

Screening del tumore mammario

Data di inserimento 20/12/2021

Anno 2019

Domanda di ricerca Lo screening per la diagnosi precoce del tumore della mammella è appropriato*?
*La misura dell'appropriatezza comprende l'efficacia, il rapporto rischi/benefici, la selezione della popolazione target e la scelta dell'intervallo di screening.

Riguardo lo screening mammografico sono considerati i seguenti temi:

• **Lo screening organizzato per le donne 40-44 e 45-49 anni va implementato?**

- Per le donne asintomatiche in fascia di età 40-44 anni con un rischio medio di tumore mammario, le linee guida europee suggeriscono di non implementare interventi di screening organizzato (raccomandazione condizionale, evidenza moderata).

- Per le donne asintomatiche in fascia di età 45-49 anni con rischio medio di tumore mammario, le linee guida europee suggeriscono l'implementazione di uno screening mammografico nell'ambito di un programma organizzato di screening (raccomandazione condizionale, evidenza moderata).

Le raccomandazioni derivano dalle evidenze di otto RCT e 4 revisioni di studi osservazionali che forniscono i dati di mortalità da tumore mammario relativi a 348.478 donne di età inferiore a 50 anni. Gli interventi di screening organizzato riducono nel complesso sia la mortalità da tumore mammario sia il rischio di diagnosi di tumori in stadio avanzato (2A+). Stratificando per gruppi di età, i benefici assoluti sono maggiori nella fascia di età 45-49 anni rispetto a 40-44 anni. Un RCT mostra un tasso di sovra-diagnosi compreso tra 12,4% e 22,7%, variabile in base alla prospettiva adottata (della donna o di popolazione), con un rischio maggiore nelle donne più giovani.

In conclusione il bilancio rischi-benefici per iniziare lo screening a 40 anni è a favore del non-screening. Nella fascia di età 45-49 anni, alla luce della maggiore incidenza e mortalità per tumore mammario, il beneficio a favore dell'implementazione di uno screening di popolazione aumenta.

• **Lo screening organizzato per le donne 50-69 anni va implementato?**

Per le donne asintomatiche in fascia di età 50-69 anni con un rischio medio di tumore mammario, le linee guida europee raccomandano di implementare interventi di screening organizzati (forte raccomandazione, evidenza moderata).

Sulla base dei dati derivanti da 249.930 donne in fascia di età 50-60 anni (dati combinati da 6 RCT), l'invito a screening organizzato riduce il rischio sia di mortalità da tumore mammario sia di diagnosi di tumore avanzato (stadio 2A+). Le stime combinate da due RCT mostrano un tasso di sovra-diagnosi rispettivamente del 10,1% (IC 8,6-11,6%) e del 17,3% (IC 14,7%-10,1%).

La costo-efficacia è a favore dell'implementazione di screening organizzato, con valori incrementali di costo variabili in base alle nazioni considerate. In conclusione, si definisce un beneficio netto a favore dello screening nella fascia di età 50-69 anni, con conseguente forte raccomandazione a riguardo, sottolineando al contempo la necessità che tutte le donne invitate a screening ricevano informazioni chiare sul bilancio rischi e benefici per consentire una decisione informata.

• **Lo screening organizzato per le donne 70-74 anni va implementato?**

Per le donne asintomatiche in fascia di età 70-74 anni con un rischio medio di tumore mammario, le linee guida europee suggeriscono interventi di screening organizzati rispetto all'assenza di screening (raccomandazione condizionale, evidenza moderata).

In accordo a due RCT sull'invito a screening in 18.233 donne di 70 anni o più, lo screening organizzato riduce il rischio di mortalità da tumore mammario, il rischio di diagnosi di tumore avanzato (stadio 2A+), e la diagnosi di lesioni di dimensioni superiori a 50 mm. Mancano dati relativi alle sovra-diagnosi in questa fascia di età. In conclusione, le linee guida europee sono in favore dell'implementazione di interventi di screening organizzati per le donne 70-74 anni.

