

COVID-19 E SCREENING ONCOLOGICO MAMMARIO: IMPATTO SUL SISTEMA
TERRITORIO E POSSIBILI SCENARI NELLA REGIONE BASILICATA

Oreste Claudio Buonomo¹, Gianna Greca², Marco Materazzo³, Ernesto Esposito⁴, Rocco Luigi Leone⁵, Gianluca Vanni⁶, Marco Pellicciaro⁷, Antonino De Lorenzo⁸, Giuseppe Petrella⁹

SOMMARIO

La neoplasia mammaria è la prima diagnosi oncologica in Italia nella popolazione con circa 53.000 casi annui. A causa del costo sociale, lo Stato italiano dal 2001 ha introdotto lo screening mammografico permettendo numerosi benefici in termini di sopravvivenza (87% a 5 anni) e di Quality Adjusted Life Years (QALY). Un trattamento precoce permette di ottenere tassi di guarigione migliori attraverso terapie meno invalidanti. L'effetto della pandemia COVID si è ripercosso non solo sul ritardo diagnostico, ma una riduzione nel solo mese di marzo di almeno il 20% degli interventi degli interventi alla mammella. Modelli predittivi di rischio di malattia sono altresì fondamentali nel caso della necessità di una programmazione sanitaria in caso di nuovo *lockdown* temperato o di future pandemie. Il blocco dello screening necessita di meccanismi di salvaguardia attraverso una programmazione sanitaria sulla base dei fattori di rischio in grado di stratificare la popolazione sul rischio di neoplasia. Il progetto di studio BREASCORE (Breast COVID-19 Registry) si propone, attraverso strumento della telemedicina di raccogliere dati delle pazienti per definire e costruire uno strumento "medico-statistico" in grado di fornire informazioni sulla popolazione a rischio di tumore al seno per la programmazione personalizzata dello screening senologico.

¹ Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma, Italia. e-mail: o.buonomo@inwind.it

² ISTAT, Roma, Italia e-mail: greca@istat.it (corresponding author)

³ Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma, Italia. e-mail: marco.materazzo@ptvonline.it

⁴ Direttore Generale, Dipartimento Politiche della Persona della Regione Basilicata. e-mail: sanita@cert.regione.basilicata.it

⁵ Assessore alla Salute e alle politiche sociali, Giunta regionale della Basilicata, Potenza. e-mail: rocco.leone@regione.basilicata.it

⁶ Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma, Italia. e-mail: vanni_gianluca@yahoo.it

⁷ Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma, Italia. e-mail: marcopell62@gmail.com

⁸ Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma, Italia. e-mail: delorenzo@uniroma2.it

⁹ Presidente del Consiglio di Indirizzo e Verifica, IRCSS, Rionero in Vulture (PZ), Italia. e-mail: petrellamail@gmail.com

1. Introduzione

Neoplasia della Mammella – Cenni Epidemiologici

La neoplasia mammaria è la prima diagnosi oncologica in Italia nella popolazione con circa 53.000 casi annui (Associazione Italiana di Oncologia Medica 2019a). A causa del costo sociale, lo Stato Italiano dal 2001 ha introdotto lo screening mammografico (Presidente del consiglio dei ministri 2001), permettendo numerosi benefici in termini di sopravvivenza (87% a 5 anni) e di Quality Adjusted Life Years (QALY) (Arrospide et al. 2016; Moger et al. 2016; Associazione Italiana di Oncologia Medica 2019b). Un trattamento precoce permette di ottenere tassi di guarigione migliori attraverso terapie meno invalidanti (Associazione Italiana di Oncologia Medica 2019b).

Grazie allo screening, il tasso di neoplasie mammarie localmente avanzate si è ridotto del 30% nei primi sette anni, quando in epoca precedente la presentazione era pari a circa il 50% della popolazione affetta da neoplasia (Buiatti et al. 2002; Foca et al. 2013). È noto come il costo del trattamento sia influenzato dalla presentazione clinica (Arrospide Elgarresta et al. 2015; Moger et al. 2016) e che lo screening attraverso l'anticipazione diagnostica determini un guadagno per i sistemi sanitari (Arrospide et al. 2016; Moger et al. 2016).

È importante sottolineare come questo risultato sia stato accumulato nel corso degli anni e che uno stop dei programmi di screening, come è avvenuto nella fase I e nella fase II della pandemia, possa determinare un aumento dei tassi di presentazione clinica del tumore della mammella simili all'epoca pre-screening, con un aggravio sociale maggiore (ruolo della donna nella società Italiana, giornate lavorative perse da parte di uno o più *care givers*) e un costo maggiore in termini di spesa sanitaria da parte dello stato e delle regioni (Vanni et al. 2020b).

Gli ultimi dati EPICENTRO pubblicati dall'Istituto Superiore di Sanità sul monitoraggio dei programmi di screening promossi dal sistema sanitario nazionale riportano un valore medio del 74.3% di copertura nazionale dello screening mammografico totale e un 54.6% di copertura dello screening organizzato con una gradiente di adesione Nord-Sud (EPICENTRO PASSI).

All'interno di questi dati la regione Basilicata rappresenta un fiore all'occhiello nella programmazione dei programmi di screening all'interno della sanità pubblica, con un tasso di adesione allo screening organizzato del 73.3%. Questo valore rappresenta il 4° valore più alto tra tutte le regioni italiane e le province a statuto speciale e il 2° valore più alto in tutte le regioni a statuto ordinario, al di sopra di regioni come la Lombardia e la Toscana (EPICENTRO PASSI).

