

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 968 del 06 luglio 2018

Variatione Budget di spesa Gestione Sanitaria Accentrata (GSA) anno 2018, approvazione del "Progetto pilota per lo screening delle giovani donne: protocolli personalizzati dopo stratificazione del rischio" e autorizzazione per l'anno 2018 del finanziamento per la sua realizzazione.

[Sanità e igiene pubblica]

Note per la trasparenza:

Con il presente provvedimento si intende approvare la variazione Budget di spesa Gestione Sanitaria Accentrata anno 2018, nonché approvare il "Progetto pilota per lo screening delle giovani donne: protocolli personalizzati dopo stratificazione del rischio" e assegnare per la sua realizzazione un finanziamento a favore dell'Istituto Oncologico Veneto I.R.C.S.S. (IOV), per l'anno 2018. Le risorse necessarie verranno assegnate allo IOV per il tramite dell'Azienda Zero.

L'Assessore Luca Coletto riferisce quanto segue.

Le neoplasie costituiscono una priorità che il complesso delle Istituzioni sanitarie e sociali sono chiamate ad affrontare sia per migliorare la risposta del Servizio Sanitario Nazionale, che per contribuire a ridurre le disuguaglianze. L'Italia ha assunto un impegno in ambito europeo (Council of the European Union - Council conclusion on reducing the burden of cancer 10 June 2008) allo scopo di definire strategie e programmi per contrastare tale patologia.

I programmi di screening oncologici sono interventi di sanità pubblica, che consistono in un'attività sistematica di diagnosi precoce di una malattia o dei suoi precursori, basata su evidenze scientifiche, rivolta alla generalità della popolazione o a suoi sottogruppi.

A livello regionale, con la D.G.R. n. 2284 del 21/06/1996 la Regione del Veneto ha disposto l'attivazione, a favore della popolazione residente, di progetti di screening per il tumore della cervice uterina e della mammella, in conformità alle indicazioni della Commissione Oncologica Nazionale.

Con la D.G.R. n. 1200 del 03/04/1997 e successive integrazioni la Regione ha inizialmente autorizzato e finanziato 10 progetti di screening citologico e 7 progetti di screening mammografico, da attuarsi in 12 Aziende ULSS.

Con la Legge n. 388 del 23/12/2000 e ss.mm.ii., recante "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2001)", il legislatore statale ha inteso promuovere, anche al di fuori delle campagne di screening regionali, la diagnosi precoce del cervicocarcinoma, del cancro della mammella e del carcinoma e degli stati precancerosi del colon-retto.

In particolare, l'art. 85, comma 4 della citata legge sancisce l'erogazione, senza oneri a carico dell'assistito, delle seguenti prestazioni specialistiche e di diagnostica strumentale e di laboratorio, finalizzate alla diagnosi precoce dei tumori dell'apparato genitale femminile, del carcinoma e delle lesioni precancerose del colon retto:

- a. mammografia, ogni due anni, a favore delle donne in età compresa tra quarantacinque e sessantanove anni e tutte le prestazioni di secondo livello qualora l'esame mammografico lo richieda;
- b. esame citologico cervico-vaginale (pap test), ogni tre anni, a favore delle donne in età compresa tra venticinque e sessantacinque anni;
- c. colonscopia, ogni cinque anni, a favore della popolazione di età superiore a quarantacinque anni e della popolazione a rischio individuata secondo criteri determinati con decreto del Ministero della Salute.

Il Ministero della Salute ha dato indicazioni sull'applicazione dell'art. 85, comma 4 della Legge n. 388/2000 con nota prot. n. 100/SCPS/9.1009 del 22/01/2001.

Successivamente, la Regione del Veneto ha impartito disposizioni sull'attuazione dei programmi di screening, sull'applicazione delle citate disposizioni della L. n. 388/2000 e sul rapporto tra i due ambiti di prevenzione e diagnosi precoce, con note prot. n. 308 del 17/01/2000, n. 1450 del 26/01/2001, n. 48250 del 15/10/2002 e n. 96970 del 20/02/2009.