• **Quanto spesso le donne devono effettuare la mammografia di screening?**

- Donne 45-49 anni: per le donne asintomatiche a rischio medio di sviluppare un tumore mammario, le linee guida europee suggeriscono intervalli biennali o triennali rispetto all'intervallo annuale, nel contesto di uno screening organizzato (raccomandazione condizionale).

- Donne 50-69 anni: per le donne asintomatiche a rischio medio di sviluppare un tumore mammario, le linee guida europee si esprimono contro la mammografia annuale (raccomandazione forte), suggerendo un intervallo biennale rispetto a quello triennale (raccomandazione condizionale), nel contesto di uno screening organizzato.

- Donne 70-74 anni: per le donne asintomatiche a rischio medio di sviluppare un tumore mammario, le linee guida europee si esprimono contro la mammografia annuale (raccomandazione forte), suggerendo un intervallo triennale rispetto a quello biennale (raccomandazione condizionale), nel contesto di uno screening organizzato.

Le raccomandazioni derivano da RCT che comparano differenti intervalli di screening, studi osservazionali, confronti indiretti e studi di modellizzazione statistica. I benefici derivanti da intervalli più o meno ravvicinati di screening variano a seconda delle fasce di età. Analogamente, i rischi presentano un medesimo andamento per età. In particolare, lo screening annuale aumenta il rischio di sovra-diagnosi, di risultati falsi positivi e di prelievi biotipici in falsi positivi rispetto agli intervalli di screening più prolungati.

• **Quale test utilizzare per lo screening del tumore mammario?**

Per le donne asintomatiche a rischio medio di sviluppare un tumore mammario, le linee guida europee suggeriscono l'impiego della mammografia digitale come primo test di screening rispetto alla tomosintesi (raccomandazione condizionale).

La raccomandazione deriva dai risultati di 9 studi osservazionali che valutano l'identificazione di lesioni tumorali, tuttavia questi studi non misurano gli esiti in termini di mortalità da tumore mammario, stadio del tumore alla diagnosi o qualità della vita. Lo screening con tomosintesi aumenta l'individuazione di lesioni tumorali rispetto alla mammografia digitale come primo test di screening, senza differenze in incidenza di cancro intervallo, tasso di richiamo, o falsi positivi. Le risorse necessarie per l'implementazione della tomosintesi come test di screening sono considerate moderate, sia per il costo elevato dei macchinari sia in termini di risorse umane richieste. In particolare, uno studio osservazionale stima un aumento del doppio dei tempi di lettura radiologici con la tomosintesi di I livello.

Per le donne asintomatiche a rischio medio di sviluppare un tumore mammario, le linee guida europee suggeriscono lo screening con mammografia digitale rispetto a uno screening simultaneo con mammografia digitale e tomosintesi (raccomandazione condizionale).

La raccomandazione deriva dalle evidenze di un RCT e 10 studi osservazionali. Lo screening combinato (mammografia e tomosintesi) aumenta il tasso di individuazione tumorale, in particolare di lesioni avanzate, rispetto alla mammografia da sola. In quattro studi osservazionali si evidenzia però un aumento dei falsi positivi con lo screening combinato rispetto alla mammografia da sola. Lo screening combinato determina, inoltre, un aumento di due volte della dose di radiazioni rispetto alla mammografia da sola, anche se l'aumento in termini assoluti di tumori radio-indotti risulta limitato. Le risorse necessarie per implementare uno screening combinato di popolazione appaiono elevate, sia in termini di macchinari sia di forza lavoro. In particolare, il tempo di lettura radiologico raddoppierebbe. In sintesi, le linee guida europee concludono che lo screening combinato porterebbe a maggiori svantaggi che vantaggi.

• **Quale test utilizzare per lo screening del tumore mammario nel caso di donne con seno denso?**

Per le donne asintomatiche con seno a elevata densità e risultati negativi della mammografia di screening, nel contesto di un programma di screening organizzato, le linee guida europee suggeriscono di non implementare uno screening personalizzato con l'aggiunta di un'ecografia mammaria automatica (ABUS) rispetto alla mammografia da sola (raccomandazione condizionale).

