Rischio di sovradiagnosi in corso di screening mammografico: i risultati di uno studio danese

SH Njor, AH Olsen, M Blichert-Toft et al
Overdiagnosis in screening mammography in Denmark: population based cohort study
BMJ 2013; 346: f1064

L'obiettivo primario dei programmi di screening oncologico è ridurre la mortalità per una specifica patologia senza che vi sia un aumento del numero dei decessi per altre cause. Nello screening mammografico uno dei rischi maggiori è la sovradiagnosi, cioè il riscontro di una lesione tumorale in fase precoce che non sarebbe stata mai diagnosticata nel corso della vita del soggetto in assenza di screening. Un aumento dell'incidenza di una neoplasia dopo l'inizio dello screening è un effetto atteso e la sovradiagnosi può contribuire a modificare in maniera drastica questo tasso di incidenza. Nel carcinoma mammario si stima che l'anticipazione diagnostica media da parte dello screening sia di circa 3 anni e che in un periodo di screening di due anni si possa arrivare ad un raddoppiamento dell'incidenza. Se l'incidenza cumulativa, rilevata al termine del periodo di screening, è più alta rispetto a quella attesa si è in presenza di una sovradiagnosi. Tuttavia la misura dell'incidenza cumulativa, per poter essere attendibile, ha bisogno di un follow-up sufficientemente lungo dopo il termine dello screening (almeno 5 anni) e di un gruppo di controllo non screenato. Dagli studi presenti in letteratura, sia randomizzati che osservazionali, che hanno applicato il metodo dell'incidenza cumulativa, si stima che il tasso di sovradiagnosi nel carcinoma mammario si attesti tra il 10% ed il 14% (Moss, 2005; Zackrisson 2006; Puliti 2009).
In questo studio gli autori hanno tentato di stabilire la reale incidenza di sovradiagnosi di neoplasia mammaria attraverso l'analisi osservazionale di un registro di popolazione, su dati individuali e utilizzando il metodo dell'incidenza cumulativa. Sono state sottoposte a screening mammografico circa 58.000 donne di età compresa tra 56 e 69 anni in due regioni danesi, quella di Copenhagen e quella di Funen, con i relativi gruppi di controllo non sottoposti a screening e con un periodo di osservazione dopo il termine del programma. Nella coorte di Copenhagen lo screening ha portato ad un 5% di

Fruttosio versus glucosio

Ludwig DS
Examining the health effects of fructose
JAMA 2013; 310: 33-34

Ha benefici sostituire il glucosio con il fruttosio nella dieta? A prima vista, l'utilizzo del fruttosio potrebbe apparire una scelta più sana, perché si tratta di zuccheri di origine vegetale. Tuttavia secondo uno studio del *JAMA*, che esamina pro e contro delle due sostanze, la questione non è così semplice.
Il fruttosio è dolce più del doppio del suo isomero glucosio, ma può causare malassorbimento. Malgrado la somiglianza chimica, il metabolismo delle due sostanze è infatti estremamente differente. Dopo l'assunzione, il glucosio stimola l'insulina, promuove la sintesi del glicogeno nel fegato e il suo assorbimento avviene attraverso tutto il corpo; al contrario il fruttosio non stimola direttamente l'insulina ed è assorbito quasi esclusivamente dal fegato. Il suo metabolismo, inoltre, non è strettamente connesso con lo stato energetico delle cellule epatiche, per cui il fruttosio subisce rapidamente la glicolisi e alimenta la lipogenesi. Il grasso così formatosi si accumula localmente nel fegato, determinando insulinoresistenza epatica, o va in circolo, aumentando i trigliceridi, l'insulinoresistenza sistemica o il deposito di adipe. Al contrario del glucosio e degli amidi (che sono suoi polimeri), il fruttosio ha però un indice glicemico eccezionalmente basso: è noto, e molti studi lo hanno dimostrato, che l'alto indice glicemico produce gli stessi effetti del fruttosio, ossia insulinoresistenza, diabete e obesità.
Se il fruttosio è assunto nella sua forma naturale (ossia attraverso la frutta) non è associato a effetti avversi. Probabilmente questo è dovuto alla digestione lenta, che mantiene le concentrazioni di fruttosio al di sotto della capacità metabolica, al contrario, per esempio, di quanto accade con le bevande zuccherate, la cui assunzione è molto più rapida. Inoltre i micronutrienti e antios-

sovradiagnosi rispetto ai controlli, senza alcuna variazione sostanziale considerando o meno anche i casi di carcinoma duttale in situ (DCIS) che, ovviamente, rappresentano solo una minoranza. Nella coorte di Funen l'incidenza di sovradiagnosi era solo dell'1% rispetto ai controlli, per cui il tasso complessivo di sovradiagnosi nell'intera popolazione oggetto di studio è stato stimato intorno al 2,3% (IC 95%: da -3,0 a +8,0). La stima complessiva del rischio relativo, per l'intera popolazione, è 1,04 (IC 95%: 0,99-1,09), mentre, se prendiamo in considerazione solo le donne seguite per almeno 8 anni dopo il termine dello screening, il rischio relativo scende a 1,02 (IC 95%: 0,97-1,08). Gli autori ritengono che la miglior stima del rischio di sovradiagnosi si abbia prendendo in considerazione le donne seguite per almeno 8 anni dopo il termine del programma. Questa convinzione, non sempre presente negli studi precedenti, ha contribuito a far rilevare un tasso di sovradiagnosi decisamente inferiore rispetto a quanto già pubblicato in letteratura. È bene ricordare l'importanza clinica di una sovradiagnosi, poiché i casi scoperti in fase precoce hanno maggiore probabilità di ricevere un trattamento conservativo e di andare incontro a guarigione, mentre le neoplasie invasive devono essere trattate solitamente in maniera intensiva ed hanno un maggior rischio di recidiva e di sopravvivenza a breve termine. D'altro canto, l'assenza di una differenza significativa nel rischio relativo potrebbe far riemergere le problematiche relative alla sovradiagnosi, cioè la quota di neoplasie non invasive (bassissima, per la verità) che non si sarebbero mai rese clinicamente manifeste nel corso della vita di una donna.

Comunque sia, poiché lo screening mammografico è in grado di ridurre del 25% la mortalità per tumore, il bilancio tra benefici e danni supporta decisamente l'idea di continuare questi programmi in maniera ampia nella popolazione femminile. Infatti nelle donne di età tra 50 e 79 anni, dove il rischio di sviluppare un tumore alla mammella è del 6,5% e il rischio di morire per la stessa malattia è del 2,5%, invitare allo screening 1000 donne vuol dire prevenire 6 morti per neoplasia su 25 attese con un rischio di sovradiagnosi, nel peggiore e più improbabile scenario, di appena 8 casi su 65 attesi tra tumori *in situ* ed invasivi.

Giovanni Mansueto
UOC Oncologia Medica
Ospedale F. Spaziani, Frosinone

sidanti della frutta potrebbero svolgere un ruolo protettivo rispetto a fenomeni di infiammazione epatica e di insulinoresistenza sistemica. Il fruttosio è invece incriminato quando l'assorbimento è rapido, perché crea sovraccarico e supera le possibilità biochimiche del fegato.

La raccomandazione di sostituire il fruttosio con il glucosio manca quindi di evidenze.

Gli sforzi delle politiche di sanità pubblica, sottolineano gli autori a conclusione dell'articolo, dovrebbero piuttosto essere rivolti a ridurre l'assunzione di tutti i carboidrati altamente processati, non solo degli zuccheri raffinati.

Domitilla Di Thiene
Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive
'Sapienza' Università di Roma