La prevenzione oncologica e la diagnosi precoce dei tumori rivolte alla popolazione sopra individuata sono imperniare, quindi, su due strumenti: gli screening oncologici previsti tra i LEA, come da ultimo DPCM del 12/01/2017, recante "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'art. 1, comma 7, del D.L. 30/12/1992, n. 502", e le disposizioni della Legge n. 388/2000.

Nella Legge Regionale n. 23 del 29/06/2012, recante "Norme in materia di programmazione socio sanitaria e approvazione del Piano Socio Sanitario Regionale 2012-2016", la riduzione della mortalità per carcinoma della mammella, della cervice uterina e del colon retto tramite i programmi di screening di massa rappresenta un obiettivo della politica sanitaria regionale.

Inoltre, i programmi di screening rientrano tra le linee strategiche da adottare per la prevenzione dell'incidenza e della mortalità delle malattie non trasmissibili del Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2014-2019 e producono risultati più efficaci, consentendo un risparmio di spesa rispetto ad una politica di prevenzione individuale.

Con diversi provvedimenti di Giunta, la Regione del Veneto ha anche sostenuto interventi a favore della popolazione con interventi di diagnosi precoce, non da ultimo il Piano Regionale Prevenzione 2010-2013, approvato con la D.G.R. n. 3139 del 14/12/2010, con il quale sono stati finanziati numerosi progetti che prevedevano, a livello regionale, azioni di diffusione delle informazioni e di orientamento della popolazione su tali tematiche, nonché di formazione continua degli operatori sanitari e di sorveglianza dei bisogni di salute degli utenti per poter valutare le criticità da affrontare prioritariamente.

Inoltre, la Regione ha promosso l'attivazione dei seguenti programmi di screening:

- a. esecuzione di un pap test con cadenza triennale nei confronti delle donne di età compresa tra i 25 e i 29 anni e di un test HPV-DNA con cadenza quinquennale per le donne tra i 30 e i 64 anni;
- b. esecuzione di una mammografia con cadenza biennale nei confronti di donne di età compresa tra i 50 e i 69 anni;
- c. esecuzione del test per la ricerca del sangue occulto nelle feci con cadenza biennale nei confronti delle persone di ambo i sessi di età compresa tra i 50 e i 69 anni.

Nel Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2014-2019 si afferma che attraverso l'approccio della *Public Health Genomics* è possibile valutare l'implementazione di percorsi organizzati di screening per pazienti ad alto rischio di sviluppo di cancro a causa di condizioni di rischio genetico (eredo familiare) e si indica come terza strategia di sviluppo degli screening organizzati l'integrazione di professionalità per costruire e gestire percorsi di diagnosi e cura per le malattie monogeniche (mendeliane) per i quali esista evidenza di efficacia e di fattibilità e che si intende sviluppare un percorso organizzato per la prevenzione del tumore della mammella su base genetica (mutazioni del BRCA1 e BRCA2) con caratteristiche di integrazione e complementarietà al percorso di screening già in essere per la prevenzione del tumore della mammella.

In linea con le Raccomandazioni Ministeriali, tra le azioni del programma S.1 "Consolidamento dell'adesione e dell'estensione dei programmi di screening per la prevenzione del carcinoma della mammella, del colon retto e della cervice uterina", il Piano Regionale Prevenzione (PRP) 2014-2019, ha previsto l'estensione dell'esecuzione della mammografia all'interno dei programmi di screening aziendali alle donne di età compresa tra i 70 ed i 74 anni.

Inoltre, il programma S.3 del Piano Regionale Prevenzione 2014-2019 ha l'obiettivo di sviluppare un percorso di individuazione, diagnosi, sorveglianza e profilassi per le donne con rischio elevato per carcinoma mammario ereditario, basato su strutture organizzate in rete e che preveda collaborazioni e integrazioni tra le diverse istituzioni regionali.

Alla luce delle ultime evidenze scientifiche, l'Istituto Oncologico Veneto I.R.C.S.S. (IOV) ha sviluppato e presentato un "Progetto pilota per lo screening delle giovani donne: protocolli personalizzati dopo stratificazione del rischio", disponibile agli atti della Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare e Veterinaria prot. n. 222063 del 12/06/2018, che si intende approvare quale **Allegato "A"** al presente provvedimento di cui costituisce parte integrante e sostanziale.

Il Progetto ha durata biennale, con possibilità di estensione temporale ed eventualmente anche ad altri ambiti territoriali regionali, e si pone come obiettivo la verifica dell'efficacia diagnostica e della sostenibilità organizzativa ed economica di un modello di screening personalizzato (*tailored*) per le donne di età compresa tra i 45 e 46 anni, in base al profilo di rischio, in una logica di appropriatezza, qualità e utilizzo efficiente delle risorse e delle competenze professionali.

Tale iniziativa, alla cui attuazione provvederà l'Istituto Oncologico Veneto I.R.C.S.S. secondo l'iter previsto per le progettualità, sarà rivolta alla popolazione femminile di età compresa tra i 45 e 46 anni residente nelle Aziende ULSS 5 Polesana e ULSS 6 Euganea a cui verrà offerta una mammografia bilaterale in doppia lettura con tomosintesi e, dove necessario, ecografia e approfondimenti successivi. Verrà, inoltre, somministrato un questionario per la valutazione del rischio secondo il modello Tyrer-Cuzick, verrà effettuata la stratificazione del rischio secondo la classificazione prevista dall'Allegato E della D.G.R. n. 1693/2017, e applicato il relativo protocollo.

Considerato che per consentire un'attuazione omogenea sul territorio regionale dei programmi di screening sono necessarie indicazioni, procedure e protocolli uniformi basati su evidenze e analisi accurate, annualmente l'Istituto Oncologico Veneto redigerà una relazione tecnico scientifica ed una rendicontazione economico-finanziaria e, al termine dei due anni dall'avvio dell'arruolamento, una relazione di risultato sulle attività realizzate che consentirà di valutare l'eventuale proroga e o estensione ad altri ambiti territoriali.

Nella prospettiva di potenziare ulteriormente la strategia di prevenzione secondaria del tumore al seno, basata sui programmi organizzati di screening, verificando l'efficacia diagnostica e la sostenibilità organizzativa ed economica di un modello di screening personalizzato (tailored) in base al profilo di rischio, la Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria, avvalendosi della UOC Screening e Valutazione Impatto Ambientale di Azienda Zero, svolgerà attività di coordinamento e supervisione del Progetto Pilota, ai fini del relativo monitoraggio, della valutazione complessiva dei risultati ottenuti e di un'eventuale proroga e/o estensione del Progetto stesso.

Il Settore Sistema Informativo SSR assicurerà gli adeguamenti e l'evoluzione dell'applicativo software regionale a supporto dell'operatività connessa al presente provvedimento.

Con la L.R. n. 19 del 25/10/2016 "Istituzione dell'ente di governance della sanità veneta denominato "Azienda per il governo della sanità della Regione del veneto - Azienda Zero. Disposizioni per l'individuazione dei nuovi ambiti territoriali delle Aziende Ulss" è stata istituita l'Azienda Zero che tra le

proprie funzioni ha la Gestione Sanitaria Accentrata (GSA).

Con proprio Decreto n. 32 del 26/02/2018, il Direttore Generale Area Sanità e Sociale, sulla base delle proposte delle competenti Strutture regionali, ha effettuato la programmazione dei finanziamenti della Gestione Sanitaria Accentrata (GSA) per l'esercizio 2018, ai fini della successiva approvazione e autorizzazione da parte della Giunta Regionale, in base a quanto previsto dalla citata L.R. n. 19/2017, avvenuta con la D.G.R. n. 326 del 21/03/2018.

Successivamente, con il D.D.R. n. 6 del 10/04/2018 del Direttore della U.O. Procedure contabili, Bilancio Consolidato, Tavolo adempimenti si è proceduto ad effettuare, ai sensi dell'art. 2, comma 4, secondo periodo della L.R. n. 19/2016, l'impegno e la liquidazione dei finanziamenti della GSA per l'esercizio 2018 a favore di Azienda Zero.

Ritenuto di finanziare il "Progetto pilota per lo screening delle giovani donne: protocolli personalizzati dopo stratificazione del rischio", con il presente provvedimento si intende attribuire a favore dell'Istituto Oncologico Veneto I.R.C.S.S. (IOV), che ha la gestione contabile ed amministrativa del Progetto, il finanziamento complessivo massimo di euro 100.000,00 per il corrente esercizio, per le attività del Progetto stesso riferite all'annualità 2018.

Considerato che tra le linee di spesa, assegnate nell'anno 2018 alla Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria per la realizzazione di specifiche progettualità, non è stata prevista quella per la realizzazione dello screening sulle giovani donne, con il presente provvedimento si intende procedere alla variazione Budget di spesa Gestione Sanitaria Accentrata anno 2018, prevedendo l'istituzione di una nuova linea di spesa denominata "Progetto pilota per lo screening delle giovani donne".

Pertanto, si ritiene di procedere nel seguente modo:

- variazione in diminuzione della linea di spesa n. 0141 denominata "Piano Reg Prevenzione PRP 2014-2018 (accordo conf. Stato, Regioni e prov. autonome del 07/02/2013, p.to 5 che avvia i lavori per il nuovo piano ...)" (d2) per euro 100.000,00;
- variazione in aumento sulla nuova linea di spesa denominata "Progetto pilota per lo screening delle giovani donne" (d1) per euro 100.000,00.

Inoltre, con il presente provvedimento si assegna allo IOV il finanziamento complessivo massimo di euro 100.000,00 per il corrente esercizio, la cui copertura finanziaria è a carico delle risorse per finanziamento della GSA, stanziato sul capitolo di spesa del bilancio di previsione dell'esercizio corrente n. 103285 (spesa sanitaria corrente per il finanziamento dei Lea L.R. 14/03/1994, n. 55 - art. 20, c. 1 p.to B), inserite nella nuova linea di spesa denominata "Progetto pilota per lo screening delle giovani donne"; natura della spesa: debito non commerciale.

Si dispone, inoltre, che Azienda Zero provvederà all'erogazione del relativo finanziamento a favore dell'Istituto Oncologico Veneto I.R.C.S.S. (IOV), secondo le seguenti modalità:

- il 60% del finanziamento assegnato, pari ad euro 60.000,00, ad esecutività del presente provvedimento;
- il 40% del finanziamento assegnato, a saldo, pari ad euro 40.000,00, su disposizione della Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria, previa presentazione da parte dello IOV, entro e non oltre il 31/01/2019, di idonea consuntivazione delle spese sostenute, nonché di relazione delle attività svolte.

Con il presente provvedimento si dà atto che per l'anno 2019 si provvederà alla copertura finanziaria della linea di spesa n. 0223 denominata "Progetto pilota per lo screening delle giovani donne", per un importo massimo pari ad euro 100.000,00, a favore dell'Istituto Oncologico Veneto I.R.C.S.S. (IOV), utilizzando le risorse per i finanziamenti della GSA, che saranno stanziare sul bilancio di previsione dell'anno di riferimento, demandando a specifico decreto del Dirigente della Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria l'attivazione di detto importo.

Il relatore conclude la propria relazione e propone all'approvazione della Giunta regionale il seguente provvedimento.

LA GIUNTA REGIONALE

UDITO il relatore, il quale dà atto che la struttura competente ha attestato l'avvenuta regolare istruttoria della pratica, anche in ordine alla compatibilità con la vigente legislazione statale e regionale, e che successivamente alla definizione di detta istruttoria non sono pervenute osservazioni in grado di pregiudicare l'approvazione del presente atto;

VISTA la Legge n. 388 del 23/12/2000 e ss.mm.ii., recante "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2001);"

VISTO il DPCM del 12/01/2017, "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'art. 1, comma 7, del D.L. 30/12/1992, n. 502";

VISTE la L.R. n. 23 del 29/06/2012, la L.R. n. 19 del 25/10/2016;

VISTO il Piano Regionale Prevenzione (PRP) 2014-2019;

VISTI l'art. 2, comma 2 e l'art. 4 della L.R. n. 54 del 31/12/2012;

VISTA la L.R. n. 1 del 10/1/1997;

VISTE la D.G.R. n. 2284 del 21/06/1996, la D.G.R. n. 1200 del 03/04/1997, la D.G.R. n. 3139 del 14/12/2010, la D.G.R. n. 428 del 06/04/2017, la D.G.R. n. 1693/2017, la D.G.R. n. 326 del 21/03/2018;

VISTI il D.D.G. Area Sanità e Sociale n. 32 del 26/02/2018, il D.D.R. n. 6 del 10/04/2018 U.O. Procedure contabili, Bilancio Consolidato, Tavolo adempimenti;

delibera

1. di prendere atto di quanto espresso in premessa, che costituisce parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
2. di approvare il "Progetto pilota per lo screening delle giovani donne: protocolli personalizzati dopo stratificazione del rischio", così come esposto all'**Allegato "A"** al presente provvedimento di cui costituisce parte integrante e sostanziale;
3. di dare atto che il Progetto di cui al punto 2) ha durata biennale, con eventuale possibilità di estensione temporale e ad altri ambiti territoriali in base ai risultati conseguiti;
4. di dare atto che annualmente l'Istituto Oncologico Veneto redigerà una relazione tecnico scientifica ed una rendicontazione economico-finanziaria e, al termine dei due anni dall'avvio dell'arruolamento, una relazione di risultato sulle attività realizzate;
5. di dare atto che la Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria, avvalendosi della UOC Screening e Valutazione Impatto Ambientale di Azienda Zero, svolgerà attività di coordinamento e supervisione del Progetto Pilota, ai fini del relativo monitoraggio, della valutazione complessiva dei risultati ottenuti e di un'eventuale proroga e/o estensione del Progetto stesso;
6. di dare atto che il Settore Sistema Informativo SSR assicurerà gli adeguamenti e l'evoluzione dell'applicativo software regionale a supporto dell'operatività connessa al presente provvedimento;
7. di approvare la variazione Budget di spesa Gestione Sanitaria Accentrata anno 2018 procedendo nel seguente modo:
 - ◆ variazione in diminuzione della linea di spesa n. 0141 denominata "Piano Reg Prevenzione PRP 2014-2018 (accordo conf. Stato, Regioni e prov. autonome del 07/02/2013, p.to 5 che avvia i lavori per il nuovo piano ...)" (d2) per euro 100.000,00;
 - ◆ variazione in aumento sulla nuova linea di spesa denominata "Progetto pilota per lo screening delle giovani donne" (d1) per euro 100.000,00.
8. di assegnare all'Istituto Oncologico Veneto I.R.C.S.S. (IOV) un finanziamento massimo di euro 100.000,00 nel corrente esercizio finanziario, a carico delle risorse per finanziamenti della GSA stanziare sul capitolo di spesa del

bilancio di previsione dell'esercizio corrente n. 103285, (*spesa sanitaria corrente per il finanziamento dei Lea L.R. 14/03/1994, n. 55 - art. 20, c. 1 p.to B*), inserite nella nuova linea di spesa denominata "Progetto pilota per lo screening delle giovani donne", natura della spesa: debito non commerciale, del bilancio annuale di previsione anno 2018, che presenta la necessaria disponibilità di spesa, già erogate ad Azienda Zero in base a quanto disposto dalla D.G.R. n. 326/2018 e dal Decreto n. 6/2018;

9. di disporre che Azienda Zero provvederà all'erogazione del relativo finanziamento a favore dell'Istituto Oncologico Veneto I.R.C.S.S. (IOV), secondo le seguenti modalità:

- ◆ il 60% del finanziamento assegnato, pari ad euro 60.000,00, ad esecutività del presente provvedimento;
- ◆ il 40% del finanziamento assegnato, a saldo, pari ad euro 40.000,00, su disposizione della Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria, previa presentazione da parte dello IOV, entro e non oltre il 31/01/2019, di idonea consuntivazione delle spese sostenute, nonché di relazione delle attività svolte;

10. di disporre che, per l'anno 2019, si provvederà alla copertura finanziaria della linea di spesa n. 0223 denominata "Progetto pilota per lo screening delle giovani donne", per un importo massimo pari ad euro 100.000,00, a favore dell'Istituto Oncologico Veneto I.R.C.S.S. (IOV), utilizzando le risorse per i finanziamenti della GSA, che saranno stanziare sul bilancio di previsione dell'anno di riferimento, demandando a specifico decreto del Dirigente della Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria l'attivazione di detto importo;

11. di dare atto che la gestione contabile e amministrativa del Progetto è affidata allo IOV;

12. di incaricare l'Istituto Oncologico Veneto I.R.C.S.S. di avviare la realizzazione del Progetto entro sei mesi dalla pubblicazione del presente provvedimento, secondo l'iter previsto per l'attuazione delle progettualità;

13. di dare atto che la spesa non è soggetta alle limitazioni di cui alla L.R. 1/2011 e che si tratta di debito avente natura non commerciale;

14. di incaricare la Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria all'esecuzione del presente atto;

15. di pubblicare il presente atto nel Bollettino Ufficiale della Regione.



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 fasce 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



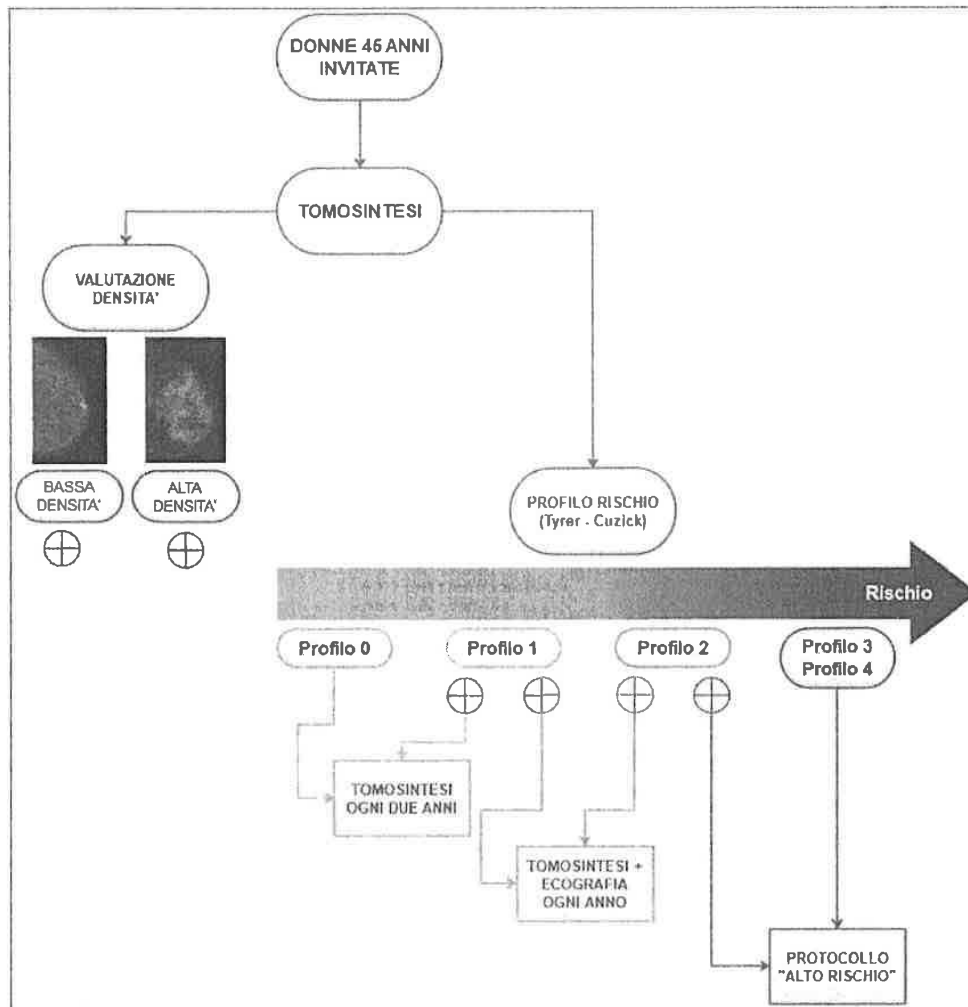
8. La valutazione del profilo di rischio verrà aggiornato ad ogni accesso della donna, con conseguente possibile re indirizzamento del percorso diagnostico successivo.
9. Gruppo di controllo: verrà chiesto al Registro Tumori il recupero dei dati relativi ai tumori diagnosticati nella fascia d'età 45-49 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.

