

BEN SAREBBE FOLLE CHI QUEL CHE NON VORRIA TROVAR CERCASSE*

*Presentazione di Gianfranco Domenighetti
dell'Università della Svizzera Italiana*

Un tempo le persone chiedevano di essere curate perché si sentivano ammalate, oggigiorno si incoraggiano le persone soggettivamente sane a sottoporsi a tutta una serie di esami diagnostici preventivi per rassicurarle di non essere «ammalate». Il complesso medico-industriale ha sviluppato tecnologie in grado di identificare le più piccole anomalie, ha modificato le soglie che definiscono la «normalità» e «creato» nuove malattie. La grande maggioranza di queste «anomalie» o pseudo-malattie scoperte in persone soggettivamente sane sono «inconsistenti», cioè non daranno sintomi o problemi nel corso della vita.¹ L'informazione diffusa nella società civile dai media, dai supporti informativi prodotti dai servizi sanitari e dai bollettini delle associazioni e società scientifiche ha probabilmente accresciuto significativamente l'ansia e l'angoscia sociale, illustrando una miriade di rischi sanitari in costante agguato. La maggior parte degli attuali consumi medico-sanitari è motivata dalla speranza di diminuire o annullare questi rischi potenziali percepiti dai cittadini e la logica irresistibile soggiacente alla promozione delle pratiche di diagnosi precoce è quella che vuole che «quanto prima si arriva a diagnosticare una malattia, tanto più efficace sarà la possibilità di curarla e sicura sarà quindi la guarigione». Probabilmente per l'opinione pubblica ricevere una diagnosi, specie se in anticipo, è ormai diventato sinonimo di guarigione.

Questo assioma potrebbe spiegare il generale entusiasmo per qualsiasi genere di screening proposto dal mercato: farsi trovare in antici-

* Il titolo di questo contributo e, in particolare, la riflessione conclusiva sono stati ripresi da un precedente articolo dell'autore (Domenighetti G. Ben sarebbe folle chi quel che non vorria trovar, cercasse (editoriale). *Occhio Clinico* 2005; 11:6-7).

po una malattia mette se non altro al riparo dall'accusa ex-post di aver peccato di omissione e, per il medico proponente, di essere accusato di «malpractice».

Diverse analisi dimostrano l'entusiasmo popolare verso la diagnosi precoce; una ha mostrato che il 73% degli americani preferisce sottoporsi a un «total body scanner» anziché ricevere un regalo di 1000 dollari, mentre il 66% è disposto a sottoporsi a un test di diagnosi precoce anche per un tumore per il quale non esiste nessuna cura.² Il 50% delle donne americane che non hanno più il collo dell'utero a seguito di isterectomia totale continua comunque a sottoporsi al test per la diagnosi precoce del cancro al collo dell'utero (Pap test).³ Perfino una significativa proporzione (dal 6 al 27%) di pazienti affetti da tumori incurabili in stadio avanzato continua a sottoporsi a screening di diagnosi precoce per altri tumori.⁴

Le proposte di indagini precoci non conoscono sosta e non si fermano nemmeno davanti a morbilità non tumorali per le quali non si è ancora in grado di proporre nessun trattamento efficace. Un esempio per tutti: oggi sembra possibile con sofisticate analisi diagnosticare lo sviluppo della malattia di Alzheimer con un anticipo di oltre 15 anni e, con due semplici test, entro 5 anni prima che essa si manifesti.⁵

Benché non sia disponibile nessuna cura la HAS (Haute Autorité de Santé) ha in Francia raccomandato ai medici di medicina generale di sottoporre a test di diagnosi precoce tutti i cosiddetti «soggetti a rischio», inclusi i pazienti con 75 anni e più. Una proposta analoga è stata suggerita anche in Gran Bretagna suscitando subito una larga opposizione sul *British Medical Journal*.^{6,7} A nessuno infatti sfuggiranno l'ansia, l'angoscia e la pessima qualità futura di vita delle persone, come pure dei loro familiari, che sottoponendosi al test ne risulteranno poi positive. Come ci si poteva attendere, non si è tardato a trasformare questa funesta eventualità per una parte vieppiù significativa dell'umanità in un lucroso affare commerciale. In particolare l'industria farmaceutica, allo scopo di aumentare la prevalenza delle diagnosi, ha sponsorizzato la distribuzione ai medici di test per diagnosticare i soggetti a rischio di demenza quali il «Seven Minute Screen for dementia» o di tablet con già inclusa una mini-versione di un test neuropsicologico di diagnosi precoce della demenza.⁷ Più pragmaticamente la multinazionale dei latticini Danone, forte dell'esperienza già acquisita con lo yogurt anti-colesterolo Danacol®, ha colto al volo l'opportunità lanciando sul mercato un cocktail di 125 ml di omega-3 e vari micronutrienti e vitamine ai gusti di fragola o vaniglia da bere giornalmente al costo unita-

