

NO GRAZIE

Lettera di informazione periodica

Esce ogni mese (o quasi); contiene le notizie più significative pubblicate anche sul sito www.nograzie.eu e su facebook <https://facebook.com/pages/NoGraziePagoIo/180764791950999>

Lettera n. 77 – Gennaio 2020

Università: luci e ombre

Iniziamo dalle ombre. L'università di Torino, fra una serie di lodevoli investimenti per il 2020 a favore dei dipendenti, compreso un piano per assumere 200 persone per ruoli tecnici e didattici, [elenca](#) anche una polizza assicurativa per spese mediche. Come abbiamo già scritto in apertura della Lettera 72 di luglio 2019, siamo quanto meno perplessi di fronte al proliferare di fondi integrativi e assicurazioni aziendali che molto spesso duplicano i servizi offerti dal SSN, invece di integrarli, offrendo poi prestazioni che tendono a ricadere in ciò che va sotto il nome di eccesso di diagnosi e trattamento.

Segue a pag. 2

Indice

1. Per curare meglio: la lista dei farmaci da scartare di <i>Prescrire</i>	2
2. Minima e transitoria efficacia degli inibitori dell'acetilcolinesterasi e della memantina nelle demenze: la sospensione della rimborsabilità in Francia è un esempio da seguire?	3
3. Alimentazione infantile in Sudafrica: eliminare i CdI	5
4. MyPeBS: screening mammografico standard vs personalizzato. Osservazioni critiche derivanti dall'esame del protocollo	7



Tutto il materiale originale dei NoGrazie è disponibile secondo la licenza Creative Commons 3.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/it>), e può essere liberamente riprodotto citando la fonte; materiali di diversa provenienza (citazioni, traduzioni o riproduzioni di testi o immagini appartenenti a terze persone) non vi sono compresi e l'autorizzazione alla riproduzione va richiesta ai rispettivi proprietari.

Università: luci e ombre

Segue da pag 1

Invitiamo i nostri lettori ad andarsi a rileggere quanto abbiamo scritto in una lettera al direttore di [Quotidiano Sanità](#) per rinfrescarsi la memoria sui rischi dei fondi integrativi e delle assicurazioni private.

E finiamo con le luci. La [Statale di Milano](#) ha deciso di proibire i finanziamenti delle ditte farmaceutiche ai propri ricercatori, a meno che non siano finalizzati alla ricerca di base.

L'obiettivo è evitare conflitti di interessi (Cdl) per docenti e ricercatori. Non è chiaro se la decisione sia stata già presa né si conosce una data per l'entrata in vigore. Ma il tema è stato discusso dal consiglio d'amministrazione a proposito di un concorso per un posto da ricercatore in oftalmologia, posto finanziato dalla Bayer, che produce un farmaco da 552 euro a fiala per la maculopatia. Ricordate il caso Avastin/Lucentis (Lettera 75 di novembre 2019)?

1. Per curare meglio: la lista dei farmaci da scartare di *Prescrire*

Prescrire, la rivista francese d'informazione indipendente su farmaci e strategie diagnostico-terapeutiche, attiva dal 1981, mette a punto per l'ottavo anno consecutivo la lista dei farmaci da scartare, per evitare eventi avversi sproporzionati ai vantaggi ottenuti.¹ Attraverso un'indagine rigorosa della documentazione scientifica, secondo i principi della EBM, i farmaci più recenti sono stati messi a confronto con quelli di riferimento abituale (quando disponibili). Sono state così analizzate 105 molecole introdotte in Europa nel 2019 (92 sono commercializzate in Francia) con un rapporto beneficio/rischi che appare sfavorevole per tutte le indicazioni autorizzate. In alcuni casi questi farmaci espongono a un rischio inaccettabile in rapporto ai benefici, in altri si tratta di prodotti oramai sorpassati da molecole più recenti; ma può accadere anche il contrario, oppure i vantaggi promessi sono incerti perché provati solo verso placebo. Nella maggioranza dei casi si tratta di prodotti che hanno un'alternativa migliore.