È a partire da questi dati che il nostro gruppo di lavoro ha ideato questo progetto di ricerca e di intervento di salute pubblica per la Regione Basilicata, valutando la possibilità di implementare il sistema della telemedicina allo screening mammografico all'interno dei LEA per stratificare la popolazione a rischio, riducendo il rischio di ritardo nella diagnosi in coorti di popolazione a rischio e promuovendo l'applicazione della medicina personalizzata e superare il concetto del *one fits for all*.

2. COVID e sistema sanitario

L'emergenza COVID-19 ha determinato in acuto una riorganizzazione del sistema sanitario per quanto riguarda risorse, spazi e modalità di assistenza (Buonomo et al. 2020) con un blocco dei servizi sanitari ritenuti non urgenti e l'interruzione sul territorio, senza alcun meccanismo di salvaguardia, di tutti i programmi non ritenuti strettamente necessari, come lo screening (Vanni et al. 2020c).

L'effetto della pandemia COVID si è ripercosso non solo sul ritardo diagnostico, ma sulla salute psicosociale di pazienti e sanitari (Vanni et al. 2020a; VANNI et al. 2020). Questi ultimi, attraverso

percorsi dedicati, implementazione di procedure mediche già validate, hanno permesso di ridurre l'impatto della pandemia sul trattamento dei pazienti oncologiche urgenti (Buonomo et al. 2020). Tuttavia, nonostante tutte le misure prese in atto dai Sanitari, secondo i dati recentemente pubblicati nel Rapporto Annuale 2020 dell'ISTAT, nel mese di marzo si è osservata una riduzione degli interventi alla mammella di circa il 20%, con picchi fino al 40%.

3. Il Sistema delle Breast Unit e la Telemedicina: un'opportunità per il territorio

Dal 2016 l'implementazione del sistema delle Breast Unit ha determinato un ulteriore miglioramento negli outcome clinici di malattia, garantendo degli standard elevati di trattamento per una quota maggiore della popolazione Italiana (Kesson et al. 2012).

Il miglioramento degli outcome e la centralizzazione delle risorse ha permesso di ottenere un miglioramento della qualità della vita delle pazienti grazie all'applicazione di nuove tecniche chirurgiche o nuovi materiali (Calì Cassi et al. 2016; Bielli et al. 2018), la riduzione dell'impatto delle cure sul ritorno della paziente alla vita quotidiana (Calì Cassi et al. 2017; Ackerman et al. 2019). L'*awake surgery*, ad esempio, permette una riduzione dell'impatto dell'intervento chirurgico sul sistema immunitario (Vanni et al. 2010, 2019; Mineo et al. 2017) con un minore influenza sull'immunosorveglianza dell'ospite nei confronti delle cellule tumorali anche in corso di terapie biologiche immunosoppressive (Ferroni et al. 2010; Marzocchella et al. 2011; Chiricozzi et al. 2015).

La complessità del trattamento oncologico mammario (Skinner et al. 2003; Kesson et al. 2012) richiede una approfondita conoscenza del comportamento locale (Van Zee et al. 2003; Ielpo et al. 2010b; Orsaria et al. 2014, 2018) e a distanza (Ielpo et al. 2010a; Kozłowski et al. 2015; Buonomo et al. 2017) delle neoplasie da parte di professionisti specializzati (Skinner et al. 2003; Kesson et al. 2012).

Dall'altronde, la centralizzazione dei sistemi sanitari ha determinato in alcuni casi il fenomeno della migrazione sanitaria con un aggravio delle spese complementari e delle spese parasanitarie da parte di pazienti e, nel caso di spostamenti tra regioni differenti, di un trasferimento di risorse da sistemi regionali che vengono percepiti dagli utenti come meno virtuosi a sistemi regionali con maggiore efficienza, aumentando ulteriormente il divario di risorse tra Regioni, quando presente (Quotidiano Sanità 2020).

A prescindere dagli aspetti etici legati alla libertà di scelta, le misure di contenimento durante la pandemia del Coronavirus hanno determinato una forte riduzione della libertà della mobilità personale e una riduzione dei fenomeni di migrazione sanitaria (Sjödín¹ et al.). Tali misure, inoltre, hanno ridotto l'accesso alle cure e a tutti i servizi sanitari ritenuti non urgenti che, come anticipato prima, attraverso uno stop senza nessun meccanismo di salvaguardia di tutti quei programmi di screening o di ambulatorio ritenuti non necessari durante una pandemia globale, determineranno un aumento di incidenza di malattia localmente avanzata (Vanni et al. 2020c).

Il Governo italiano, attraverso Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali, ha favorito la possibilità del Lavoro Agile (*smartworking*) nell'ottica della riduzione degli spostamenti e dei contatti sociali. È ragionevole pensare che tali modalità potrebbero essere applicate anche nella riduzione degli spostamenti sanitari (Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali 2020).

Tali misure, già applicate in altri paesi (Zhao et al. 2020; Liu et al. 2020), potrebbero garantire una riduzione delle spese indirette e parasanitarie da parte degli utenti e di spese logistiche da parte del sistema sanitario, garantendo al contempo il diritto alla libera scelta del trattamento (Seguí et al. 2020). Il pregio di tale modalità è insito nella maggiore accessibilità al sistema sanitario da parte di utenti che anche dopo la fine dell'epoca COVID-19 potrebbero avere difficoltà di accesso (portatori di handicap, persone con riduzione della propria libertà di movimento).

La digitalizzazione del sistema paese ha determinato inoltre un aumento della domanda su piattaforme *online* e applicazioni su *smartphone* riguardanti la salute e la neoplasia mammaria in

particolare (Giunti et al. 2018). Come risultato dallo studio di Giunti *et Al.* (Giunti et al. 2018) tale fetta di mercato è stata in parte assorbita da applicazioni *mobile* che pubblicizzano tecniche e medicine alternative, da qui la necessità, attraverso dei programmi dedicati sia allo screening a distanza sia alle visite con professionisti della salute, una piattaforma certificata da enti e da organizzazioni in grado di garantire prevenzione e terapie anche delle neoplasie mammarie “*evidence-based*”.

Tali piattaforme potrebbero garantire sia un accesso agile al sistema sanitario nazionale da parte dei pazienti, sia una razionalizzazione dei costi di gestione di ospedali e organizzazioni complesse come programmi di screening o follow up post-chirurgici, sia la progettazione per il futuro un *lockdown* temperato in grado di gestire le esigenze del nostro sistema sanitario durante momenti di crisi e in caso di nuovi eventuali *stress*. La pandemia COVID e l’epidemia di Ebola in Sierra Leone hanno evidenziato la necessità di un sistema sanitario flessibile in grado di poter superare le nuove sfide che patologie emergenti possono generare (Gates 2015, 2020).

4. Fattori di Rischio e Screening Personalizzato

Come già esposto all’interno dei cenni epidemiologici, lo screening mammografico rappresenta in ultima analisi per la sanità territoriale un investimento in grado di garantire una riduzione netta della spesa sanitaria, della spesa parasanitaria e un miglioramento della qualità di vita delle pazienti (Arrosipide et al. 2016; Moger et al. 2016; Associazione Italiana di Oncologia Medica 2019b).

È noto come all’interno della neoplasia mammaria esistano dei fattori di rischio noti in grado di aumentare il rischio di incidenza della patologia divisi come fattori modificabili e fattori non modificabili e ne viene riportata di seguito una lista parziale funzionale alla spiegazione del progetto oggetto di studio.

All’interno dei fattori non modificabili il sesso femminile, l’età, l’etnia e la familiarità rappresentano i più investigati (Associazione Italiana di Oncologia Medica 2019a, b; Ward et al. 2020).

Infatti, solo circa l’1% di tutti i casi della neoplasia mammaria vengono riportati all’interno della popolazione maschile e le età con più alta incidenza di malattia nella popolazione generale sono rappresentate da quelle all’interno dei programmi di screening mammografico (50-70), con un secondo picco presente all’interno della popolazione femminile più anziana (Associazione Italiana di Oncologia Medica 2019a).

Dati presenti in letteratura dimostrano infatti come nella popolazione afro-americana esista un più alto tasso di neoplasie biologicamente più aggressive e con tassi di presentazioni di malattia avanzata più alti, che possono essere solamente in parte riferiti alla disparità di trattamento e alla difficoltà di accesso di cure (Dietze et al. 2015).

All’interno della popolazione affetta da neoplasia mammaria, inoltre, circa il 20-30% delle pazienti affetti riportano una pregressa diagnosi di neoplasia in parenti di primo grado, ma solo nel 5-10% dei casi una mutazione genetica BRCA-1 (BRCA1) o BRCA-2 (Associazione Italiana di Oncologia Medica 2019b; Ward et al. 2020).

Nei riguardi dei fattori di rischio non modificabili, l’anamnesi riproduttiva rappresenta sicuramente una tra i fattori più esplorati in letteratura (Albrechtsen et al. 1994).

Il rischio di neoplasia mammaria aumenta nel caso di menarca precoce e di menopausa tardiva, mentre le pazienti che diventano madri prima dei 20 anni hanno un rischio dimezzato di neoplasia nell’arco della loro vita rispetto le donne con primo parto a termine dopo il 35 anni (Albrechtsen et al. 1994).

La causa più probabile di questo effetto è da ascrivere allo stimolo di differenziazione terminale che le ghiandole mammarie durante tali fasi del ciclo riproduttivo; tale effetto è stato dimostrato nel topo con il silenziamento di alcuni geni mediante alterazioni epigenetiche permanenti in cellule mammarie di

modelli murini (D'Cruz et al. 2002; Russo et al. 2008). A sostegno di questa tesi c'è anche l'aumento temporaneo di incidenza di neoplasie mammarie nel primo periodo postgravidico a causa degli stimoli mitogeni, effetto più pronunciato nelle donne con età avanzata (Schedin 2006), e la riduzione di rischio legata all'allattamento al seno prolungato, effetto che si manifesta soprattutto nei paesi in via di sviluppo (D'Cruz et al. 2002).

Fattori di rischio emergenti sono rappresentati inoltre dallo spettro delle patologie metaboliche, come diabete, obesità e sindrome metabolica, che vengono sempre maggiormente associati ad un'aumentata incidenza di neoplasie a causa della stato infiammatorio cronico causata dalla dieta (Di Daniele et al. 2017; Kang et al. 2018; Soldati et al. 2018). L'importanza dei fattori di rischio metabolici è tale che l'utilizzo della supplementazione di micronutrienti come gli omega-3 e i polifenoli, sono stati individuate come adiuvanti nel contesto dell'immunoterapia oncologica (Soldati et al. 2018).

Alla luce di questi dati, numerosi autori hanno prodotto in letteratura alcuni score di valutazione del rischio di malattia a 5 anni, tra cui il Gail Score (National Cancer Institute), Breast Cancer Surveillance Consortium (BCSC) Risk Calculator (Breast Cancer Surveillance Consortium; Tice et al. 2019), Tyrer–Cuzick model (Tyrer et al. 2004).

Se il primo e il secondo score (Gail score e BCSC risk score) sono stati disegnati per predire il rischio di neoplasia a 5 anni di donne senza storia di patologia mammaria (Breast Cancer Surveillance Consortium; National Cancer Institute; Tice et al. 2019), il Tyrer–Cuzick model è stato progettato per valutare il rischio che la paziente indice sia portatrice di mutazione genetica e che sviluppi a dieci anni una neoplasia mammaria (Tyrer et al. 2004).

