

# STUDIO DI FATTIBILITA' DELLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI CANCRO DELLA MAMMELLA AL PRIMO ACCESSO IN SCREENING PER LE DONNE DI ETA' COMPRESA TRA 40-44 E 45-49 ANNI

## PREMESSE E RAZIONALE

Il rischio di sviluppare cancro alla mammella è un tratto poligenico complesso sul quale gravano diversi fattori<sup>1</sup>, sia modificabili che non.

Tra i fattori NON modificabili abbiamo:

- Sesso femminile
- Età avanzata
- Storia familiare di cancro ovarico o mammario (se un parente di 1°, il rischio è maggiore di 1,75 volte; se due parenti di 1°, è maggiore di ben 2,5 volte)
- Mutazioni genetiche (con un aumento di rischio fino al 60-80%)
- Etnia
- Gravidanze e allattamento al seno
- Durata dell'età fertile e età alla menopausa (aumento di rischio di un 3% anno)
- Densità di tessuto mammario
- Precedenti displasie o neoplasie mammarie (iperplasia duttale/lobulare atipica – LIN)
- Precedente terapia radiante (specialmente se prima dei 30 anni d'età)

Tra i fattori MODIFICABILI invece ricordiamo:

- Terapia ormonale sostitutiva
- Attività fisica (aumento di rischio fino al 25%)
- Sovrappeso/obesità/sindrome metabolica
- Alcol (da un aumento del 9% per assunzioni di 10g/die fino a un aumento del 46% per assunzioni di 40g/die)
- Fumo
- Cibi processati (soprattutto se alto contenuto di grassi animali e basso consumo di fibre)
- Insufficiente apporto vitaminico
- Eccessiva esposizione a luci artificiali
- Esposizione a prodotti chimici
- Alcuni farmaci

---

<sup>1</sup> Łukasiewicz, S et al. "Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review." *Cancers* vol. 13,17 4287. 25 Aug. 2021, doi:10.3390/cancers13174287

Si ipotizza che uno screening personalizzato su alcuni di questi fattori possa essere più efficace. Alcuni studi in corso hanno esplorato alcune strategie di personalizzazione: il Risk Based Breast Screening Study (RIBBS) il valuta la densità volumetrica della mammella determinata dalla componente fibrogliandolare, che è sia fattore di rischio che fattore mascherante per il tumore al seno, stratificando il livello di rischio con l'utilizzo del test di Tyrer Cuzick<sup>2</sup>; un altro esempio è il My Personal Breast Screening (MyPeBS), studio stratificato su 4 livelli di rischio individuale calcolati in base a parametri come la condizione ormonale, la storia riproduttiva, precedenti biopsie al seno, densità mammografica, fattori genetici, e con l'obiettivo conseguente di aumentare o diminuire la frequenza delle mammografie<sup>3</sup>.

In termini di inclusione di alcuni elementi di rischio nel percorso di routine dello screening mammografico è di particolare rilevanza l'esperienza dell'Emilia-Romagna: in tale regione infatti alle donne invitate allo screening è attivamente proposta la compilazione di un questionario finalizzato a identificare individui o famiglie ad alto rischio ereditario. I soggetti risultati potenzialmente a rischio sono i invitati a counseling oncogenetico in strutture Spoke e successivamente Hub, e infine agli idonei è offerto test genetico per l'identificazione di mutazioni a carico di BRCA1/2. I dati raccolti da gennaio 2012 a dicembre 2016, seppur confermando l'efficacia di un modello multi-step e multiprofessionale per la sensibilizzazione, evidenziano come criticità la scarsa adesione (25,2%) al secondo livello di valutazione presso i centri Spoke, con un'ulteriore perdita del 40% di engagement al passaggio ai centri Hub. Un conferimento diretto a centri Hub, evitando un iter multi-step, potrebbe pertanto portare a un importante risparmio di tempo e costi. Fondamentale è stato il coinvolgimento di MMG e Specialisti per il reclutamento di giovani donne potenzialmente a rischio che altrimenti sarebbero rimaste escluse, in quanto lo screening inizia a 45 anni. Su una platea di più di 660'040 donne testate, 544 sono risultate portatrici di mutazioni BRCA1/2<sup>4</sup>.