I farmaci in questione possono essere accettabili nell'ambito di una ricerca clinica, sostengono gli autori, a condizione di informare i pazienti sugli elementi poco noti riguardo a rischi/benefici. Negli altri casi è opportuno preferire un trattamento sintomatico per aiutare il paziente a sopperire all'assenza di un farmaco dedicato. Le ragioni dell'inclusione nella lista sono dettagliatamente illustrate caso per caso, e quando esistenti sono suggerite le alternative più valide. I farmaci sconsigliati sono stati raggruppati per categoria d'uso e in ordine alfabetico, per una consultazione più agile. Pensavo di trovare solo farmaci di nicchia o poco noti, invece la lista comprende dei campioni di vendite. Ne cito qualcuno, i dati sono quelli forniti da AIFA.² Tra i più noti ne troviamo due (uno dei quali compare anche come associazione con diuretico), che rientrano nella lista dei 30 farmaci più venduti in assoluto nel 2018; si tratta di anti ipertensivi (tra parentesi il nome commerciale):

- amlodipina (Norvasc®), spesa a carico del SSN 20,5 milioni €, 8° più venduto in assoluto;
- olmesartan+HCT (Olprezide®, Plaunazide®), 13,2 milioni €, al 17° posto;
- olmesartan (Olmotec® Plaunac®), 13 milioni €, al 20° posto.

1 [Pour mieux soigner, des médicaments à écarter: bilan 2020. Rev Prescrire 2019;39\(434\):931-42. \(pdf, accès libre\)](#)

2 <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato2972634.pdf>

Segnalo anche:

- aliskiren (Razilez®), 4.4 milioni €.

Proseguendo nella lettura:

- anti-infiammatori: etoricoxib (Arcoxia®, Algix®), diclofenac (Voltaren®), ketoprofene gel (Fastum®, Orudis®);
- antidepressivi: citalopram (Seropram®), duloxetina (Cymbalta®), venlafaxina (Efexor®);
- anti-tosse: bromexina (Bisolvon®);
- anti-osteoporosi: denosumab (Prolia®).³

A cura di Giovanni Peronato

2. Minima e transitoria efficacia degli inibitori dell'acetilcolinesterasi e della memantina nelle demenze: la sospensione della rimborsabilità in Francia è un esempio da seguire?

Un editoriale del BMJ dello scorso 30 dicembre 2019 ha messo in evidenza come vi sia una franca contrapposizione fra la disposizione francese entrata in vigore nell'agosto 2018 di non rimborsare i farmaci inibitori dell'acetilcolinesterasi e la memantina, prescritti nelle demenze, e le indicazioni del NICE pubblicate poche settimane dopo.⁴ Pur essendo trascorso circa un anno e mezzo, la questione appare meritevole di un editoriale a cui peraltro seguono risposte rapide di vario tenore in pochi giorni da parte di medici di varia provenienza e di varie specialità. Vi è chi si rammarica che questo riduca l'accesso agli ambulatori specialistici dei soggetti con disturbi cognitivi, chi interpreta la disposizione francese come una limitazione a considerare caso per caso l'efficacia dei farmaci in questione, chi si esprime a favore della non rimborsabilità perché le risorse non vengano utilizzate in trattamenti farmacologici di limitata efficacia ma piuttosto in assistenza domiciliare, chi afferma che quella della Francia è una decisione coraggiosa e che non vanno invocate ragioni "etiche" se si discute dell'efficacia.

Nei mesi precedenti alla pubblicazione dell'editoriale, il BMJ aveva pubblicato una revisione sullo stato dell'arte rispetto a trattamento e prevenzione dei sintomi cognitivi in corso di malattia di Alzheimer che ha il pregio di considerare i farmaci ma anche gli integratori e lo stile di vita.⁵ Tale revisione riporta inoltre le differenti posizioni assunte dalle linee guida nazionali, internazionali o delle società scientifiche, riassunte nella seguente tabella. Le variazioni riportate non sembrano tanto dipendenti dalla valutazione della minima e transitoria efficacia dei farmaci, quanto da una diversa concezione dell'uso del farmaco in un contesto addirittura "etico" che merita di essere discusso.

3 Di Prolia avevamo parlato nel 2012 per una piccola polemica nata con la rivista il Salvagente <http://www.nograzie.eu/wp-content/documents/Lettera%20il%20salvagente.pdf>

4 Walsh S, King E, Brayne C. France removes state funding for dementia drugs. The first country in Europe to act on concerns over limited effectiveness. BMJ 2019;367:l6930

5 Joe E, Ringman JM. Cognitive symptoms of Alzheimer's disease: clinical management and prevention. BMJ 2019;367:l6217

Paesi	Riferimento	Inibitori dell'acetilcolinesterasi	Memantina
Francia	National Health Insurance	NON RIMBORSATI	NON RIMBORSATA
USA	AGS [^] (Choosing Wisely campaign)	Interrompere se inefficaci dopo 12 settimane	
UK	NICE	Consigliati in malattia di Alzheimer lieve o moderata	Consigliata in combinazione con inib. acetilcolinest. in malattia di Alzheimer moderata o grave
Europa	EFNS [*]	Da considerare alla diagnosi	Come sopra
	ENS [°]		Come sopra
Germania	IQWiG [§]	Consigliati in malattia di Alzheimer lieve o moderata	

[^]American Geriatric Society; ^{*}European Federation of Neurological Societies; [°]European Neurological Society; [§]German Institute for Quality and Efficiency in Healthcare

Dove si colloca l'etica in questa vicenda?

Il miglior interesse per il paziente con demenza è rappresentato dall'assunzione di farmaci di minima e transitoria efficacia sui sintomi cognitivi (i cui effetti indesiderati sono molto probabilmente sottoriportati dato il contesto geriatrico di multimorbidità e politrattamento)? O da una maggior assistenza volta al comfort e a sviluppare un approccio palliativo specie a domicilio?

Questi due modi d'intendere la gestione delle risorse pubbliche sono antagonisti? Si tratta di domande a cui si può variamente rispondere, come dimostrano le risposte rapide giunte in questi giorni all'editoriale del BMJ del 30 dicembre scorso, e come dimostra la stessa conclusione dell'editoriale, alquanto interlocutoria. Si propone un approccio "*watch and wait*" rispetto alla scelta della Francia, a cui viene riconosciuto il merito di essere la prima nazione europea ad aver agito in modo conseguente alla preoccupazione per scarsa efficacia di un trattamento.

Conclusioni

In passato poteva valere, per il vecchio progetto Cronos italiano,⁶ l'affermazione che "*un approccio fondato esclusivamente sulla terapia farmacologica si espone al rischio della gestione della malattia da parte delle aziende farmaceutiche associato all'attribuzione al farmaco di fallimenti terapeutici in contesti che necessitano di ben altri correttivi*".⁷ Attualmente continua a essere richiesta una certa cautela, non tanto rispetto a false speranze sui trattamenti farmacologici (che scompaiono rapidamente dopo qualche mese di utilizzo nei pazienti e nei loro care-giver), quanto rispetto alla confusione fra il livello dell'efficacia dei farmaci e quello della presa in carico di pazienti cronici particolarmente fragili. Se non si hanno risorse di personale e di tempo da dedicare, il farmaco resta un'opzione certamente non guidata da criteri di efficacia.

Mariolina Congedo, neurologo

6 Progetto Cronos. Protocollo di monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico per la malattia di Alzheimer. Ministero della Sanità, 2000

7 Congedo M. Progetto Cronos ed aspetti bioetici. Quando i farmaci non bastano. Bioetica Rivista Interdisciplinare Anno XIV, n.2, 2006, pag 284-288

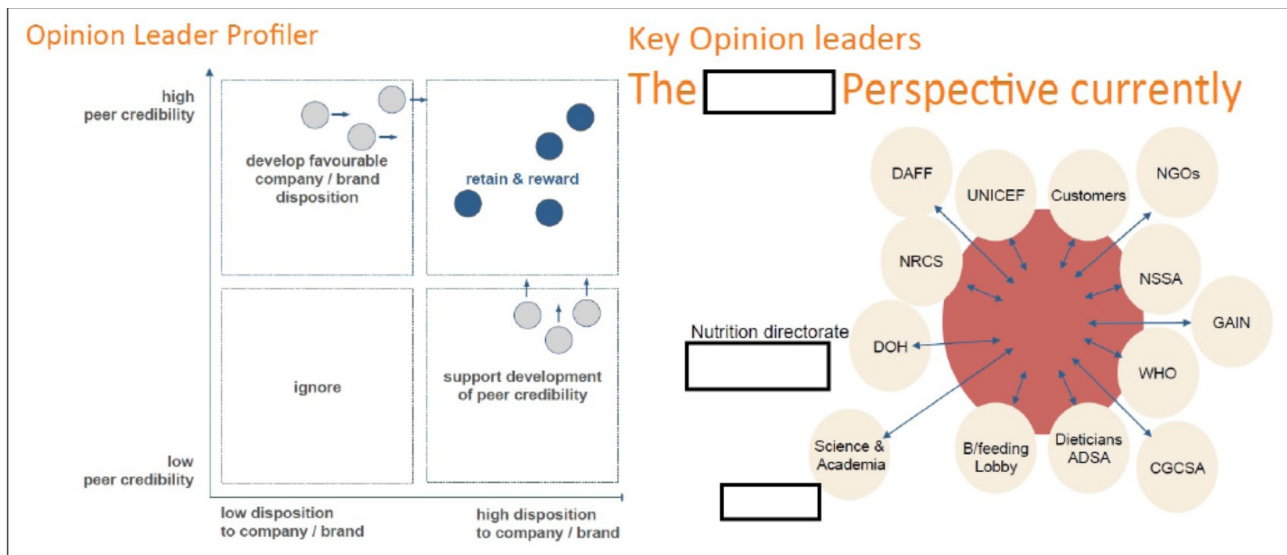
3. Alimentazione infantile in Sudafrica: eliminare i conflitti di interessi (CdI)