Questi strumenti, nonostante la loro validazione su ampie coorti di pazienti, mancano della validazione all'interno della popolazione italiana. Il nostro progetto si propone per tale motivo di produrre evidenze in grado di validare l'uso di questi score all'interno della popolazione italiana e di integrare questi score con fattori di rischio modificabili peculiari e presenti all'interno della popolazione italiana (e.g. alimentazione).

Modelli predittivi di rischio di malattia sono altresì fondamentali nel caso della necessità di una programmazione sanitaria in caso di nuovo *lockdown temperato* o di future pandemie (Gates 2015, 2020; Vanni et al. 2020c). Il blocco dei meccanismi di screening che ha determinato una riduzione del 20-40% degli interventi chirurgici mammari, necessita a nostro avviso di meccanismi di salvaguardia in grado di stratificare la popolazione a rischio. Un triage effettuato mediante l'applicazione della telemedicina, a nostro avviso, potrebbe determinare una riduzione del rischio di ritardo nella diagnosi in coorti di popolazione a rischio maggiore di sviluppare patologia mammaria. Inoltre, è nostra opinione che tali evidenze possano essere utilizzabili anche al di fuori di questo quadro emergenziale per riformulare il programma di screening rendendolo più efficiente e personalizzato.

Numerosi studi in letteratura, alcuni dei quali pilota o in fase di reclutamento, riportano come programmi di screening personalizzati permettano una riduzione dei costi con un miglioramento di outcome come QALY e del rapporto incrementale di costo ed efficacia (ICER) (Román et al. 2019).

5. Progetto di Studio BREAScore

Alla luce della nostra esperienza e alla luce della plausibile nuova ondata in autunno teorizzata dal CIDRAP (Moore et al. 2020), ci proponiamo di ripensare, secondo una nuova prospettiva, delle modalità attraverso le quali condurre lo screening senologico. Per fare ciò è necessario, preventivamente, analizzare la popolazione a rischio attraverso metodi statistici oggettivi a supporto della medicina. L'implementazione dell'*expertise* in ambito medico e in ambito statistico a nostro avviso potrebbe permettere di ridurre al minimo gli accessi in ospedale. Il Gruppo di ricerca, costituito da risorse esperte nel campo della sanità, della statistica e dell'etica clinica, intende, quindi, fornire un contributo concreto e innovativo nell'ambito sanitario attraverso la predisposizione di uno strumento metodologico da sviluppare a livello territoriale.

Il progetto di studio BREAScore (Breast COVID-19 Registry) si propone, attraverso uno strumento telematico/telemedicina di raccogliere dati sulle pazienti per definire e costruire uno strumento "medico-statistico" in grado di fornire informazioni sia sulla popolazione a rischio di tumore al seno sia sull'impatto economico che una nuova strategia di screening possa avere sul bilancio pubblico. I dati raccolti saranno interpretati anche attraverso score clinici di rischio già validati e permetteranno di effettuare un triage di tutta la popolazione a rischio per determinare coorti di popolazioni ad alto rischio a cui non sospendere l'attività di prevenzione della patologia mammaria (Breast Cancer Surveillance Consortium; National Cancer Institute; Tyrer et al. 2004; Tice et al. 2019).

I risultati complessivi del progetto di ricerca potranno essere messi a disposizione dei cittadini, della comunità scientifica e dei decisori politici nell'ottica di migliorare e proporre servizi più efficienti di screening mammario e ridurre, quindi, il rischio di ritardo nella diagnosi di tumore al seno nella popolazione femminile durante questa e future pandemie.

Di seguito si riportano il piano di lavoro definito e i relativi punti di forza. In questa sede viene, inoltre, riportato il questionario formulato per condurre l'indagine.

1.1. Piano di Lavoro

1.1.1. Predisposizione del **quadro di riferimento** socioeconomico

- Principali indicatori demografici ed economici dell'ambito territoriale e confronto nazionale
- Indicatori sullo screening mammario organizzato e spontaneo, indicatori sulla mortalità per tumore al seno dell'ambito territoriale e confronto nazionale
- Principali indicatori economico-finanziario e aggregati di finanza pubblica relativi alla spesa sanitaria dell'ambito territoriale e del bilancio dello Stato (focus sui LEA)

2.1.1. Individuazione e analisi della **popolazione di riferimento**:

- Individuazione della popolazione *target* con età compresa tra 50 e 69 anni sottoposta a screening organizzato nell'ambito territoriale (per ciascuna unità statistica, variabili anagrafiche, socioeconomiche, sanitarie, variabili relative ai fattori di rischio di tumore, ecc.)
- Individuazione della popolazione sottoposta a screening spontaneo nell'ambito territoriale (per ciascuna unità statistica, variabili anagrafiche, socioeconomiche, sanitarie, variabili relative ai fattori di rischio di tumore, ecc.)
- Costruzione della banca dati
- Analisi retrospettiva della popolazione (stima correlazione tra fattori di rischio e presenza della malattia)

3.1.1. Individuazione e definizione dei **fattori di rischio**:

- Individuazione dei principali fattori di rischio già riconosciuti dalla letteratura scientifica (età menarca, età menopausa, familiarità tumore, terapia ormonale sostitutiva, ecc.)
- Definizione di nuovi fattori di rischio ritenuti rilevanti da testare attraverso l'indagine (densità mammografica, obesità, diabete, fumo, abitudini alimentari, ecc.)

