



Regione del Veneto
Istituto Oncologico Veneto
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



UOSD Radiologia Senologica

Dott. ssa Francesca Caumo

Progetto pilota per lo screening delle giovani donne: protocolli personalizzati dopo stratificazione del rischio

Gruppo di monitoraggio del Progetto :

Pierfranco Conte, Simone Tasso, Manuel Zorzi, Valentina Guarneri, Antonella Rastelli, Marco Montagna, Stefania Zovato, Stefania Montemezzi, Gisella Gennaro, Francesca Caumo (coordinatore),

Premessa

I programmi di screening della Regione Veneto prevedono, come da impostazione originaria dello screening, l'invito delle donne nella fascia di età 50-69 anni, l'esecuzione della mammografia e la lettura delle immagini da parte di due radiologi indipendenti (doppio cieco), e il richiamo in caso di sospetto per approfondimento di secondo livello. La selezione della popolazione avviene considerando l'età come unico fattore di rischio.

Nella comunità scientifica è in corso un ampio dibattito sulla efficacia dello screening in termini di costo/beneficio nelle diverse fasce di età della popolazione, ed in particolare nella fascia di età più giovani, cui conseguono linee guida non sempre concordanti. Nella donna giovane, l'utilizzo della mammografia come unico test diagnostico presenta dei limiti, principalmente legati alla maggiore densità radiologica della mammella che costituisce, sia un fattore di rischio (di sviluppo di tumore nel corso della vita) che un fattore di mascheramento [1-2]. La difficoltà di riconoscere una lesione nella mammella densa e lo status ormonale attivo della donna, può comportare un ritardo diagnostico, con identificazione di tumori grandi a prognosi peggiore. L'utilizzo del test mammografico, conoscendo già i suoi limiti, pone, in questa fascia d'età anche il problema del rischio derivante dall'impiego di radiazioni ionizzanti. Tuttavia, tutti gli studi pubblicati che cercano di stimare i rischi (in termini di cancro indotti dalle radiazioni) rispetto ai benefici dello screening (cancro diagnosticati) provano come i benefici siano nettamente superiori ai rischi, anche se lo screening parte dai 40 anni con mammografia annuale [3-4].

Nonostante la complessità di identificazione del test più idoneo per lo screening nelle donne giovani, esiste un movimento a livello globale per l'estensione della fascia d'età di screening, che tenga conto di altri fattori di rischio (oltre alla età), fattori che, in alcuni casi, possono essere dominanti rispetto all'età stessa. Si parla pertanto di personalizzazione dello screening, ovvero della definizione di un





Regione del Veneto
Istituto Oncologico Veneto
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



protocollo di sorveglianza che non sia uguale per tutte le donne, ma “ritagliato su misura” (tailored) in base al profilo di rischio [5-6].

Rischio di tumore della mammella

E' opportuno ricordare che il termine “rischio” può riferirsi a campi di applicazione diversi e pertanto è sempre necessario definire l'ambito per attribuire al rischio il corretto significato. In questo Progetto, il rischio a cui ci si riferisce è quello di sviluppare un tumore della mammella nel corso della vita, al netto di rischi maggiori, quali quelli legati ad una mutazione genetica. In letteratura infatti, l'espressione “donne ad alto rischio” (di tumore della mammella) sottintende spesso le donne per le quali è stata dimostrata la presenza di una mutazione genetica di tipo BRCA1 o BRCA2 tramite un test genetico, o per le quali il test genetico non ha dato esito positivo ma ha stimato una probabilità di mutazione elevata. Il numero assoluto di donne appartenenti a questa categoria è piccolo, ma la probabilità di sviluppare un tumore della mammella è elevata (50-80%). Queste donne, normalmente identificate da un team multidisciplinare con competenze onco-genetiche, a partire da persone affette da cancro (la donna stessa e/o suoi familiari) corrispondono ai Profili 3 e 4 dell'Allegato A del Decreto della Giunta Regionale 125 (10 Nov 2017), e vengono monitorate con un controllo annuale che include la mammografia, l'ecografia e la risonanza magnetica [7]. Il Progetto, pur non rivolgendosi a questa fascia di popolazione, permetterà di intercettare le famiglie ad alto rischio partendo da persone sane, e di indirizzarle al percorso a loro dedicato.

Il Progetto sarà invece focalizzato sulla più ampia fascia di popolazione che, pur non presentando rischi genetici, ha una probabilità di sviluppare un cancro della mammella nel corso della vita superiore a quello della popolazione generale (Profili 1 e 2 dell'Allegato A del Decreto della Giunta Regionale 125; la popolazione generale è identificata dal Profilo 0) [7]. Esistono dei modelli che permettono di stimare in modo quantitativo il rischio di tumore della mammella negli anni successivi al momento di valutazione del rischio, tenendo conto di diversi fattori (età, familiarità per tumore della mammella e dell'ovaio, gravidanze, patologie benigne o iperplasia atipica della mammella, uso di terapia ormonale sostitutiva, altezza-peso (BMI), età alla menopausa, menarca, parità, età primo figlio, valutazione quantitativa densità mammella) [8-9]. La valutazione del rischio così concepita costituisce il cardine del Progetto.