La raccomandazione deriva da tre studi osservazionali. L'aggiunta di ABUS dopo una mammografia negativa aumenta il numero di lesioni tumorali individuate. Tuttavia, è possibile un'interazione tra fattori di rischio ulteriori oltre alla densità mammaria, per cui gli effetti assoluti o relativi non sembrano paragonabili. Inoltre, non sono disponibili dati rispetto alla mortalità da tumore mammario. Due studi suggeriscono, inoltre, un aumento dei richiami con ABUS, per cui le linee guida si esprimono a favore della non implementazione di uno screening aggiuntivo con ABUS.

Per le donne asintomatiche con seno a elevata densità e risultati negativi della mammografia di screening, nel contesto di un programma di screening organizzato, le linee guida europee suggeriscono di non implementare uno screening personalizzato con l'aggiunta di un'ecografia mammaria tradizionale rispetto alla mammografia da sola, a meno che tale protocollo sia già in atto a livello locale (raccomandazione condizionale).

L'esame ecografico aggiuntivo in donne con seno a elevata densità rispetto alla mammografia da sola consente di aumentare il numero di lesioni tumorali individuate. La mancanza di dati su mortalità e altri esiti non permette di quantificare gli effetti positivi. Inoltre, alla luce delle rilevanti risorse economiche necessarie per l'implementazione di un simile programma di screening le linee guida europee si pronunciano contro una simile implementazione a livello di popolazione.

Per le donne asintomatiche con seno a elevata densità e risultati negativi della mammografia di screening, nel contesto di un programma di screening organizzato, le linee guida europee suggeriscono di non implementare uno screening personalizzato con aggiunta di risonanza magnetica mammaria rispetto alla mammografia da sola (raccomandazione condizionale).

La raccomandazione si basa sui risultati di cinque studi osservazionali che mostrano come l'aggiunta della risonanza magnetica per le donne con elevata densità mammaria si associ ad un marcato aumento dell'individuazione di lesioni tumorali rispetto alla mammografia da sola, aumentando significativamente però il rischio di sovra-diagnosi, senza evidenze riguardo alla mortalità da tumore mammario o altri esiti di salute. Le linee guida europee concludono che l'aggiunta di risonanza magnetica allo screening per tutte le donne con seno denso si traduca in un bilancio rischio beneficio negativo, e alla luce anche dei costi superiori, si pronunciano contro questo test aggiuntivo.

• **Quale test utilizzare per la diagnosi in donne a rischio medio di tumore della mammella in caso di richiamo per lesioni sospette alla mammografia di screening?**

Le linee guida europee suggeriscono l'impiego della tomosintesi rispetto alla mammografia diagnostica in caso di donne a rischio medio di tumore della mammella richiamate per lesioni sospette alla mammografia di screening (raccomandazione condizionale).

La raccomandazione deriva da 10 studi che valutano l'accuratezza della tomosintesi rispetto alla mammografia diagnostica in caso di richiamo ad ulteriori accertamenti per lesioni sospette alla mammografia di screening. Tali studi evidenziano l'incremento in termini di veri positivi e veri negativi e la riduzione di falsi negativi e falsi positivi a favore della tomosintesi. Solo uno degli studi considerati valuta la dose di radiazioni, stimando un aumento degli effetti collaterali trascurabili in caso di tomosintesi. Le linee guida europee concludono quindi a favore di un beneficio netto della tomosintesi in caso di accertamenti per richiamo da lesioni sospette alla mammografia di screening, nonostante l'aumento di costi.