4.1.1. Formulazione del **questionario**:

- Definizione di variabili qualitative e quantitative e suddivisione in sezioni
- Sezione dati socioeconomici: età, titolo di studio, condizione economica, ecc.
- Sezione dati generali: altezza, peso, abitudini alimentari, ecc.
- Sezione fattori di rischio: principali fattori già riconosciuti dalla letteratura scientifica e nuovi fattori ritenuti rilevanti da testare nell'indagine

5.1.1. Costruzione del **campione statistico** rappresentativo sulla base della popolazione di riferimento:

- Stratificazione per provincia/comune, per principale fattore di rischio

6.1.1. Conduzione dell'**indagine** sul campione individuato

- Pubblicizzazione dell'indagine
- Somministrazione del questionario attraverso link telematico/telemedicina

7.1.1. **Raccolta dei dati**, registrazione dei questionari e costruzione della banca dati

8.1.1. **Analisi dei risultati** derivanti dall'indagine

- Trattamento di eventuali mancate risposte
- Costruzione di stimatori e indicatori

9.1.1. **Costruzione di un indicatore** sintetico sui fattori di rischio con assegnazione di *score* e definizione della soglia di *cut-off* del livello di rischio

10.1.1. **Clusterizzazione** della popolazione per livello di rischio (costruzione di *cluster* omogenei di rischio)

11.1.1. **Valutazione economica** dell'impatto dell'effettuazione dello screening sul bilancio pubblico in termini di costi differenziali *versus* valutazione economica dell'impatto della gestione del tumore in fase avanzata

12.1.1. Individuazione di un **panel** di unità statistiche da seguire nel tempo (analisi longitudinali)

2. 1. *Punti di forza:*

- utilizzo di dati pubblici e ufficiali;
- utilizzo di definizioni e classificazioni definite a livello nazionale ed europeo;
- utilizzo di tecniche statistiche;
- strumento standardizzato replicabile in altri ambiti territoriali;
- confrontabilità con dati e analisi già esistenti;
- studio e applicazione di *score*, per la prima volta, sulla popolazione italiana;
- originalità per la costruzione di un indicatore sintetico e per la valutazione dell'impatto in termini economici;
- “fotografia” su dati recenti.

3. 1. Questionario

Tabella 1 – Questionario BREAScore

Domanda	Risposte						
Varabili Socio-Economiche							
Quanti anni ha?	(variabile continua)						
Come definirebbe la tua Etnia?	Afroamericana	Ispanica	Asiatica	Nativa americana	Caucasica	Non so/altro	
Che titolo di Studio ha conseguito?	Nessun Titolo	Licenza Elementare	Licenza Media	Licenza Media Superiore	Laurea triennale	Laurea magistrale/a ciclo unico	Dottorato di ricerca/Master
Ritiene di vivere in difficoltà economiche?	No, Nessuna	Si, Qualche	Si, Molte				
Come descriverebbe la sua Abitazione?	Appartamento in città	Villetta in Quartiere residenziale	Casa in Campagna				
Quanto è alta senza scarpe in cm?	(variabile continua)						
Quanto pesa senza vestiti e senza scarpe (in Kg)?	(variabile continua)						
Varabili Alimentari							
Quanto spesso consuma bevande alcoliche?	1 o + volte al giorno	4-6 volte a settimana	1-3 volte a settimana	Meno di 1 volta a settimana			
Utilizza l'olio d'oliva come pricipale grasso alimentare?	Si				No		
Utilizza 4 o più cucchiaini di olio di oliva al giorno (incluso l'olio per friggere, per condire l'insalata, nei pasti fuori casa, ecc)?	Si				No		
Consuma 2 o più porzioni di verdura al giorno (1 porzione=200g)?	Si				No		
Consuma 3 o più porzioni (1 porzione=30g) di frutta secca (noci, mandorle, nocciole, ecc) a settimana)?	Si				No		
Consuma meno di 1 porzione (=100-150 g) di carne rossa, hamburger o prodotti a base di carne (affettati, salsicce ecc) ogni giorno?	Si				No		
Consuma meno di 1 porzione (12 g) di burro, margarina o panna al giorno?	Si				No		
Beve meno di 1 bicchiere (=100 ml) di bevande zuccherate o gassate al giorno?	Si				No		

Bevi 7 o più bicchieri (=100 ml) di vino rosso a settimana?	Si	No
Consumi 3 o più porzioni (1 porzione=150g lessati) di legumi a settimana?	Si	No
Consumi meno di 3 volte a settimana dolci o pastarelle commerciali (non fatti in casa), come torte, biscotti o creme?	Si	No
Consumi 3 o più porzioni (1 porzione=30g) di frutta secca (noci, mandorle, nocciole, ecc) a settimana?	Si	No
Sceglie preferibilmente la carne bianca (pollo, tacchino, coniglio) rispetto a quella rossa (vitello, maiale, hamburger, salsiccia)?	Si	No
Utilizza il “soffritto” (pomodoro, cipolla, aglio o porro, cotto con olio di oliva) con per cucinare verdure, pasta, riso o altri piatti 2 o più volte a settimana?	Si	No

Attività fisica e fumo

Attualmente, nel tempo libero, quanti giorni a settimana pratica attività quali SPORT, FITNESS O ATTIVITA' FISICA RICREATIVA, (es. fare jogging, andare in bicicletta o nuotare, cammino a passo svelto) continuativamente per almeno 10 minuti? Inserisca un valore medio. *(se non pratica inserisca zero)* *(variabile continua)*

Lei attualmente fuma?	Si, tutti i giorni	Si, Occasionalmente	No, ma ho fumato in passato	No, non ho mai fumato	
Se si, per quanti anni?					<i>(variabile continua)</i>
Se si, quante sigarette circa al giorno?					<i>(variabile continua)</i>

Anamnesi personale e riproduttiva

A che età ha avuto la sua prima mestruazione?			<i>(variabile continua)</i>
A che età ha avuto il suo primo figlio?			<i>(variabile continua)</i>
A che età ha avuto la sua prima mestruazione?			<i>(variabile continua)</i>
Ha effettuato mai una terapia ormonale e/o anticoncezionale?	Si	No	
Se si, inserisca nome del farmaco e durata			<i>(variabile continua)</i>
Ha eseguito una terapia ormonale per rimanere incinta	Si	No	
Se ha risposto si inserisca la durata, il numero di volte e l'eventuale fallimento			<i>(variabile continua)</i>
È affetta da Diabete?	Si	No	
Ha avuto patologie benigne mammarie in passato? <i>(cisti</i>	Si	No	

fibroadenomi minori di 2 cm)

Ha avuto una diagnosi di tumore al Seno? (*intesa come neoplasia duttale in situ o neoplasia infiltrante*) Si No

Quante biopsie mammarie ha effettuato nella Sua vita? (*variabile continua*)
per biopsie mammarie si intendono sia effettuate in camera operatoria che dal Suo radiologo o chirurgo di fiducia mediante ago (citologico, tru-cut, VAB).

Se ha effettuato una biopsia quale è stata la diagnosi	Non effettuata	Istologia sconosciuta	Lesione non proliferativa (normale benigna)	Iperplasia senza atipia	Iperplasia più atipia	Neoplasia lobulare in situ	Neoplasia infiltrante o duttale in situ
--	----------------	-----------------------	---	-------------------------	-----------------------	----------------------------	---

Quando ha effettuato l'ultimo esame diagnostico Mammografico al seno?	Meno di due anni fa	Più di due anni fa	Mai
---	---------------------	--------------------	-----

Se lo ha effettuato in quale modalità	Su invito da parte della ASL in una struttura sanitaria pubblica	Su prenotazione e in struttura privata o convenzionata
---------------------------------------	--	--

Le è stata mai diagnosticato, durante mammografia, un seno "denso"? Nel caso in cui lo ricordi come è stato definito dal suo Radiologo di Fiducia? (BI-RADS)	1 (quasi interamente grasso)	2 (densità fibrogliandolare mista)	3 (densità eterogenea)	4 (estremamente denso)	Non so
--	------------------------------	------------------------------------	------------------------	------------------------	--------

Ha familiarità per tumore ovarico e/o tumori come pancreas, melanoma o gastrico? Si No

Sono stati mai diagnosticati altri tumori in famiglia?

Se sì, quale? (*Testo libero*)
(inserire grado di parentela e sede seguito da un punto e virgola)

In particolare, quanti tra i parenti di primo grado hanno avuto diagnosi di tumore al seno?	Non so	0	1	+ di 1
---	--------	---	---	--------

Ha mai effettuato un test per verificare se è portatrice di mutazioni genetiche?	Si	No
--	----	----

Survey Finale sul gradimento del test

6. Ringraziamenti

Il Gruppo di Ricerca ringrazia sentitamente tutti gli operatori sanitari coinvolti nella pandemia COVID e il sacrificio che tutti i componenti del sistema sanitario, anche in termini di vite umane, hanno offerto all'Italia durante questa emergenza.

7. Bibliografia

- Ackerman RS, Hirschi M, Alford B, et al (2019) Enhanced REVENUE After Surgery? A Cost-Standardized Enhanced Recovery Pathway for Mastectomy Decreases Length of Stay. *World J Surg* 43:839–845. <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4850-0>
- Albrektsen G, Heuch I, Tretli S, Kvåle G (1994) Breast cancer incidence before age 55 in relation to parity and age at first and last births: A prospective study of one million norwegian women. *Epidemiology* 5:604–611. <https://doi.org/10.1097/00001648-199411000-00008>
- Arrospide A, Rue M, van Ravesteyn NT, et al (2016) Economic evaluation of the breast cancer screening programme in the Basque Country: Retrospective cost-effectiveness and budget impact analysis. *BMC Cancer* 16:. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2386-y>
- Arrospide Elgarresta A, Soto-Gordoa M, Acaiturri T, et al (2015) Coste del tratamiento del cáncer de mama por estadio clínico en el País Vasco. *Rev Esp Salud Publica* 89:93–97. <https://doi.org/10.4321/s1135-57272015000100010>
- Associazione Italiana di Oncologia Medica (2019a) I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2019. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/09/2019_Numeri_Cancro-operatori-web.pdf. Accessed 24 Oct 2019
- Associazione Italiana di Oncologia Medica (2019b) Linee guida NEOPLASIE DELLA MAMMELLA. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_LG_AIOM_Mammella.pdf. Accessed 2 Apr 2020
- Bielli A, Bernardini R, Varvaras D, et al (2018) Characterization of a new decellularized bovine pericardial biological mesh: Structural and mechanical properties. *J Mech Behav Biomed Mater* 78:420–426. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2017.12.003>
- Breast Cancer Surveillance Consortium BCSC Breast Cancer Risk Calculator Introduction. <https://tools.bscsc-scc.org/BC5yearRisk/intro.htm>. Accessed 19 Jul 2020
- Buiatti E, Barchielli A, Bartolacci S, et al (2002) Stage-specific incidence of breast cancer before the beginning of organized screening programs in Italy. *Cancer Causes Control* 13:65–71. <https://doi.org/10.1023/A:1013950821981>
- Buonomo OC, Caredda E, Portarena I, et al (2017) New insights into the metastatic behavior after breast cancer surgery, according to well-established clinicopathological variables and molecular subtypes. *PLoS One* 12:e0184680. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184680>
- Buonomo OC, Materazzo M, Pellicciaro M, et al (2020) Tor Vergata University-Hospital in the Beginning of COVID-19-Era: Experience and Recommendation for Breast Cancer Patients. *In Vivo (Brooklyn)* 34:1661–1665. <https://doi.org/10.21873/invivo.11958>
- Calì Cassi L, Biffoli F, Francesconi D, et al (2017) Anesthesia and analgesia in breast surgery: the benefits of peripheral nerve block. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 21:1341–1345
- Calì Cassi L, Vanni G, Petrella G, et al (2016) Comparative study of oncoplastic versus non-oncoplastic breast conserving surgery in a group of 211 breast cancer patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 20:2950–2954
- Chiricozzi A, Faleri S, Saraceno R, et al (2015) Tofacitinib for the treatment of moderate-to-severe psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol* 11:443–455. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2015.1013534>
- D'Cruz CM, Moody SE, Master SR, et al (2002) Persistent parity-induced changes in growth factors, TGF- β 3, and differentiation in the rodent mammary gland. *Mol Endocrinol* 16:2034–2051. <https://doi.org/10.1210/me.2002-0073>
- Di Daniele ND, Noce A, Vidiri MF, et al (2017) Impact of Mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity. *Oncotarget* 8:8947–8979
- Dietze EC, Sistrunk C, Miranda-Carboni G, et al (2015) Triple-negative breast cancer in African-American women: Disparities versus biology. *Nat. Rev. Cancer* 15:248–254
- EPICENTRO PASSI Screening mammografico dati sorveglianza Passi. <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/ScreeningMammografico#impatto>. Accessed 3 Apr 2020
- Ferroni P, Roselli M, Spila A, et al (2010) Serum sE-selectin levels and carcinoembryonic antigen mRNA-expressing cells in peripheral blood as prognostic factors in colorectal cancer patients. *Cancer*

- 116:2913–2921. <https://doi.org/10.1002/cncr.25094>
- Foca F, Mancini S, Bucchi L, et al (2013) Decreasing incidence of late-stage breast cancer after the introduction of organized mammography screening in Italy. *Cancer* 119:2022–2028. <https://doi.org/10.1002/cncr.28014>
- Gates B (2015) The next epidemic - Lessons from Ebola. *N Engl J Med* 372:1381–1384. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1502918>
- Gates B (2020) Responding to Covid-19 - A once-in-a-century pandemic? *N. Engl. J. Med.* 382:1677–1679
- Giunti G, Giunta DH, Guisado-Fernandez E, et al (2018) A biopsy of Breast Cancer mobile applications: state of the practice review. *Int J Med Inform* 110:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2017.10.022>
- Ielpo B, Mazzetti C, Venditti D, et al (2010a) A case of metachronous splenic metastasis from renal cell carcinoma after 14 years. *Int J Surg* 8:353–355. <https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2010.04.006>
- Ielpo B, Pernaute AS, Elia S, et al (2010b) Impact of number and site of lymph node invasion on survival of adenocarcinoma of esophagogastric junction☆. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 10:704–708. <https://doi.org/10.1510/icvts.2009.222778>
- Kang C, LeRoith D, Gallagher EJ (2018) Diabetes, obesity, and breast cancer. *Endocrinology* 159:3801–3812
- Kesson EM, Allardice GM, George WD, et al (2012) Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: Retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ* 344:. <https://doi.org/10.1136/bmj.e2718>
- Kozłowski J, Kozłowska A, Kocki J (2015) Breast cancer metastasis - insight into selected molecular mechanisms of the phenomenon. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 69:447–451. <https://doi.org/10.5604/17322693.1148710>
- Liu B, Ma F, Wang J, et al (2020) Health management of breast cancer patients outside the hospital during the outbreak of 2019 novel coronavirus disease. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 42:E002. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-20200221-00110>
- Marzocchella L, Sini V, Buonomo O, et al (2011) Spontaneous immunogenicity of ribosomal P0 protein in patients with benign and malignant breast lesions and delay of mammary tumor growth in P0-vaccinated mice. *Cancer Sci* 102:509–515. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2010.01814.x>
- Mineo TC, Sellitri F, Vanni G, et al (2017) Immunological and inflammatory impact of non-intubated lung metastasectomy. *Int J Mol Sci* 18:. <https://doi.org/10.3390/ijms18071466>
- Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali (2020) Coronavirus: modificate le modalità di accesso allo smart working. <https://www.lavoro.gov.it/notizie/pagine/coronavirus-modificate-le-modalita-di-accesso-allo-smart-working.aspx/>. Accessed 27 May 2020
- Moger TA, Bjørnelv GMW, Aas E (2016) Expected 10-year treatment cost of breast cancer detected within and outside a public screening program in Norway. *Eur J Health Econ* 17:745–54. <https://doi.org/10.1007/s10198-015-0719-4>
- Moore KA, Lipsitch M, Barry JM (2020) COVID-19: The CIDRAP Viewpoint Part 1: The Future of the COVID-19 Pandemic: Lessons Learned from Pandemic Influenza
- National Cancer Institute Breast Cancer Risk Assessment Tool. <https://bcrisktool.cancer.gov/calculator.html>. Accessed 19 Jul 2020
- Orsaria P, Caredda E, Genova F, et al (2018) Additional nodal disease prediction in breast cancer with sentinel lymph node metastasis based on clinicopathological features. *Anticancer Res* 38:2109–2117. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12451>
- Orsaria P, Varvaras D, Vanni G, et al (2014) Nodal Status Assessment in Breast Cancer: Strategies of Clinical Grounds and Quality of Life Implications. <https://doi.org/10.1155/2014/469803>
- Presidente del consiglio dei ministri (2001) DECRETO DEL PRESIDENTE DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI 29 novembre 2001: Definizione dei livelli essenziali di assistenza . In: Gazz. Uff. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2002/02/08/02A00907/sg>. Accessed 18 May 2020
- Quotidiano Sanità (2020) Viaggio della speranza. Ogni anno 2 mld di euro dal Sud al Nord. Il Manifesto dei pazienti. https://www.quotidianosanita.it/cronache/articolo.php?articolo_id=22572. Accessed 27 May 2020

- Román M, Sala M, Domingo L, et al (2019) Personalized breast cancer screening strategies: A systematic review and quality assessment. *PLoS One* 14:e0226352. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226352>
- Russo J, Balogh GA, Russo IH (2008) Full-term pregnancy induces a specific genomic signature in the human breast. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17:51–66. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-0678>
- Schedin P (2006) Pregnancy-associated breast cancer and metastasis. *Nat. Rev. Cancer* 6:281–291
- Seguí FL, Parella JF, García XG, et al (2020) A cost-minimization analysis of a medical record-based, store and forward and provider-to-provider telemedicine compared to usual care in Catalonia: More agile and efficient, especially for users. *Int J Environ Res Public Health* 17:. <https://doi.org/10.3390/ijerph17062008>
- Sjödin¹ H, Wilder-Smith A, Osman² S, et al Only strict quarantine measures can curb the coronavirus disease (COVID-19) outbreak in Italy, 2020. 1. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.13.2000280>
- Skinner KA, Helsper JT, Deapen D, et al (2003) Breast cancer: Do specialists make a difference? *Ann. Surg. Oncol.* 10:606–615
- Soldati L, Di Renzo L, Jirillo E, et al (2018) The influence of diet on anti-cancer immune responsiveness. *J. Transl. Med.* 16
- Tice JA, Bissell MCS, Miglioretti DL, et al (2019) Validation of the breast cancer surveillance consortium model of breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 175:519–523. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05167-2>
- Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J (2004) A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 23:1111–1130. <https://doi.org/10.1002/sim.1668>
- Van Zee KJ, Manasseh DME, Bevilacqua JLB, et al (2003) A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 10:1140–1151. <https://doi.org/10.1245/ASO.2003.03.015>
- VANNI G, MATERAZZO M, PELLICCIARO M, et al (2020) Breast Cancer and COVID-19: The Effect of Fear on Patients' Decision-making Process. *In Vivo (Brooklyn)* 34:1651–1659. <https://doi.org/10.21873/invivo.11957>
- Vanni G, Materazzo M, Perretta T, et al (2019) Impact of awake breast cancer surgery on postoperative lymphocyte responses. *In Vivo (Brooklyn)* 33:1879–1884. <https://doi.org/10.21873/invivo.11681>
- Vanni G, Materazzo M, Santori F, et al (2020a) The Effect of Coronavirus (COVID-19) on Breast Cancer Teamwork: A Multicentric Survey. *In Vivo* 34:1685–1694. <https://doi.org/10.21873/invivo.11962>
- Vanni G, Pellicciaro M, Materazzo M, et al (2020b) Breast. *Front Oncol* 10:938. <https://doi.org/10.3389/FONC.2020.00938>
- Vanni G, Pellicciaro M, Materazzo M, et al (2020c) Breast Cancer Diagnosis in Coronavirus-Era: Alert From Italy. *Front Oncol* 10:938. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00938>
- Vanni G, Tacconi F, Sellitri F, et al (2010) Impact of awake videothoroscopic surgery on postoperative lymphocyte responses. *Ann Thorac Surg* 90:973–978. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.04.070>
- Ward JH, Chair V, Ahrendt GM, et al (2020) NCCN Guidelines Version 1.2020 Breast Cancer Risk Reduction Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_risk.pdf. Accessed 19 Jul 2020
- Zhao L, Zhang L, Liu JW, et al (2020) The treatment proposal for the patients with breast diseases in the central epidemic area of 2019 coronavirus disease. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 58:E005. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112139-20200221-00116>

ABSTRACT

Breast cancer is the first cancer diagnosis in Italy with around 53,000 cases every year. Due to the social cost, the Italian Government has introduced mammography screening since 2001. This measure has resulted in numerous benefits in terms of survival (87% at 5 years) and QALY (Quality Adjusted Life Years). In fact, an early treatment allows to achieve better clinical outcome through less invasive treatments. COVID-19 emergency implied a rapid remodulation of Health System in term of resources, spaces and methods of assistance. During the lockdown health services considered non-urgent were temporary interrupted without any safeguard mechanism, of all screening programs. The effect of the COVID pandemic had an impact not only on diagnostic delay, but also on the psychosocial health of patients and healthcare professionals. During the epidemic dedicated paths, implementation of already validated medical-surgical techniques were used in order to reduce the impact of the pandemic on the treatment of urgent cancer patients. Despite all these measures, up to 40% of Breast surgical procedure reduction were recorded in march 2020. Breast cancer's predictive risk model are needed in order to avoid detrimental effect of future pandemics or during new lockdown due to COVID-19 second wave in next fall. Screening blockade requires safeguard mechanisms and risk factors health planning to stratify population according to breast cancer risk. The Research Group, made up of experts in the field of health and statistics, aim to provide an innovative contribution in the health screening system through a methodological tool to be developed at a local health system. BREAScore (Breast COVID-19 Registry) aims to collect anamnestic data of patients, define and build a "medical-statistical" tool in order to provide information both on the population at risk for breast cancer and the economic impact of the new screening strategy.