Obiettivo del Progetto

VERIFICARE L'EFFICACIA DIAGNOSTICA E LA SOSTENIBILITA' ORGANIZZATIVA ED ECONOMICA DI UN MODELLO DI SCREENING PERSONALIZZATO PER LE DONNE NELLA FASCIA D'ETA' 45-49 ANNI.

Il Progetto prevede l'adozione di un protocollo di imaging, differenziato in base al rischio di sviluppare un tumore della mammella calcolato considerando vari fattori, e alla densità radiologica della mammella. La stratificazione del rischio permetterà di categorizzare le donne secondo i profili previsti dall'Allegato A del Decreto della Giunta Regionale 125 (10 Nov 2017), già descritti nella sezione precedente [7].





Regione del Veneto
Istituto Oncologico Veneto
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



Il Progetto sarà indirizzato alle donne giovani (45-46 anni), per le quali non è ancora previsto un programma di diagnosi precoce organizzato, ma che possano beneficiare, secondo la legge Veronesi, di una mammografia biennale gratuita dopo i 45 anni. Poiché la mammografia presenta dei limiti ben noti nelle mammelle dense, il Progetto mira ad integrare l'imaging mammografico con l'ecografia dove necessario, aumentando le performance diagnostiche del test. Il numero di cancri attesi per il 2017 nella popolazione del Veneto tra i 45 e i 49 anni è di 495 casi, di poco inferiore ai 553 attesi per la prima fascia di screening, 50-55 anni (dato fornito dal Registro Tumori del Veneto), dato che rende l'obiettivo del Progetto ancora più rilevante in termini di programmazione sanitaria.

I risultati del Progetto potrebbero essere traslati alle fasce d'età superiori (50-74 anni) per un'ottimizzazione dei percorsi e una razionalizzazione delle risorse.

Metodo

1. Un campione di circa 10.000 donne di 45-46 anni residenti nell'ulss 6 Euganea e 5 Polesana sarà invitato attivamente a partecipare allo studio.
2. Come primo esame verrà effettuata la tomosintesi (DBT) bilaterale [10-15].
3. Le immagini di tomosintesi saranno analizzate con un software in grado di determinare in modo oggettivo la densità della mammella (volumetric breast density) [16-21]. Lo stesso software calcolerà anche la dose di radiazioni per ciascuna donna.
4. Verrà somministrato alle donne il questionario per la valutazione del rischio secondo il modello di Tyrer-Cuzik [8-9].
5. Il calcolo del rischio (lifetime risk) rispetto alla popolazione generale verrà effettuato in tempo reale, tenendo conto di tutti i fattori di rischio previsti dal modello (età, familiarità per tumore della mammella e dell'ovaio, gravidanze, patologie benigne o iperplasia atipica della mammella, uso di terapia ormonale sostitutiva, altezza-peso (BMI), età alla menopausa, menarca, parità, età primo figlio, valutazione quantitativa densità mammella).
6. La stratificazione del rischio seguirà la classificazione prevista dall'Allegato A al Decreto della Giunta Regionale 125 del 10 Nov 2017 [7]:
 - Profilo 0: lifetime risk < 17%;
 - Profilo 1: $17\% \leq$ lifetime risk \leq 30%;
 - Profilo 2: lifetime risk \geq 30%;
 - Profili 3 e 4: alto rischio genetico.
7. Protocolli personalizzati:
 - Profilo 0: tomosintesi ogni due anni;
 - Profilo 1 e mammella adiposa: tomosintesi ogni due anni;
 - Profilo 1 e mammella densa: tomosintesi ed ecografia annuali;
 - Profilo 2 e mammella adiposa: tomosintesi ed ecografia annuali;
 - Profilo 2 e mammella densa: mammografia, ecografia e risonanza annuali;
 - Profili 3 e 4: mammografia, ecografia e risonanza annuali.





Regione del Veneto
Istituto Oncologico Veneto
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



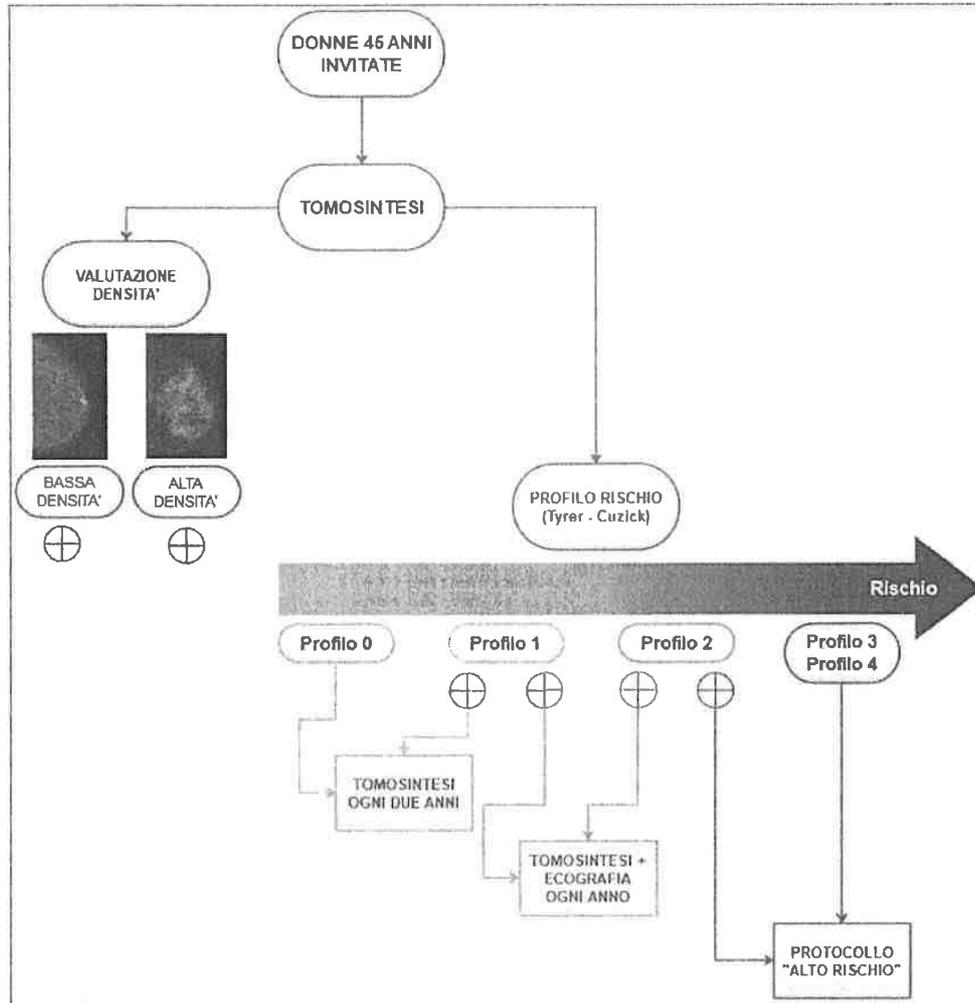
8. La valutazione del profilo di rischio verrà aggiornato ad ogni accesso della donna, con conseguente possibile re indirizzamento del percorso diagnostico successivo.
9. Gruppo di controllo: verrà chiesto al Registro Tumori il recupero dei dati relativi ai tumori diagnosticati nella fascia d'età 45-49 anni in assenza di programmi di screening organizzati.
10. Parallelamente al Progetto, al momento dell'esecuzione della prima tomosintesi alle donne verrà anche somministrato un questionario per il calcolo dello "score" di aderenza alle raccomandazioni per la prevenzione del cancro emesse dal World Cancer Research Fund (WCRF) (Range da 0 = non aderenza assoluta a 7= aderenza assoluta), già in uso allo IOV; sulla base dei risultati di tale test alle donne verranno proposte percorsi diversificati di modifica dello stile di vita da realizzarsi da parte di personale dello IOV in collaborazione con il Dipartimento di Prevenzione della Regione secondo quanto già previsto nel progetto finanziato all'interno del bando CCM 2017 [22-24].

Il disegno dello studio è schematizzato nella figura sottostante.





Regione del Veneto
Istituto Oncologico Veneto
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico





Regione del Veneto
Istituto Oncologico Veneto
 Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



Valutazione dei risultati

L'efficacia del metodo proposto verrà valutata tramite i seguenti indicatori di performance:

- ✓ Numero di cancri diagnosticati (cancer detection rate, CDR) e loro caratteristiche biologiche e patologiche
- ✓ Tasso di richiami per approfondimento (recall rate, RR)
- ✓ Valore predittivo positivo (PPV1, PPV2, PPV3)
- ✓ Numero e tipo di cancri intervallo (tumori che si presentano tra due round di screening, round che in questo progetto avranno periodicità diversa a seconda del profilo di rischio)
- ✓ Numero e tipo di tumori di grandi dimensioni (T2) nei round successivi al primo

L'analisi della distribuzione dei profili di rischio e l'efficacia diagnostica del metodo proposto sarà affiancata ad un calcolo di sostenibilità economica del percorso, condizioni indispensabili per poterlo estendere a tutta la Regione

Il Progetto richiederà una stretta collaborazione con il Registro Tumori del Veneto e fornirà i primi risultati a due anni

Bibliografia

1. Petterson A, Graff R E, Ursin G et al (2014) Mammographic density phenotypes and risk of breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014 May 10;106(5). pii: dju078. doi: 10.1093/jnci/dju078
2. Boyd NF, Martin LJ, Yaffe MJ et al (2011) Mammographic density and breast cancer risk: current understanding and future prospects. *Breast Cancer Res*. 2011;13(6):223. doi: 10.1186/bcr2942. Epub 2011 Nov 1
3. Yaffe MJ, Mainprize JG (2010) Risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening. *Radiology* 258:98-105
4. Hendrick RE (2011) Radiation doses and cancer risks from breast imaging studies. *Radiology* 257:246-253
5. H Bryant, V Mai (2011) Impact of age-specific recommendation changes on organized breast screening programs. *Prev Med* 53:141-143
6. S Moss (2011) Screening women aged 40–49 years. *Prev Med* 53:105-107
7. Decreto della Giunta Regionale (DGR) della Regione Veneto n° 125 del 10 Nov 2017 "Recepimento dei documenti prodotti dal Gruppo di Specialisti per la gestione delle persone ad alto rischio di tumore "Tumori eredo-familiari della mammella e dell'ovaio e test genetico nella Regione del Veneto – Percorso operativo clinico-diagnostico per l'identificazione, diagnosi, sorveglianza e prevenzione di soggetti a rischio eredo-familiare"
8. Tyrer J, Duffy S W, Cuzick J (2004) A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 23:1111-30
9. Santen R J, Boyd N F, Chlebowski R T et al (2007) Critical assessment of new risk factors for breast cancer: considerations for development of an improved risk prediction model. *Endocr Relat Cancer* 14:169-87
10. Skaane P, Bandos A I, Gullien R et al (2013) Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology* 267:47-56
11. Ciatto S, Houssami N, Bernardi D (2013) Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol* 14:583-589





Regione del Veneto
Istituto Oncologico Veneto
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



12. Friedewald S M, Rafferty E A, Rose S L (2014) Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA* 311:2495-2507
13. Skaane P, Bandos A I, Eben E B et al (2014) Two-view digital breast tomosynthesis screening with synthetically reconstructed projection images: Comparison with digital breast tomosynthesis with full-field digital mammographic images. *Radiology* 271:655-663
14. Bernardi D, Macaskill P, Pellegrini M et al (2016) Breast cancer screening with tomosynthesis (3D mammography) with acquired or synthetic 2D mammography compared with 2D mammography alone (STORM-2): a population-based prospective study. *Lancet Oncol* 17:1105-1113
15. Caumo F, Zorzi M, Brunelli S et al (2017) Digital breast tomosynthesis with synthesized two-dimensional images versus full-field digital mammography for population screening: Outcomes from the Verona Screening Program. *Radiology* Dec 13:170745. doi: 10.1148/radiol.2017170745. [Epub ahead of print]
16. Kerlikowske K, Ma L, Scott C G et al (2017) Combining quantitative and qualitative breast density measures to assess breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 19:97-105
17. Destounis S, Johnston L, Highnam R et al (2017) Using Volumetric breast density to quantify the potential masking risk of mammographic density. *Am J Roentgenol* 208:222-227
18. Morrish O W, Tucker L, Black R et al (2015) Mammographic breast density: comparison of methods for quantitative evaluation. *Radiology* 275:356-65
19. Ekpo EU, McEntee M F (2014) Measurement of breast density with digital breast tomosynthesis--a systematic review. *Br J Radiol.* 2014 Nov;87(1043):20140460. doi: 10.1259/bjr.20140460.
20. Cintolo-Gonzalez J A, Braun D, Blackford A L et al (2017) Breast cancer risk models: a comprehensive overview of existing models, validation, and clinical applications. *Breast Cancer Res Treat* (2017) 164:263–284
21. Brentnall A R, Harkness E F, Astley S M et al (2015) Mammographic density adds accuracy to both the Tyrer-Cuzick and Gail breast cancer risk models in a prospective UK screening cohort. *Breast Cancer Res.* 2015 Dec 1;17(1):147. doi: 10.1186/s13058-015-0653-5
22. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research: Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. In. Washington DC: American Institute for Cancer Research; 2007.
23. Romaguera D, Vergnaud AC, Peeters PH, van Gils CH, Chan DS, Ferrari P, Romieu I, Jenab M, Slimani N, Clavel-Chapelon F et al: Is concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines for cancer prevention related to subsequent risk of cancer? Results from the EPIC study. *Am J Clin Nutr* 2012, 96(1):150-163
24. Harris HR, Bergkvist L, Wolk A. Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research recommendations and breast cancer risk. *Int J Cancer.* 2016 Jun 1;138(11):2657-64.

