

alla decisione del rimborso. Gli autori hanno identificato, per esempio, la possibilità per i pazienti di inoltrare il loro punto di vista agli enti regolatori prima che una terapia inizi il percorso per ottenere l'approvazione. Inoltre le Agenzie del farmaco in Europa, Usa, Australia, Canada e Nuova Zelanda ricercano l'input delle organizzazioni dei pazienti, coinvolgendoli nella discussione su quali siano gli outcome più rilevanti, per dare ai produttori indicazioni relative ai protocolli dei trial.

La revisione sistematica ha permesso poi agli autori di evidenziare esempi concreti di coinvolgimento dei pazienti con malattie rare. La loro partecipazione ha diversi obiettivi, tra cui il sostegno alla scoperta di nuovi farmaci, il supporto alla ricerca in generale, la partecipazione nella strutturazione e nella conduzione dei trial clinici, lo sviluppo di linee guida, la partecipazione o la creazione di registri, la definizione delle priorità nella ricerca, etc.

Il contributo dei pazienti è presente soprattutto nella strutturazione e conduzione dei trial clinici e nella valutazione delle evidenze per il rimborso o meno del farmaco. Gli autori sottolineano come ai pazienti venga richiesto un input per risolvere dubbi sui benefici clinici di farmaci orfani e ultraorfani, mentre è raro che siano coinvolti per esprimere la loro opinione in relazione a tutte le altre aree di incertezza, come l'adozione e la diffusione del farmaco, cioè negli stadi più avanzati del ciclo di vita della tecnologia.

CONCLUSIONE

Secondo gli autori la revisione effettuata evidenzia come la partecipazione dei pazienti con malattie rare nelle varie fasi di sviluppo dei farmaci orfani e ultraorfani sia abbastanza diffusa. D'altro canto, l'input dei pazienti viene ricercato soprattutto per avere informazioni che riducano i dubbi relativi ai benefici clinici, mentre è molto più raro nelle altre fasi, come le decisioni che riguardano l'adozione e la diffusione del farmaco o la valutazione del rapporto qualità/prezzo. È dunque necessario sviluppare modalità di consultazione dei pazienti anche riguardo a questi ultimi aspetti e in ogni stadio del ciclo di vita di questo tipo di farmaci. ■ ALS

Screening mammografico: la posizione dello IARC

Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D et al for the International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group

Breast-cancer screening: viewpoint of the IARC Working Group

N Engl J Med 2015; 372 (24): 2353-2358

Il tumore al seno rappresenta la seconda causa di morte per cancro nelle donne nei Paesi industrializzati^{1,2} e la prima in quelli a medio e basso reddito, dove la malattia viene diagnosticata in stadio avanzato, con conseguente prognosi infausta, in un'alta percentuale di donne³. Lo screening per il tumore al seno si pone l'obiettivo di ridurre la mortalità e la morbosità associata agli stadi più avanzati della malattia, attraverso la diagnosi precoce nelle donne asintomatiche.

La chiave per raggiungere i migliori effetti potenziali da un test di screening sta nel fornire successivamente un accesso tempestivo a procedure diagnostiche e terapeutiche di comprovata efficacia, tenendo conto anche del bilancio tra benefici e danni apportati dal test stesso⁴.

La metodologia più comune per effettuare lo screening per il tumore al seno è rappresentata dalla mammografia, che viene offerta sia con programmi organizzati che attraverso lo screening opportunistico. Lo screening mammografico è stato implementato su larga scala nella maggior parte dei Paesi, in particolare nei Paesi ad alto reddito⁵, forte dei dati soddisfacenti, provenienti da studi clinici randomizzati e controllati (RCT), che già da alcuni decenni riportavano un'importante riduzione della mortalità per tumore al seno nelle donne sottoposte al test.

Nel 2002 l'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) concludeva che le prove di efficacia dello screening mammografico, provenienti principalmente dagli RCT, erano 'sufficienti' nelle donne tra 50 e 69 anni, 'limitate' per le donne tra i 40 e i 49 anni, 'inadeguate' per le donne di età <40 anni e >69 anni⁵.

Tali conclusioni, basate su risultati di RCT condotti più di 20 anni fa, alla luce dei miglioramenti sia delle tecnologie diagnostiche sia del-



le nuove strategie terapeutiche, sono state recentemente aggiornate dallo IARC, tenendo conto della letteratura scientifica più recente, in particolare degli studi osservazionali di alta qualità, in grado di contribuire con dati molto robusti alla valutazione dell'efficacia della mammografia, in particolare studi di coorte con periodi di follow-up lunghi. Per questo aggiornamento sono stati presi in esame anche studi caso-controllo, soprattutto nella valutazione degli screening opportunistici, per i quali non erano presenti dati di studi di coorte.