## CONTESTO NORMATIVO E RAZIONALE

Le nuove Raccomandazioni del Consiglio dell'Unione Europea<sup>5</sup> sui programmi di screening oncologici richiedono agli Stati Membri l'implementazione di programmi di screening basati sul rischio; tuttavia, il protocollo attuale dello screening mammografico in Regione Lombardia, in analogia da quanto previsto a livello nazionale<sup>6</sup>, si basa esclusivamente sulle fasce di età e non prevede al momento una

---

<sup>2</sup> Brentnall, AR et al. "Long-term Accuracy of Breast Cancer Risk Assessment Combining Classic Risk Factors and Breast Density." *JAMA oncology* vol. 4,9 (2018): e180174. doi:10.1001/jamaoncol.2018.0174

<sup>3</sup> <https://www.mypebs.eu/it/il-progetto/>

<sup>4</sup> Cortesi, L et al. "A regional population-based hereditary breast cancer screening tool in Italy: First 5-year results." *Cancer medicine* vol. 9,7 (2020): 2579-2589. doi:10.1002/cam4.2824

<sup>5</sup> Council Recommendation of 9 December 2022 on strengthening prevention through early detection: A new EU approach on cancer screening replacing Council Recommendation 2003/878/EC 2022/C 473/01. Disponibile all'indirizzo: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32022H1213\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32022H1213(01))

<sup>6</sup> Deandrea S, Mantellini P, Rossi PG, Vecchio R, Capobussi M, Rosselli Del Turco M, Pietribiasi F, Bucchi L, Senore C, Sardanelli F, Battisti F, Giordano L, Paci E, Parmelli E, Saguatti G, Zappa M; Italian mammography screening, diagnosis guidelines Technical/Scientific Committee, Panel, Reviewers. Italian guidelines for age range and test interval in breast cancer screening programmes: GRADE-ADOLOPMENT of the European guidelines. *Radiol Med.* 2024 Oct 26. doi: 10.1007/s11547-024-01900-0. Epub ahead of print. PMID: 39460891.

personalizzazione in base al rischio. Oltre a quanto previsto dalle Linee Guida Europee ECIBC<sup>7</sup>, non sono offerti a livello europeo protocolli standardizzati di valutazione del rischio (es. questionario) e i relativi percorsi operativi, quindi questa rimane un'area in cui la responsabilità di definizione del percorso rimane all'interno dei singoli Paesi. Ad oggi in Italia non esiste una linea di indirizzo in merito.

Il Piano Nazionale di Prevenzione 2020-2025, e in particolare il Macro Obiettivo 5.1 "Malattie croniche non trasmissibili", pone l'accento sullo screening mammografico quale comprovata strategia protettiva per mortalità e morbilità oncologica. Individua inoltre tra gli Obiettivi strategici (numero 1.22) l'*"Identificare precocemente i soggetti a rischio eredo familiare per tumore della mammella"*. Delega infine l'attuazione e implementazione degli obiettivi delineati ai Piani Regionali di Prevenzione. In tale cornice normativa nazionale, il Piano Regionale di Prevenzione 2021-2025 di Regione Lombardia, enuncia nel PL14 *"Screening oncologici"* come Obiettivo Strategico MO1-22 l'*"Identificare precocemente i soggetti a rischio eredo familiare per tumore della mammella"* e come Linea Strategica di Intervento MO1LSq l'*"Implementazione di percorsi diagnostico terapeutici, integrati con i programmi di screening in essere, per donne ad alto rischio di cancro alla mammella per mutazioni genetiche di BRCA1 e BRCA2"*.

Per quanto riguarda lo screening delle donne under 50, le raccomandazioni in Sistema Nazionale Linee Guida indicano l'opportunità di coinvolgere questa fascia di età con un intervallo di screening che può essere annuale o biennale. Ad oggi l'estensione degli inviti per la fascia di età 45-49 anni è pari al 100% con intervallo di screening annuale, mentre le donne in fascia 50-74 anni vengono screenate ogni due anni.

## **QUESITI DI RICERCA**

Il Piano Nazionale di Prevenzione dà indicazione ad identificare in screening le donne ad alto rischio familiare, ma non riporta quali siano i criteri da utilizzare e non sono disponibili linee guida nazionali sul successivo work up diagnostico ed eventuale protocollo di sorveglianza. Inoltre, sebbene lo screening nelle donne under 50 sia completamente attivo nella nostra Regione e in linea con le raccomandazioni nazionali/europee, il protocollo annuale non tiene conto dei fattori di rischio individuali della donna, sottoponendo quindi alcune donne ad una frequenza di screening troppo elevata, e non tiene conto delle raccomandazioni nazionali sulla densità mammaria che darebbero indicazione su condizione all'utilizzo della tomosintesi<sup>8</sup>. Si ritiene quindi che la richiesta del Piano Nazionale di Prevenzione non sia applicabile senza prima identificare il miglior protocollo di valutazione e gestione a livello regionale in base alle evidenze scientifiche e che implichi una modifica in toto del protocollo di screening regionale in funzione delle altre raccomandazioni nazionali sulla densità e delle istanze di personalizzazione dello screening.