rio di 4 euro (120 euro circa al mese), denominato Souvenaid[®],⁸ in grado, secondo l'ultimo dei tre studi di 24 settimane randomizzato e sponsorizzato da Danone,⁹ di dare modesti miglioramenti della memoria in persone con lievi disturbi cognitivi. Per coloro che non intendono decurtare la pensione di vecchiaia in modo più o meno significativo c'è comunque un'alternativa più efficace, di minor costo e senza effetti collaterali per contrastare il declino cognitivo: la dieta mediterranea.^{10 11}

Tornando agli screening più gettonati, quelli cioè che dovrebbero ridurre la mortalità tumorale, e non, come erroneamente molti credono, prevenire il cancro, essi sono sempre presentati all'opinione pubblica come scelte ovvie, quasi obbligate e non controverse, mentre in realtà essi rappresentano sovente una delle decisioni più complesse e difficili da prendere e da assumere. Infatti un silenzio tombale circonda i «malefici» della diagnosi precoce e tra essi, in particolare, quello più importante, cioè la sovradiagnosi che consiste essenzialmente nel mettere in evidenza delle lesioni o dei tumori «in situ» che non evolveranno mai nel corso della vita ma sui quali, se li trovi, ti sentirai «obbligato» ad intervenire chirurgicamente e/o con terapie radianti o chemioterapiche. Una recente analisi dei risultati di 57 studi sull'efficacia degli screening tumorali ha evidenziato che solo in 4 di essi è stata valutata la prevalenza della sovradiagnosi.¹² Da qui l'incertezza e il dubbio, e non l'entusiastica certezza, circa l'opportunità di sottoporsi oppure no ad una diagnosi precoce e per quali tipologie di morbilità ne valga la pena. I «check-up», gli screening e i test diagnostici hanno quindi molto spesso la capacità di sovrastimare l'incidenza di malattie «inconsistenti» oppure di anticipare una diagnosi che crea magari per anni ansia e angoscia supplementari senza che poi vi sia un beneficio in termini di sopravvivenza. In un futuro prossimo la generalizzazione della diagnosi precoce che sarà resa possibile grazie all'ingegneria genetica darà ad ognuno la possibilità di essere trasformato in «ammalato» subito dopo la nascita. Quello che ci fa ammalare, scriveva Gilbert Welch sul *New York Times* del 2 gennaio 2007, è soprattutto un'epidemia di diagnosi.¹³ Uno studio recente¹⁴ ha purtroppo mostrato che nemmeno i medici sono in grado di distinguere tra gli screening di importanza irrilevante (consigliati dal 69% dei medici di medicina generale) e quelli che al contrario riducono in modo significativo la mortalità concomitante (consigliati dal 23%). Questa evidenza, unitamente alla pratica della medicina difensiva, spiega probabilmente l'acritica adesione della professione ad ogni forma di diagnosi precoce.

DIAGNOSI PRECOCE DEL TUMORE ALLA PROSTATA

Ma quali sono gli screening di popolazione più efficaci in campo oncologico? Oltre alla diagnosi precoce del tumore del collo dell'utero tramite il Pap test, al recente Convegno Europeo sui Tumori 2013 è stato sottolineato come i finanziamenti pubblici per programmi di screening dovrebbero concentrarsi sulla diagnosi precoce dei tumori del colon-retto anche distogliendo risorse ora destinate agli screening per il tumore al seno e alla prostata.¹⁵