Nel complesso sono stati considerati 20 studi di coorte e 20 studi caso-controllo, tutti condotti in Paesi industrializzati (Australia, Canada, Europa e Stati Uniti). La maggior parte degli studi di coorte riportava una evidente riduzione della mortalità raggiunta con lo screening mammografico nelle donne di età 50-69 anni: pari al 23% per le donne invitate al programma di screening e al 40% per coloro che hanno effettuato la mammografia. Gli studi caso-controllo presentavano in generale risultati in linea con quelli provenienti dagli studi di coorte. Una riduzione sostanziale della mortalità è stata riscontrata anche nelle donne di età 70-74 anni, mentre per le fasce di età più giovane, 40-45 anni e 45-49 anni, la riduzione del rischio è risultata meno evidente.

Nonostante la mammografia sembri il metodo

più efficace per una diagnosi precoce del tumore al seno, esiste un dibattito che assume un'entità significativa sull'equilibrio tra benefici e danni dello screening mediante questo strumento. Tra i potenziali danni associati allo screening mammografico, i più importanti sono rappresentati dal riscontro di falsi positivi e dalla sovradiagnosi.

L'identificazione di un 'falso positivo' rappresenta il riscontro di un'anomalia sospetta che non viene confermata dai successivi esami di approfondimento. Stime sul rischio di risultati falsi positivi differiscono a seconda della tipologia di screening e si aggirano sul 20% per una donna che ha effettuato 10 mammografie tra i 50 e i 70 anni⁶. Meno del 5% di questi casi viene poi sottoposto ad una procedura invasiva. Le conseguenze psicologiche negative legate a questo percorso di accertamento sono state studiate e descrivono solo un impatto nel breve periodo, riconducibile all'ansia.

Le sovradiagnosi sono dovute alla rilevazione da parte dei programmi di screening di neoplasie istologicamente maligne, che tuttavia non diventeranno clinicamente evidenti per il resto della vita della paziente. Alla luce delle conoscenze attuali è difficile distinguere tra i tumori che diventeranno aggressivi e quelli che non costituiscono una minaccia per la vita. Un tentativo di misurare il tasso di sovradiagnosi è

VALUTAZIONE DELL'EVIDENZA SUI BENEFICI E SUGLI EFFETTI AVVERSI DI METODI DIVERSI DI SCREENING PER TUMORE AL SENO NELLA POPOLAZIONE GENERALE E NELLE DONNE AD ALTO RISCHIO SECONDO LO IARC

Metodo	Forza dell'evidenza
<i>Mammografia</i>	
Riduce la mortalità per tumore al seno nelle donne di 50-69 anni	Sufficiente
Riduce la mortalità per tumore al seno nelle donne di 70-74 anni	Sufficiente
Riduce la mortalità per tumore al seno nelle donne di 40-44 anni	Limitata
Riduce la mortalità per tumore al seno nelle donne di 45-49 anni	Limitata
Individua tumori al seno che non sarebbero mai stati individuati o non avrebbero mai provocato danni alla salute se le donne non si fossero sottoposte a screening (sovradiagnosi)	Sufficiente
Riduce la mortalità per cancro al seno nelle donne di 50-74 anni in una misura per la quale i suoi benefici sostanzialmente superano il rischio di cancro indotto da radiazioni da mammografia	Sufficiente
Causa conseguenze psicologiche negative a breve termine quando il risultato è un falso positivo	Sufficiente
Ha un beneficio netto per le donne di 50-69 anni invitate a partecipare a programmi di screening mammografico organizzato	Sufficiente
Può essere costo-efficace tra le donne di 50-69 anni nei Paesi con un'alta incidenza di tumore al seno	Sufficiente
Può essere costo-efficace nei Paesi a reddito basso e medio	Limitata
<i>Ecografia in aggiunta alla mammografia in donne con mammella densa e risultati negativi alla mammografia</i>	
Riduce la mortalità per tumore al seno	Inadeguata
Aumenta il tasso di individuazione diagnostica di tumore al seno	Limitata
Riduce il tasso del cancro di intervallo	Inadeguata
Aumenta la percentuale di risultati falsi positivi allo screening	Sufficiente
<i>Mammografia con tomosintesi versus mammografia da sola</i>	
Riduce la mortalità per tumore al seno	Inadeguata
Aumenta il tasso di individuazione diagnostica di tumori in situ e invasivi	Sufficiente
Aumenta preferenzialmente l'individuazione di tumori invasivi	Limitata
Riduce il tasso del cancro di intervallo	Inadeguata
Riduce la percentuale di risultati falsi positivi dallo screening	Limitata
<i>Esame clinico del seno</i>	
Riduce la mortalità per tumore al seno	Inadeguata
Sposta la distribuzione dei tumori individuati a uno stadio inferiore	Sufficiente
<i>Autopalpazione</i>	
Riduce la mortalità per cancro al seno quando insegnata	Inadeguata
Riduce il tasso del cancro di intervallo quando insegnata	Inadeguata
Riduce la mortalità per cancro al seno quando eseguita con competenza e regolarità	Inadeguata
<i>Risonanza unita alla mammografia nelle donne ad alto rischio</i>	
Riduce la mortalità per cancro al seno nelle donne con mutazione BRCA1 o BRCA2	Inadeguata
Aumenta il tasso di individuazione di tumore al seno nelle donne con carcinoma lobulare in situ o proliferazioni cellulari atipiche	Inadeguata
<i>Esame clinico del seno dopo risonanza e mammografia nelle donne ad alto rischio</i>	
Aumenta il tasso di individuazione di tumore al seno nelle donne con rischio familiare alto	Inadeguata
<i>Ecografia in aggiunta alla mammografia nelle donne ad alto rischio</i>	
Aumenta il tasso di individuazione di tumore al seno nelle donne con storia personale di tumore al seno	Inadeguata
Aumenta la percentuale di risultati falsi positivi allo screening in donne con storia personale di tumore al seno rispetto a quelle senza tale precedente	Inadeguata
<i>Risonanza in aggiunta a mammografia più ecografia nelle donne ad alto rischio</i>	
Aumenta la percentuale di risultati falsi positivi allo screening in donne con storia personale di tumore al seno rispetto a quelle senza tale precedente	Inadeguata
<i>Risonanza in aggiunta a mammografia versus mammografia da sola nelle donne ad alto rischio</i>	
Aumenta il tasso di individuazione di tumore al seno nelle donne con carcinoma lobulare in situ o proliferazioni cellulari atipiche	Inadeguata

SCOPRI IL NUOVO CAREONLINE

ACCEDI E TROVERAI

- una homepage più organizzata e moderna
- una navigazione più intuitiva e accessibile
- una ricca sezione video e contenuti esclusivi
- la newsletter mensile

careonline.it

stato effettuato partendo dai dati provenienti dagli studi osservazionali condotti nell'ambito dei programmi di screening organizzato. Il gruppo di lavoro Euroscreen, sulla base di dati provenienti da studi europei, ha stimato un tasso di sovradiagnosi pari al 6,5% (range 1-10%)^{7,8}. Studi simili condotti in altre regioni hanno rilevato tassi più elevati, suggerendo l'importanza di considerare prioritaria la ricerca volta all'identificazione di indicatori e alla definizione di protocolli in grado di ridurre l'impatto del trattamento del tumore al seno.

I danni sovraelencati non devono sminuire il valore della mammografia quale arma importante nella lotta contro il tumore al seno. Dopo attenta analisi della letteratura scientifica più recente, lo IARC conclude come le evidenze scientifiche continuino ad essere a favore dello screening mammografico per le donne della fascia di età 50-69 anni, per le quali sono rivolti, in Italia come in molti altri Paesi, programmi organizzati di prevenzione secondaria del tumore al seno.

Eliana Ferroni

Servizio Epidemiologico Regionale (SER)

Regione Veneto

BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al. GLOBOCAN 2012, vol 1.0. Estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012. Lyon, France: IARC Press, 2014 (<http://globocan.iarc.fr/default.aspx>).
2. Ferlay J, Bray F, Steliarova-Foucher E, Forman D. CI5 I-X: cancer incidence in five continents, vol I-X. Lyon, France: IARC Press, 2014 (<http://ci5.iarc.fr/ci5I-x/default.aspx>).
3. Sankaranarayanan R, Swaminathan R, Brenner H et al. Cancer survival in Africa, Asia, and Central America: a population-based study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 165-173.
4. von Karsa L, Dean P, Arrossi S, Sankaranarayanan R. Screening: principles. In: Stewart BW, Wild CP (eds), *World cancer report*. Lyon, France: IARC Press, 2014: 322-329.
5. International Agency for Research on Cancer. IARC handbooks of cancer prevention, vol 7. Breast cancer screening. Lyon, France: IARC Press, 2002.
6. Hofvind S, Ponti A, Patnick J, et al. False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service screening programmes. *J Med Screen* 2012; 19 (Suppl 1): 57-66.
7. Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, et al. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen* 2012; 19 (Suppl 1): 42-56.
8. Paci E. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *J Med Screen* 2012; 19 (Suppl 1): 5-13.