---

<sup>7</sup> <https://cancer-screening-and-care.jrc.ec.europa.eu/en/ecibc/european-breast-cancer-guidelines?topic=61&usertype=60&updatef2=0>

<sup>8</sup> [https://www.gisma.it/wp-content/uploads/2024/10/LG-507\\_Screening-e-diagnosi-tumore-mammella\\_parte-3.pdf](https://www.gisma.it/wp-content/uploads/2024/10/LG-507_Screening-e-diagnosi-tumore-mammella_parte-3.pdf)

Una consensus conference informata dalle evidenze può fornire le indicazioni necessarie all'implementazione del percorso.

## **PROPOSTA DI STUDIO DI VALUTAZIONE DELLA FATTIBILITA' (CONSENSUS CONFERENCE)**

Il progetto si pone l'obiettivo dell'identificazione di un percorso di valutazione del rischio di cancro della mammella al primo accesso in screening attraverso una conferenza di consenso con gli esperti regionali e nazionali

### **Sede**

La consensus conference sarà organizzata da ATS Pavia in sede regionale o di ATS

### **Obiettivi**

La consensus conference avrà lo scopo di:

- individuare il questionario di valutazione del rischio da sottoporre al primo accesso in screening sulla base di elementi di fattibilità e sostenibilità organizzativa;
- esplicitare il ruolo della densità mammaria nella valutazione del rischio ed eventualmente proporre un modello di rischio che includa anche il dato di densità
- sviluppare un percorso di screening differenziato sulla base degli esiti del questionario al baseline;
- proporre un modello di monitoraggio e valutazione del percorso.

### **Metodi**

I soggetti da includere nelle consensus conference saranno individuati da Regione Lombardia per il tramite di ATS e dovranno coprire come minimo le seguenti aree di competenza: epidemiologo, organizzatore dei programmi di screening, radiologo, fisico, tecnico sanitario di radiologia medica, genetista, oncologo, economista. Il numero di soggetti coinvolti non dovrà essere superiore a 20. Si prevede il coinvolgimento di opinion leader anche provenienti da altre regioni italiane.

Gli esperti coinvolti riceveranno un briefing delle evidenze scientifiche predisposto da un team di revisori ad hoc e saranno ingaggiati da un moderatore i diversi round di discussione per arrivare alla definizione finale del percorso e degli output del progetto.

### **Risultati del progetto**

Si prevede che al termine dello studio siano disponibile due documenti:

- procedura di valutazione del rischio al primo ingresso in screening
- protocollo di screening differenziato per rischio

che verranno sottoposti per validazione al Coordinamento Regionale Screening – Mammella al fine della predisposizione di una DGR di riordino del percorso di screening. La DGR di riordino guiderà anche la

strutturazione del Nuovo Gestionale Unico Screening Oncologici<sup>9</sup> affinché il percorso personalizzato sul rischio diventi il percorso operativo standard per le donne lombarde. Il protocollo elaborato dalla consensus conference sarà anche reso disponibile al livello nazionale (Osservatorio Nazionale Screening) come riferimento per un'eventuale raccomandazione nazionale.

## Tempistica

Lo studio avrà una durata di 6 mesi secondo il seguente cronoprogramma.

**Tabella 1.** Cronoprogramma del progetto

ATTIVITA'		TEMPO (mesi)											
Ordin e	Descrizione	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
1	Selezione della sede	X											
2	Selezione degli esperti		X										
3	Revisione della letteratura e preparazione briefing			X	X								
4	Consensus conference					X							
5	Redazione documento finale						X	X					
6	Diffusione alla comunità scientifica								X	X	X	X	X

## Costi

Il budget allocato da Regione Lombardia per il progetto è pari a 15.000 EUR, così suddivisi:

- Costi organizzativi (sede, viaggi e pernottamenti esperti): fino a 7.000 EUR
- Consulenza metodologica: fino a 7.000 EUR
- Varie ed eventuali: fino a 1.000 EUR

## PARTECIPANTI AL PROGETTO

### Agenzia di Tutela della Salute (ATS)

L'ATS di Pavia (Unità Operativa a valenza regionale Screening oncologici), destinataria del contributo di Regione Lombardia ed ente sottoscrittore della convenzione, si occuperà:

- della selezione degli esperti in concerto con Regione Lombardia;
- della contrattualizzazione dei fornitori per la parte organizzativa e metodologica;
- della sottomissione dei documenti finali al Coordinamento Regionale Screening Oncologici

<sup>9</sup> Protocollo G1.2024.0047760 del 19/12/2024