

Gli effetti dell'esame clinico del seno sull'incidenza del cancro della mammella e sulla mortalità dopo venti anni: un trial prospettico a cluster e randomizzato a Mumbai

Mittra I, Mishra GA, Dikshit RP et al

Effect of screening by clinical breast examination on breast cancer incidence and mortality after 20 years: prospective, cluster randomised controlled trial in Mumbai

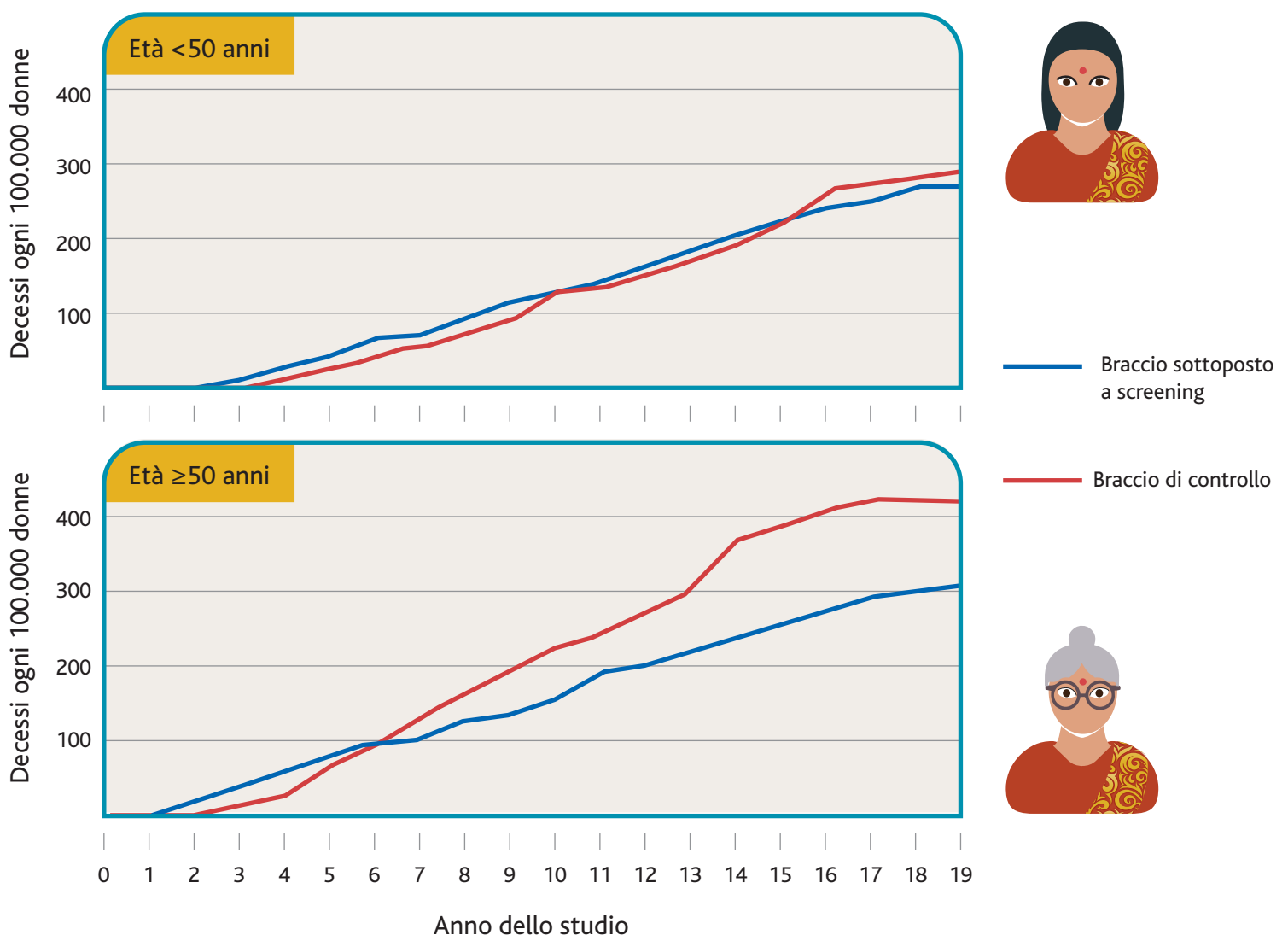
BMJ 2021; 372: n256

INTRODUZIONE

L'incidenza del cancro al seno è in aumento in tutti i paesi del mondo, ma in particolare in quelli a basso e medio reddito. A Mumbai, in India, ad esempio, l'incidenza di questa tipologia di cancro è cresciuta di quasi il 40% tra il 1992 e il 2016 e il cancro al seno è la principale causa di morte per cancro nelle donne. Inoltre, nei paesi a medio e basso reddito la diagnosi avviene frequentemente quando il tumore è in stadio ormai avanzato. Sebbene nei paesi sviluppati la mammografia sia lo strumento di screening consoli-

dato, per l'India e per gli altri paesi a reddito medio e basso non è chiara la modalità di screening più appropriata. L'autoesame del seno potrebbe non essere utile come strategia generale, soprattutto perché non è possibile garantire che le donne lo eseguano correttamente. La mammografia potrebbe non essere l'approccio più appropriato sia per il costo, sia per la sua complessità, sia perché la maggior parte delle donne, in tali paesi, ha meno di 50 anni e la mammografia sembra uno strumento diagnostico meno efficace per le donne in quella fascia di età. Un metodo di screening alter-

MORTALITÀ CUMULATIVA PER CANCRO AL SENO DURATE I 20 ANNI DELLO STUDIO



nativo a queste procedure è l'esame clinico del seno (CBE), che è già stato utilizzato in importanti studi randomizzati. All'inizio degli anni Ottanta è stato avviato il Canadian National Breast Screening Study: le donne con età compresa tra i 50 e i 59 anni sono state assegnate in modo casuale a due gruppi: uno ha ricevuto il CBE annuale più mammografia e l'altro solo il CBE, per determinare se la mammografia fornisse un vantaggio aggiuntivo in termini di riduzione della mortalità, oltre a quello fornito dall'esame clinico. I dati, dopo 25 anni di follow-up sono rimasti invariati. L'obiettivo del lavoro di Mittra e colleghi è valutare se la CBE, in associazione a cicli informativi sulla patologia, è in grado di ridurre la mortalità per tumore al seno, rispetto all'alternativa rappresentata dall'assenza di qualsiasi screening.

METODI

Nel presente studio è stata realizzata una randomizzazione creando cluster indipendenti, numerati da 1 a 20, e assegnati in modo casuale a gruppi di screening o di controllo mediante sorteggio. Con questa procedura, 10 cluster sono stati assegnati come screening e 10 come controllo. A Mumbai sono state reclutate 151.538 donne di età compresa tra 35 e 64 anni. Le donne nel braccio di screening ($n = 75.360$) hanno ricevuto quattro cicli di CBE condotti da operatori sanitari, associati a cicli informativi sulla consapevolezza del cancro, seguiti da cinque cicli di sorveglianza attiva tramite visite domiciliari ogni due anni. Le donne nel braccio di controllo ($n = 76.178$) hanno ricevuto informazioni sul cancro al seno, seguite da otto cicli di sorveglianza attiva ogni due anni. Il reclutamento è iniziato nel maggio 1998 ed è stato completato nell'aprile 2002. Quattro cicli di CBE si sono conclusi nel dicembre 2007 e il follow-up è continuato fino a maggio 2018. L'analisi è iniziata a marzo 2019. Le pazienti non sono state coinvolte nella definizione della domanda di ricerca e degli outcome, nel disegno dello studio o nella interpretazione dei dati, ma i leader delle comunità locali sono stati interpellati sia durante il reclutamento delle partecipanti che durante l'implementazione dello studio.