Un gruppo di pediatri e ricercatori sudafricani ha appena pubblicato sul South African Medical Journal un richiamo a eliminare i CdI che rendono problematico migliorare lo stato dell'alimentazione infantile, e soprattutto dell'allattamento, nel loro paese.⁸ L'articolo parte da un'analisi della situazione che tiene in considerazione anche i tassi elevati di trasmissione dell'HIV in Sudafrica e la decisione, nel 2000, di fornire gratuitamente latte formulato alle madri sieropositive attraverso i servizi sanitari pubblici. Questa politica è stata annullata solo nel 2011, un anno prima dell'emanazione di una legge che recepisce, oltre 30 anni dopo la sua approvazione da parte dell'Assemblea Mondiale della Salute nel 1981, il Codice Internazionale sulla Commercializzazione dei Sostituti del Latte Materno. La legge mira a "rimuovere la pressione commerciale dal campo dell'alimentazione infantile", a "evitare di creare CdI o incentivi perversi per gli operatori sanitari", e a "garantire che il sostegno finanziario per i professionisti della salute infantile non crei CdI". Con queste premesse, non stupisce che il tasso di allattamento esclusivo a 4-5 mesi si aggiri attorno ad un misero 24%, lontano dall'obiettivo del 50% a 6 mesi entro il 2025. E non stupisce che le vendite di latte formulato siano in aumento: da 1 a 4.2 miliardi di rand tra il 2004 e il 2018 (+33%), con previsioni di 6 miliardi nel 2023. Inutile aggiungere che il costo della formula è inabbordabile per la maggior parte delle famiglie sudafricane: da 375 a 561 rand al mese in un paese dove il 37% delle famiglie ha un reddito al di sotto della soglia di povertà, fissata a 531 rand al mese, e dove una famiglia su tre vive in case senza acqua potabile. Non a caso la diarrea è la prima (17%) causa di morte sotto i 5 anni e il 31% dei bambini che muoiono in ospedale soffrono di denutrizione acuta o grave.

La legge del 2012 sul Codice Internazionale doveva essere pienamente in vigore dopo 36 mesi. Oltre a regolare etichettatura e pubblicità, la legge permette alle ditte di contribuire a un fondo comune per l'organizzazione di eventi scientifici, ma proibisce la sponsorizzazione individuale per oratori e partecipanti, esclude la promozione di specifici prodotti durante i congressi, e non permette l'uso di claims salutistici o nutrizionali. Nonostante queste misure, le ditte continuano a promuovere lattini formulati per "il pianto eccessivo e i gas intestinali", per "il trattamento della diarrea", e per "bambini affamati e insonni". Le nuove formule contenenti "oligosaccaridi del latte umano", ovviamente sintetizzati in laboratorio, sono pubblicizzate come "ispirate alla perfezione della natura". Un simposio/colazione su quest'ultimo prodotto, sponsorizzato da una ditta durante un congresso del luglio 2019, è stato cancellato dopo che alcuni partecipanti hanno fatto notare come fosse proibito per legge.

Ma la *longa manus* dell'industria si estende ben oltre i congressi e tende a coltivare le relazioni con quei leaders che sono ben disposti nei confronti delle ditte e che godono di elevata credibilità presso i colleghi. Nel 2012, una ditta aveva contrattato una società di pubbliche relazioni per elaborare strategie che le permettessero di allargare il suo ambito di influenza nella comunità scientifica. La società aveva fornito alla ditta una mappa utile a profilare gli opinion leaders, trattenendo e premiando quelli ad alta credibilità e ben disposti nei confronti del marchio, e fornendo una lista dei portatori d'interesse con i quali era necessario intessere relazioni (figura; i nomi della ditta e di alcuni individui sono stati nascosti).

8 Lake L, Kroon M, Sanders D, et al. Child health, infant formula funding and South African health professionals: eliminating conflict of interest. S Afr Med J 2019;109:902-6 <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2019.v109i12.14336>



Tutto ciò crea negli operatori sanitari, pediatri *in primis*, dei CdI che, coscientemente o incoscientemente, favoriscono le ditte e il loro marketing. Nella maggior parte dei casi, non si tratta di collusione o di corruzione, ma di situazioni in cui diventa estremamente difficile distinguere tra sottili distorsioni e inappropriata deliberatamente nascosta. Seguendo l'esempio:

- dell'International Society of Social Paediatrics and Child Health, che nel 2014 aveva pubblicato una presa di posizione contro la sponsorizzazione di eventi scientifici e formativi da parte dell'industria;⁹
- del Royal College of Paediatrics and Child Health, che il 13 gennaio 2019 ha annunciato che non accetterà più finanziamenti per le sue attività da parte di produttori di sostituti del latte materno;¹⁰ e
- del British Medical Journal, che il 18 marzo 2019 ha reso pubblica la decisione, assieme alle riviste associate (Gut e Archives of Disease in Childhhod), di non accettare più pubblicità di sostituti del latte materno;¹¹

gli autori dell'articolo sudafricano chiedono che nel loro paese siano adottate misure simili. La South African Paediatric Association, nel corso dell'ultima riunione del suo comitato esecutivo, ha deciso di proporre ai suoi soci lo stop alle sponsorizzazioni. Secondo gli autori dell'articolo si tratta di un primo passo, ma non basta. Essi propongono a tutte le istituzioni e le associazioni che si occupano di alimentazione infantile di prendere posizione e di assumere impegni pubblici per:

1. rifiutare qualsiasi offerta di sponsorizzazione per congressi, ricerca o formazione;
2. dichiarare tutte le attuali fonti di finanziamento per ricerca e formazione in pubblicazioni e presentazioni al pubblico;
3. prendere misure per minimizzare l'impatto degli attuali CdI;
4. educare studenti e operatori sanitari sull'allattamento e gli effetti negativi dei CdI;
5. intensificare gli sforzi per proteggere, promuovere e sostenere l'allattamento;
6. monitorare l'applicazione del Codice Internazionale e della legge sudafricana, e prendere provvedimenti in caso di violazione.

A cura di Adriano Cattaneo

9 International Society for Social Pediatrics and Child Health. ISSOP Declaration: Conflict of Interest and Funding from the Baby Food Industry. 2019. <https://www.issop.org/2019/03/26/issop-declarationconflict-of-interest-and-funding-from-the-baby-food-industry/>

10 <https://www.rcpch.ac.uk/news-events/news/rcpch-statement-relationship-formula-milk-companies>

11 Godlee F, Cook S, Coombes R, El-Omar E, Brown N. Calling time on formula milk adverts. BMJ 2019;364:11200

4. MyPeBS: screening mammografico standard vs personalizzato. Osservazioni critiche derivanti dall'esame del protocollo

La lettera 76 di dicembre 2019 ha riportato (punto 8) la notizia dello studio randomizzato controllato (RCT) multicentrico europeo MyPeBS, che dovrebbe reclutare 80.000 donne fra 40 e 70 anni, volontarie, divise in due gruppi. A un gruppo sarà offerta la possibilità di screening come si è soliti fare in ciascun paese partecipante. All'altro sarà proposto uno screening personalizzato, adattato in base alla valutazione del rischio personale di ciascuna donna. La notizia si accompagnava ad alcune valutazioni critiche da parte del gruppo francese Cancer-Rose. L'esame del protocollo ci induce a formularne altre.

La prima critica sostanziale riguarda la scelta degli obiettivi. Questo imponente investimento di sanità pubblica affronta solo in minima misura un'efficace educazione alla riduzione di un gran numero di fattori di rischio e l'implementazione di fattori di protezione noti (almeno di quelli probabili che siano al tempo stesso utili anche a ridurre i rischi di molte altre patologie): v. *Pillole di buona pratica clinica* n. 150-151/2018 e di educazione sanitaria n. 132/2017. Gli obiettivi di MyPeBS si concentrano sulla *non inferiorità* rispetto allo screening standard (con soglia di "non inferiorità" fissata a un discutibile 25%) nella riduzione di tassi di carcinoma mammario di stadio 2+, ottenuta tramite una (costosa) personalizzazione dello screening. Nella prospettiva della salute della comunità femminile, anche se l'operazione avrà successo, dimostrando anche una *superiorità* nel ridurre gli stadi 2+, il risultato sarebbe comunque molto inferiore a quello potenzialmente ottenibile con una parziale implementazione del gran numero di fattori di rischio e di protezione già noti e modificabili (con benefici per la salute che andrebbero ben al di là della specifica riduzione di ca. mammari avanzati). Certo, nella prospettiva di chi produce costose tecnologie di screening e diagnostiche, di erogatori che le dovranno applicare e di epidemiologi che costruiscono le loro carriere nel valutarle e assecondarle il risultato sarebbe "ricco".

Tornando al primo capoverso, MyPeBS prevede/si limita solo a dare *informazioni*, senza ulteriore supporto per la loro concreta applicazione, su alcuni fattori noti per influenzare il rischio di carcinoma mammario: terapia ormonale sostitutiva in menopausa/contraccezione ormonale, dieta/peso corporeo, attività fisica. Si perderebbe così un'altra importante occasione di fare anche prevenzione primaria, come minimo a partire da un'informazione più completa e incisiva. Certo, una rigorosa randomizzazione farà sì che la distribuzione nei due gruppi di queste variabili sia simile, senza dunque influenzare i risultati. Ma la critica non riguarda la validità interna del RCT, ma la scarsa rilevanza – nella migliore delle ipotesi – rispetto alle priorità di sanità pubblica relative al carcinoma mammario, per non dire rispetto a priorità *generali* di sanità pubblica con ben altro costo-opportunità.

MyPeBS non prevede informazione sul fatto che non ci sono prove di riduzione della mortalità totale con questo screening (e che, se questa ci fosse, sarebbe comunque molto piccola). Ciò fa anzitutto venir meno i requisiti per un consenso informato, che presupporrebbe la comprensione delle implicazioni del fatto che la mortalità totale – ad oggi – non ha prove di essere ridotta. Invece la grande maggioranza della popolazione ha idee mitiche sull'efficacia di questo (e di tanti altri) screening, del tipo che una riduzione di mortalità specifica del 20% è spesso interpretata da troppe/i come riduzione del 20% della mortalità da tutti i tumori, o addirittura come riduzione del 20% della mortalità totale. Infatti, un possibile diffuso equivoco interpretativo è che: "se in due gruppi di donne di pari numerosità e caratteristiche tra quelle che non fanno screening mammografico ne muoiono 100, tra quelle che fanno lo screening ne muoiono 80". In realtà, ammesso che ci sia un beneficio sulla mortalità totale, dopo 13 anni dal primo screening riguarderebbe solo circa 1 donna su 100. Con 25 anni di follow-up, anche quell'eventuale beneficio sarebbe del tutto assente. Anche

con un follow-up prolungato, inoltre, non sarà facile farsi un'idea di eventuali effetti sulla mortalità totale, se questa non fosse neppure rilevata (o non fosse dichiarata nelle pubblicazioni). In effetti il RCT non prevede neppure l'espressa registrazione della mortalità totale nei due bracci, né durante i 4 anni del RCT, né del suo andamento e quantificazione nei 15 anni di follow-up. Addirittura, a pagina 81, il protocollo dichiara espressamente che "NON si considerano eventi le morti non associate a carcinoma mammario"! Non c'è dunque possibilità di un'informazione completa (quanto meno sull'esito di maggior interesse per la maggior parte delle persone, cioè la mortalità totale; né sul NNT e/o sulla stima del tempo di "posponimento" a livello di popolazione degli esiti da evitare, né sul NNH) che consenta di esprimere un reale consenso informato. Riteniamo comunque inaccettabile che la mortalità totale non sia esplicitamente rilevata e pubblicata. E come si possono calcolare i QALY se non si considera la mortalità totale? Farlo sulla base di assunzioni è una forzatura non legittima.