L'evidenza che la diagnosi precoce con il test del PSA del tumore alla prostata nella popolazione asintomatica senza antecedenti familiari ha un rapporto benefici-rischi significativamente negativo sta, anche se lentamente, guadagnando un sempre più ampio consenso, salvo presso gli urologi. Richard Ablin, che nel 1970 ha scoperto l'antigene specifico della prostata (PSA), in un editoriale sul *New York Times* dal titolo «The great prostate mistake» scriveva, nel marzo del 2010: «*Non ho mai desiderato che la mia scoperta portasse ad un tale disastro di salute pubblica motivato dal profitto. La comunità medica deve rinunciare all'uso inappropriato del PSA nello screening. Così facendo si risparmierebbero miliardi di dollari e si eviterebbero a milioni di uomini trattamenti debilitanti e non necessari*». Aggiungeva anche: «*Il test non è più affidabile che il lancio di una moneta... e non è in grado di identificare il cancro alla prostata e, ancor più importante, non è in grado di distinguere tra due tipi di cancro prostatico: quello che vi ucciderà e quello che non lo farà... Uomini con un basso valore del test possono essere colpiti da un tumore pericoloso, mentre quelli con alti valori del test possono essere completamente sani*».¹⁶ Dal canto suo Otis Brawley, responsabile medico dell'American Cancer Society, affermava, sempre sul *New York Times*: «*Con il test del PSA avete 50 volte più probabilità di rovinarvi la vita che di salvarla*».¹⁷ Ciononostante tra il 50 e il 70% degli uomini di oltre 50 anni di età, senza rischi di familiarità, si sottopongono o sono stati sottoposti, molti a loro insaputa, a questo test di diagnosi precoce. Il rischio di sovradiagnosi nello studio europeo che ha valutato l'efficacia del test del PSA nella riduzione della mortalità per cancro della prostata è stato stimato pari al 50% dei tumori identificati dallo screening.¹⁸ Eppure i maschi potrebbero contare su un inedito vantaggio di prevenzione ricorrendo ad un tradizionale passatempo: sembra che, per ridurre effettivamente il rischio di cancro alla prostata nella misura del 33%, sia utile una pratica sessuale che comporti almeno 21 eiaculazioni mensili.¹⁹ A seconda del metodo di eiaculazione utilizzato

l'obiettivo preventivo potrà essere più convenientemente raggiunto da coloro con problemi di «ejaculatio praecox» poiché, oltre all'ovvio guadagno di tempo, eviteranno pure la ormai classica prescrizione di dapoxetina (Priligy®) che, per un costo unitario di 8-9 euro, ritarda il raggiungimento dell'orgasmo di circa 90 secondi.²⁰

DIAGNOSI PRECOCE DEL TUMORE AL SENO

Più emotiva e con rilevanti implicazioni soprattutto sociali e politiche è la tematica relativa allo screening mammografico proposto a tutte le donne asintomatiche dai 50 anni in su. In molte rispettate riviste mediche internazionali sono comparsi, a partire dagli anni 2000, studi, articoli ed editoriali che si interrogano sull'efficacia, i rischi e l'efficienza di questo screening di massa attribuendo la diminuzione della mortalità per questo tumore soprattutto ai progressi delle cure piuttosto che alla diagnosi precoce. Titoli quali «Non è sbagliato dire di no» (all'invito a fare la mammografia) sul *British Medical Journal*, «Ripensare lo screening mammografico» sul *Journal of the American Medical Association*, «È ora di rinunciare allo screening mammografico?» sul *Canadian Medical Journal*, «Più danni che benefici dallo screening mammografico» sul *British Medical Journal*, rendono palpabile che qualcosa sta cambiando ed il catalizzatore del cambiamento è la consapevolezza che lo screening ha pure dei rischi, in particolare la sovradiagnosi la cui importanza e prevalenza è stata per molti anni sottovalutata. Un recente studio sul *New England Journal of Medicine*²¹ stima che il 31% dei tumori identificati dallo screening mammografico rappresenti delle sovradiagnosi.

In quegli anni ci si rendeva anche finalmente conto della pessima qualità dell'informazione diffusa dai servizi sanitari, di regola prodotta proprio da coloro che si guadagnano da vivere facendo mammografie. I contenuti dei vari opuscoli o delle lettere di invito, assimilabili alla propaganda, non permettono alle donne eleggibili di esprimere delle preferenze scientificamente fondate e rispettose della libertà individuale nel decidere se sottoporsi oppure no all'esame mammografico. La disinformazione è tale che l'81% delle donne italiane (il 57% negli Stati Uniti e il 69% nel Regno Unito) ritiene, erroneamente, che il sottoporsi regolarmente allo screening mammografico riduca o annulli il rischio di ammalarsi in futuro di tumore al seno.²² Non sorprende quindi la notizia, apparsa il 27 giugno del 2002 sul quotidiano di Lisbona *Diario de Noticias*, secondo cui quattro donne portoghesi

si sono fatte facilmente convincere da un paramedico a uscire la sera a seno scoperto su un balcone al fine di beneficiare di una mammografia «satellitare».

Le stime del rapporto tra i benefici dello screening in termini di numero di decessi per tumore al seno evitati e i «malefici» della diagnosi precoce, cioè il numero di donne oggetto di sovradiagnosi che saranno poi trattate inutilmente per lesioni o «tumori in situ» che non sarebbero mai evoluti nel corso della loro vita, è di circa 1 a 10 secondo la revisione Cochrane del 2013.²³ Questo significa che per una donna a cui è stato evitato il decesso altre 10 sono invece state trattate inutilmente con interventi chirurgici, radioterapia e chemioterapia. Il rapporto è di 1 a 5-15 secondo lo studio di Kalager,²⁴ di 1 a 3 nella revisione di Marmot²⁵ e sorprendentemente si capovolge invece nello studio Paci-Euroscreen,²⁶ unico studio citato sul pertinente sito del Ministero della Salute italiano,²⁷ dove il rapporto è di circa 1 a 0,5, il che significa che per due donne a cui è stato evitato il decesso solo una sarà stata oggetto di sovradiagnosi. Questo sorprendente risultato che non trova precedenti negli studi più recenti è stato duramente contestato da Peter Gøtzsche, direttore del Nordic Cochrane Center.²⁸

Purtroppo non è oggi possibile distinguere le lesioni e i «tumori in situ» che rimarranno silenti nel corso della vita da quelli che evolveranno. È tuttavia importante riconoscere che lo screening non ha solo effetti positivi ma anche effetti negativi significativi e che essi dovrebbero essere menzionati e quantificati in modo comprensibile nei rapporti informativi al fine di permettere una presa di decisione informata che rispetti la libertà di scelta individuale.

DUE RIFLESSIONI PER CONCLUDERE

La prima nasce dalla rilettura sul *New England Journal of Medicine*²⁹ dell'articolo che mostrava come, in soggetti deceduti per incidenti stradali o altri traumi, la prevalenza autoptica di alcuni tumori superi di gran lunga la prevalenza clinica: il tumore al seno in donne da 40 a 50 anni raggiunge il 39%; quello alla prostata in uomini dai 50 ai 70 anni il 46% (uno studio recente³⁰ stima la prevalenza al 60%); tutti avrebbero carcinomi in situ alla tiroide dopo i 60 anni. Siamo dunque una «riserva» di tumori che fortunatamente in larghissima misura rimane silente e non avrà quindi nessuna rilevanza clinica: non è difficile immaginare cosa comporterebbe, anche solo in termini di sovradiagnosi e di inutile ansia

e angoscia, la disponibilità di tecnologie in grado di identificare ciascuna cellula cancerosa. Ad esempio una «epidemia» di tumori al seno potrebbe essere dietro l'angolo se sarà implementata e diffusa per lo screening mammografico la «Breast-specific Gamma Imaging» in grado di identificare tumori al seno fino ad 1 millimetro di diametro³¹ contro i 10-13 millimetri per un mammografo tradizionale.³²

La seconda riflessione è suggerita dalla letteratura classica. Un cavaliere, racconta Ludovico Ariosto nell'*Orlando furioso*, era avvezzo, al termine dei banchetti, a invitare gli ospiti a sottoporsi a quello che oggi-giorno si chiamerebbe un test predittivo: la prova consisteva nel vuotare un gran bicchiere colmo di vino senza distogliere la bocca dal calice. Se qualcuno si sbrodolava, ciò significava che la sua donna lo cornificava. Stranamente, dice l'Ariosto, i commensali, forse già ben avvinazzati, con gioia facevano a gara nel sottoporsi a tale prova. Molti si sbrodolavano e allora il loro animo da gioioso si mutava in tetro ed ansioso. Rinaldo ha già il calice in mano e sta per accettare la prova, ma ci ripensa e decide di non farla, dicendo: «Ben sarebbe folle chi quel che non vorria trovar, cercasse. Mia donna è donna, et ogni donna è molle: lasciàn star mia credenza come stasse. Sin qui m'ha il creder mio giovato, e giova: che poss'io migliorar per farne prova?».

Un consiglio finale: chi ha mangiato un sanguinaccio nei tre giorni precedenti non si sottoponga allo screening per la ricerca del sangue occulto nelle feci. Avrebbe quasi il 50% di probabilità di ottenere un risultato (falso) positivo.³³

REFERENZE BIBLIOGRAFICHE

1. Welch G. To overhaul the system, 'health' needs redefining. *New York Times*, 27 Luglio 2009.
2. Schwartz LM, Woloshin S, Fowler FJ Jr, Welch HG. Enthusiasm for cancer screening in the United States. *JAMA* 2004; 291:71-8.
3. Sirovich BE, Welch G. Cervical cancer screening among women without a cervix. *JAMA* 2004; 291:2990-3.
4. Sima CS, Panageas KS, Schrag D. Cancer screening among patients with advanced cancer. *JAMA* 2010; 304(14):1584-91.
5. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012; 367 (9):795-804.
6. Brunet MD, McCartney M, Heath I et al. There is no evidence base for proposed dementia screening. *BMJ* 2012; 345:e8588.

7. Le Couteur DG, Doust J, Creasey H, Brayne C. Political drive to screen for pre-dementia: not evidence based and ignores the harms of diagnosis. *BMJ* 2013; 347:f5125.
8. <http://direct.nutricia.it/prodotti/-/oneshop/souvenaid>
9. Scheltens P, Twisk JW, Blesa R et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis* 2012; 31(1):225-36.
10. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R et al. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2009; 66(2):216-25.
11. Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J et al. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review. *Epidemiology* 2013; 24(4):479-89.
12. Heleno B, Thomsen MF, Rodrigues DS et al. Quantification of harms in cancer screening trials: literature review. *BMJ* 2013; 347:f5334.
13. Welch G, Schwartz L, Woloshin S. What's making us sick is an epidemic of diagnoses. *New York Times*, 2 Gennaio 2007.
14. Wegwarth O, Schwartz LM, Woloshin S et al. Do physicians understand cancer screening statistics? A national survey of primary care physicians in the United States. *Ann Intern Med* 2012; 156(5):340-9.
15. Chustecka Z. Spend more on CRC screening, less on breast and prostate. *Medscape*, 30 Settembre 2013: www.medscape.com/viewarticle/811852?nlid=34823_1885&src=wnl_edit_dail&uac=117123MG
16. Ablin JR. The great prostate mistake. *New York Times*, 4 Marzo 2010.
17. Parker-Pope T. Screen or not? What those prostate studies mean. *New York Times*, 29 Marzo 2009.
18. Draisma G, Boer R, Otto SJ et al. Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:868-78.
19. Leitzmann MF, Platz EA, Stampfer MJ et al. Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer. *JAMA* 2004; 291(13):1578-86.
20. McMahon CG. Dapoxetine: a new option in the medical management of premature ejaculation. *Ther Adv Urol* 2012; 4(5):233-51.
21. Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med* 2012; 367(21):1998-2005.
22. 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; 32:816-21.
23. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.: CD001877. DOI: 10.1002/14651858.CD001877.pub5.
24. Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med* 2010; 363(13):1203-10.
25. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012; 380(9855):1778-86.

26. Paci E; EUROSCREEN Working Group. 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.
27. www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=23&area=Screening
28. Gøtzsche P. Why the results from the EUROSCREEN Working Group are false. *Nordic Cochrane*, 11 Ottobre 2012: www.cochrane.dk/screening/EuroScreen-2012-critique.pdf
29. Black WC, Welch G. Advances in diagnostic imaging and overestimations of disease prevalence and the benefits of therapy. *N Engl J Med* 1993; 328:1237-43.
30. Powell IJ, Bock CH, Ruterbusch JJ, Sakr W. Evidence supports a faster growth rate and/or earlier transformation to clinically significant prostate cancer in black than in white American men, and influences racial progression and mortality disparity. *J Urol* 2010; 183(5):1792-6.
31. Brem RF, Floerke AC, Rapelyea JA et al. Breast-specific gamma imaging as an adjunct imaging modality for the diagnosis of breast cancer. *Radiology* 2008; 247(3):651-7.
32. Rosenberg RD, Yankaskas BC, Abraham LA et al. Performance benchmarks for screening mammography. *Radiology* 2006; 241(1):55-66.
33. Fludger S, Turner AM, Harvey RF, Haslam N. Controlled prospective study of faecal occult blood screening for colorectal cancer in Bury, black pudding capital of the world. *BMJ* 2002; 325:1444-5.