RISULTATI

L'aderenza media allo screening dopo quattro turni è stata del 67,07% e l'adesione media all'invio in ospedale per la conferma della diagnosi è stata del 76,21%. Nel complesso, il 94,82% ($n = 71.456$) delle partecipanti è stata sottoposta a screening almeno una volta. L'età media alla diagnosi di cancro al seno nelle donne nel braccio di screening è 55,18 vs 56,50 nel braccio di controllo, a indicare che lo screening ha anticipato la diagnosi di cancro al seno di 16 mesi ($p = 0,01$). Al momento del reclutamento, oltre il 70% delle donne in entrambi i bracci aveva meno di 50 anni, mentre al momento della diagnosi di cancro, questa proporzione risulta invertita con quasi il 75% delle donne di età ≥ 50 anni. Ciò implica che

il cancro al seno è stato diagnosticato prevalentemente nelle donne anziane o nelle donne più giovani, dopo che hanno raggiunto i 50 anni. Questa scoperta ha costituito la base per analizzare i successivi dati utilizzando l'età di 50 anni come cutoff, sebbene questa soglia non fosse stata indicata nel protocollo. Il CBE biennale ha portato a una significativa riduzione della stadiazione in tutte le donne ($p = 0,001$), così come nelle donne di età inferiore a 50 anni ($p = 0,005$) e in quelle di età pari o superiore a 50 anni ($p = 0,05$). Al termine del periodo di screening, sono state individuate 198 donne con cancro nel braccio dello screening e 151 nel braccio di controllo, il che si è tradotto in un tasso di incidenza grezzo di 60,57 e 45,30 per 100.000 donne/anno, sebbene, come prevedibile, sia stata osservata una maggiore incidenza di cancro al seno nel gruppo di screening rispetto al gruppo di controllo fino all'anno di studio 10 (cioè fino alla fine del round di screening 4). Tale differenza si è ridotta gradualmente dall'anno di studio 12 in poi (inizio del round di sorveglianza 1) e scompare completamente dall'anno di studio 18. In relazione alla mortalità per cancro al seno, sono stati registrati 213 decessi nel braccio di screening e 251 decessi nel braccio di controllo.

Nel complesso, è stata osservata una riduzione non significativa della mortalità del 15% quando sono state prese in considerazione donne di tutte le età. Tra le donne di età inferiore ai 50 anni, 149 decessi per cancro al seno sono stati registrati nel braccio di screening e 158 decessi nel braccio di controllo. Tra le donne di età pari o superiore a 50 anni, 64 decessi per cancro al seno sono stati registrati nel braccio di screening e 93 decessi nel braccio di controllo. Quando i dati sulla mortalità sono stati analizzati sulla base della partecipazione al numero di round di screening CBE, gli autori hanno rilevato che anche le donne di età inferiore ai 50 anni che hanno partecipato a tutti e quattro i round di screening ne hanno beneficiato in modo significativo in termini di riduzione della mortalità. Infine, per quanto concerne la mortalità per tutte le cause, è stata rilevata una riduzione del 5% nel braccio di screening rispetto al braccio di controllo, anche se non statisticamente significativa.

CONCLUSIONI

In questo studio ventennale, l'esame clinico del seno, condotto ogni due anni da operatrici sanitarie a Mumbai, ha ridotto significativamente la mortalità per malattia di quasi il 30% nelle donne di età pari o superiore a 50 anni. Non è invece stata rilevata alcuna riduzione significativa della mortalità nelle donne di età inferiore ai 50 anni. Secondo Indraneel Mittra e colleghi, dunque, il CBE dovrebbe essere preso in considerazione per lo screening del tumore nei paesi a basso e medio reddito.

Alessandra Lo Scalzo

Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali