5 Part 1):347–60.
7. Giles GG, Amos A. Evaluation of the organised mammographic screening programme in Australia. *Annals of Oncology* 2003; 14:1209-11.
8. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Estimate of harm/benefit ratio of mammography screening was five times too optimistic. <http://bmj.bmjournals.com/cgi/eletters/332/7543/691>, 2006.
9. Olsen AH, Jensen A, Njor SH, Villadsen E, Schwartz W, Vejborg I, Lynge E. Breast cancer incidence after the start of mammography screening in Denmark. *British Journal of Cancer* 2003; 88:362-5.
10. Törnberg S, Kemetli L, Lynge E, Olsen AH, Hofvind S, Wang H, Anttila A, Hakama M, Nyström L. Breast cancer incidence and mortality in the Nordic capitals, 1970-1998. Trends related to mammography screening programmes. *Acta Oncologica* 2006; 45:528-5.
11. NHS cancer screening programmes. BASO Breast Audit 1999/2000. www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications.html (accesso 12/12/2001).
12. Brodersen J. Measuring psychosocial consequences of false-positive screening results - breast cancer as an example (ph.d.-afhandling). Department of General Practice, Institute of Public Health, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen. *Månedsskrift for Praktisk Lægegerning* 2006 (ISBN 87-88638-36-7).

13. Elmore JG, Barton MB, Mocerri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *The New England Journal of Medicine* 1998; 338:1089–96.
14. Hofvind S, Thoresen S, Tretli S. The cumulative risk of a false-positive recall in the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer* 2004; 101:1501-7.
15. Vejborg I, Olsen AH, Jensen MB, Rank F, Tange UB, Lynge E. Early outcome of mammography screening in Copenhagen 1991-99. *Journal of Medical Screening* 2002; 9:115-9.
16. Lynge E. Mammography screening for breast cancer in Copenhagen April 1991-March 1997. Mammography Screening Evaluation Group. *APMIS-Suppl* 1998; 83:1-44.
17. Armstrong K, Moye E, Williams S, Berlin JA, Reynolds EE. Screening mammography in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine* 2007; 146:516-26.

Altra documentazione rilevante:

Welch H. *Should I be tested for cancer? Maybe not and here's why.* Berkeley: University of California Press; 2004.

Vainio H, Bianchini F. *IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol 7: Breast Cancer Screening.* Lyon: IARC Press, 2002 (written by a working group under WHO).

Ulteriori informazioni possono essere ottenute dal proprio medico