Non si pongono i benefici attesi nel contesto dei benefici ottenibili con altre misure di sanità pubblica, né con altre misure comportamentali/legate a stili di vita, non consentendo di farsi un'idea comparativa dei possibili risultati di una loro applicazione [NB: i benefici attesi da un programma come questo, ammesso che abbia successo, sarebbero comunque poco rilevanti rispetto a programmi di cessazione dal fumo per fumatrici(/fumatori), o programmi di prescrizione di attività fisica (salutare e accettabile)] e di rinforzo della relativa adesione; si potrebbero fare molti altri esempi.

In assenza di maggior efficacia o accettabilità/convenienza, la non inferiorità può avere senso solo per interventi che costano meno, non per quelli che a parità di efficacia e convenienza costano di più. Dunque avrebbe senso solo per il braccio del "basso rischio", dove lo screening ogni 4 anni è giusto che dimostri "di non essere inferiore (in efficacia)" a quello standard odierno ogni due anni. Ma che senso avrebbe la "non inferiorità" per lo screening con aggiunta di ecografia nel "rischio medio con mammelle dense", o per lo screening annuale + ecografia o MRI nel "rischio alto" e rispettivamente "molto alto"? Senza contare i costi aggiuntivi generali per lo screening genetico.

Non è del tutto chiaro come venga calcolata la sovradiagnosi, o quanto meno non sembra corretto che non si spieghi che – mancando un braccio senza screening (anche se "motivi etici" lo potrebbero far escludere) – ogni calcolo di sovradiagnosi è quasi inevitabilmente una sottostima della reale sovradiagnosi, calcolabile solo in assenza di screening.

L'ampia disamina dichiarata della letteratura scientifica non include tra i possibili effetti avversi da screening con strumenti sempre più sensibili la rilevazione di tumori millimetrici, che non si sarebbero manifestati clinicamente o che sarebbero regrediti, come sembrano suggerire indagini su serie autoptiche.³³ L'ultima revisione sistematica con metanalisi mostra una prevalenza particolarmente alta derivante dalla combinazione tra numero medio elevato di sezioni sottoposte al patologo (caratteristica notata dagli autori della metanalisi) con una età (media 39 anni nello studio di Nielsen) in cui la "spinta ormonale" è molto alta (caratteristica scotomizzata da Thomas et al), rispetto a età più avanzate, o a giovani del Ghana o Norvegia in cui il numero di sezioni è molto basso, e si trova "solo" un numero abnorme di carcinomi invasivi, molto più facili da individuare. Va rilevato che lo studio autoptico più recente è del 2010, mentre negli ultimi 10 anni la sensibilità delle tecnologie di screening è molto aumentata (mammografie digitali, tomosintesi; senza contare l'annuncio ministeriale di considerare prioritari investimenti per "rinnovare il parco mammografi" italiano), e le anomalie identificate allo screening sono sottoposte ad accertamenti bioptici con metodi più sensibili e protocolli con campionamenti intensificati: tutte premesse per un aumento delle sovradiagnosi rispetto alle stime già allarmanti della metanalisi di Thomas, secondo cui ~40% dei carcinomi invasivi identificati allo screening e la maggioranza dei carcinomi in situ sarebbero sovradiagnosi. Il fenomeno pare a maggior ragione destinato ad ampliarsi per l'estensione delle fasce di età da screenare oltre i 70 anni e dai 40-45.

Tutti i problemi descritti sono presenti in MyPeBS, che li può accentuare aggiungendo le ecografie ogni 1-2 anni per mammelle dense, e la RM annuale fino ai 60 anni nelle donne a rischio molto alto. In generale, andrebbe aperta una discussione sul fatto che sia desiderabile continuare ad aumentare la sensibilità degli screening in genere, e di questo in particolare. Certo, nessuno penserebbe che un tumore palpabile, di grandi dimensioni o con disseminazione linfonodale possa scomparire senza trattamento. Ma per piccoli tumori non palpabili individuati con screening mammografico il discorso può cambiare: se in un futuro tutti i tumori da 1 mm presenti nelle mammelle femminili fossero identificati, quale potrebbe essere il tasso di sovradiagnosi e di trattamenti non necessari, ma non per questo innocui?

Nel protocollo non è prevista una dichiarazione dei conflitti di interesse dei diversi ricercatori: sarebbe logico che questi siano esplicitati anche prima della conduzione del RCT, non solo dopo, al momento della pubblicazione. Sembra auspicabile un confronto sulle osservazioni sollevate, e che per quanto possibile se ne tenga conto nella formulazione del protocollo di MyPeBS.

Alberto Donzelli e Adriano Cattaneo