Caveat	Si tratta delle linee guida europee per lo screening mammografico, aggiornate al 2018. La “European Commission Initiative for Breast Cancer Screening and Diagnosis guidelines” è coordinata dal Joint Research Center della Commissione Europea. Le linee guida derivano dal parere di un panel di 28 esperti multidisciplinari, e sono definite secondo la metodologia GRADE. I destinatari delle linee guida sono: popolazione generale, operatori sanitari e autorità sanitarie. Si ritiene che i programmi di screening forniscano continue e concrete evidenze del bilancio rischi-benefici.
Contesto	Nell'Unione europea, il cancro al seno è il tumore più comune nonché la principale causa di morte per cancro nelle donne. Si stima, infatti, che circa 1 donna su 10 sia destinata a ricevere una diagnosi di cancro al seno nel corso della propria vita; si tratta soprattutto di donne nella fascia di età 45-69 anni, ma lesioni tumorali possono insorgere anche in donne più giovani. Circa una donna su quattro con diagnosi di tumore mammario morirà a causa di questo, ma le donne i cui tumori sono rilevati durante lo screening hanno un minor rischio di morte per tumore. Infatti, se il cancro al seno viene rilevato in una fase iniziale, può essere trattato prima che si diffonda. Inoltre, la sopravvivenza mostra un trend in continuo aumento in virtù del continuo perfezionamento delle conoscenze diagnostiche e dei trattamenti.
In evidenza	Le linee guida europee, aggiornate al 2018, pongono le seguenti raccomandazioni per lo screening mammografico: <ul style="list-style-type: none"> • Si raccomanda di non iniziare lo screening mammografico prima dei 44 anni di età (in caso di donne asintomatiche, a rischio medio di tumore); • Per le donne asintomatiche in fascia di età 45-49 anni con rischio medio di tumore mammario, si suggerisce l'implementazione di uno screening mammografico nell'ambito di un programma organizzato. Per quanto riguarda l'intervallo di invito, si suggeriscono intervalli biennali o triennali rispetto all'intervallo annuale. • Per le donne asintomatiche in fascia di età 50-69 anni con un rischio medio di tumore mammario, si raccomanda di implementare interventi di screening organizzati con intervalli di invito biennale. • Per le donne asintomatiche in fascia di età 70-74 anni con un rischio medio di tumore mammario, si suggeriscono interventi di screening organizzati. In tale fascia di età, le linee guida europee si esprimono contro la mammografia annuale (raccomandazione forte), suggerendo un intervallo triennale rispetto a quello biennale (raccomandazione condizionale).
Implicazioni per la pratica	I dati sul rapporto rischio benefico sono ben descritti e ne derivano raccomandazioni chiare per la pratica clinica.
Giudizio di qualità revisione	Alto
Altri riferimenti	Schünemann HJ, Lerda D, Quinn C, Follmann M, Alonso-Coello P, Rossi PG, Lebeau A, Nyström L, Broeders M, Ioannidou-Mouzaka L, Duffy SW, Borisch B, Fitzpatrick P, Hofvind S, Castells X, Giordano L, Canelo-Aybar C, Warman S, Mansel R, Sardanelli F, Parmelli E, Gräwingholt A, Saz-Parkinson Z; European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC) Contributor Group. Breast Cancer Screening and Diagnosis: A Synopsis of the European Breast Guidelines . Ann Intern Med. 2020 Jan 7;172(1):46-56. doi: 10.7326/M19-2125. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31766052.
Parole chiave	- screening - patologie oncologiche -
Aree di intervento	- screening -
Setting	- comunitario - sanitario -
Outcome	<ul style="list-style-type: none"> • Riduzione della mortalità da tumore mammario • Tasso di riduzione della mortalità da tumore mammario per fascia di età e per intervallo di screening • Tasso cumulativo di falsi positivi in età da screening • Rischio di sovra-diagnosi • Rischio di tumori mammari radio-indotti espresso come eccesso di rischio relativo • Proporzioni di tumori mammari in stadio avanzato (2+) alla diagnosi
Sintesi e traduzione	Sintesi e traduzione a cura di Elisa Camussi e Francesca Di Stefano SSD Epidemiologia e screening (CPO Piemonte) - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino