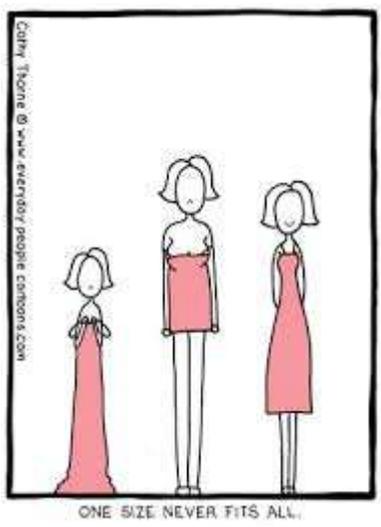


Lo screening personalizzato: un'opportunità da cogliere?



One size fits all?



One size fits all?



PICCOLA STORIA DELLO SCREENING MAMMOGRAFICO

Screening mammografico biennale tra 50-70 anni: **riduzione della mortalità 20-30%** (7 RCT - studi osservazionali)

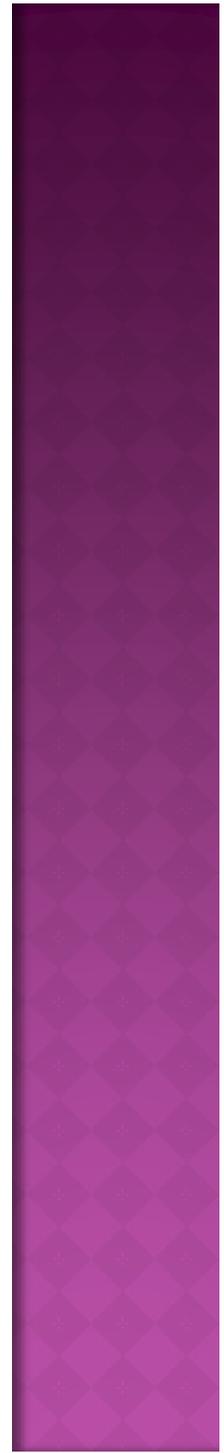
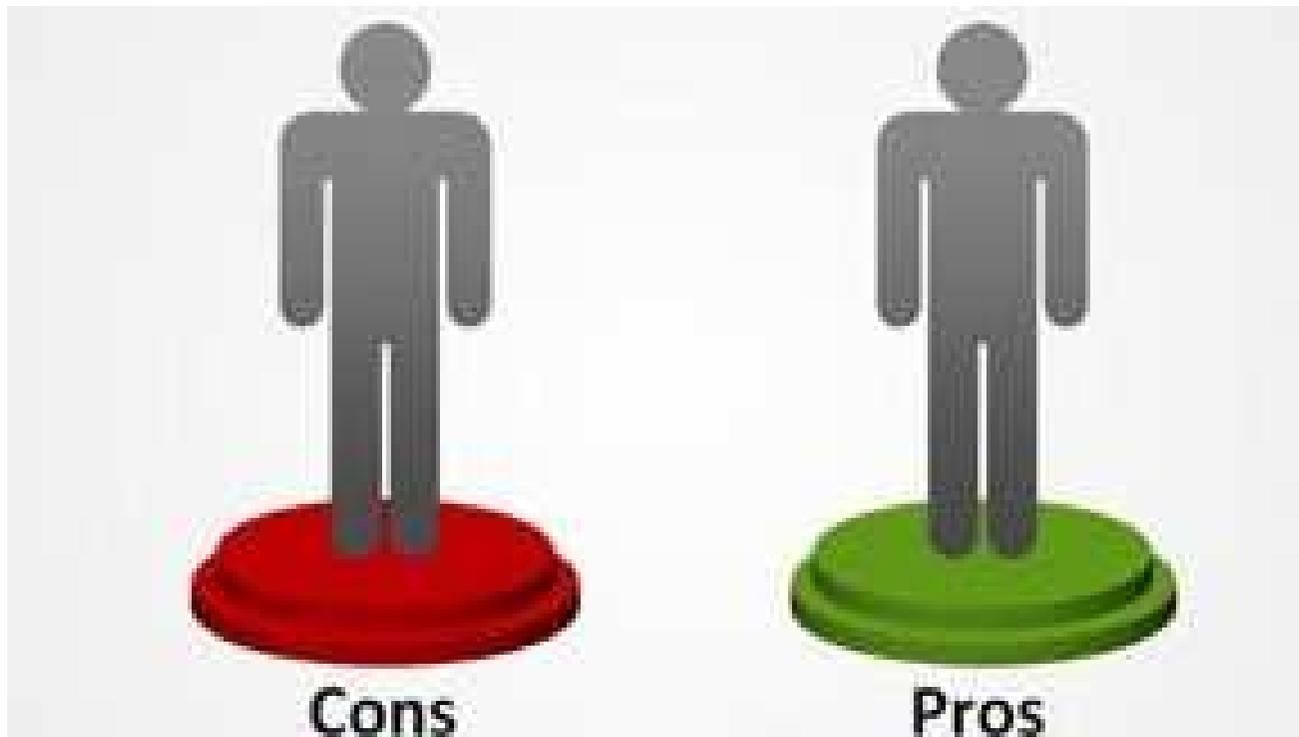
Trend temporali di riduzione della mortalità: **20-30%** dal 1990 (di cui si stima il 50% dovuta alla diffusione dei programmi di screening)

Grandissimo impatto degli screening mammografici organizzati di popolazione in termini di:

- aumento della consapevolezza nelle donne e negli operatori
- introduzione del concetto di controllo della qualità in modo sistematico e standardizzato
- approccio multidisciplinare

ma...

BILANCIA TRA EFFETTI POSITIVI E NEGATIVI



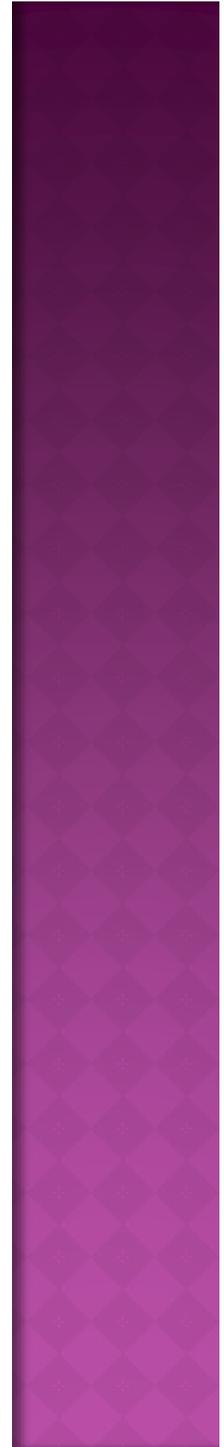
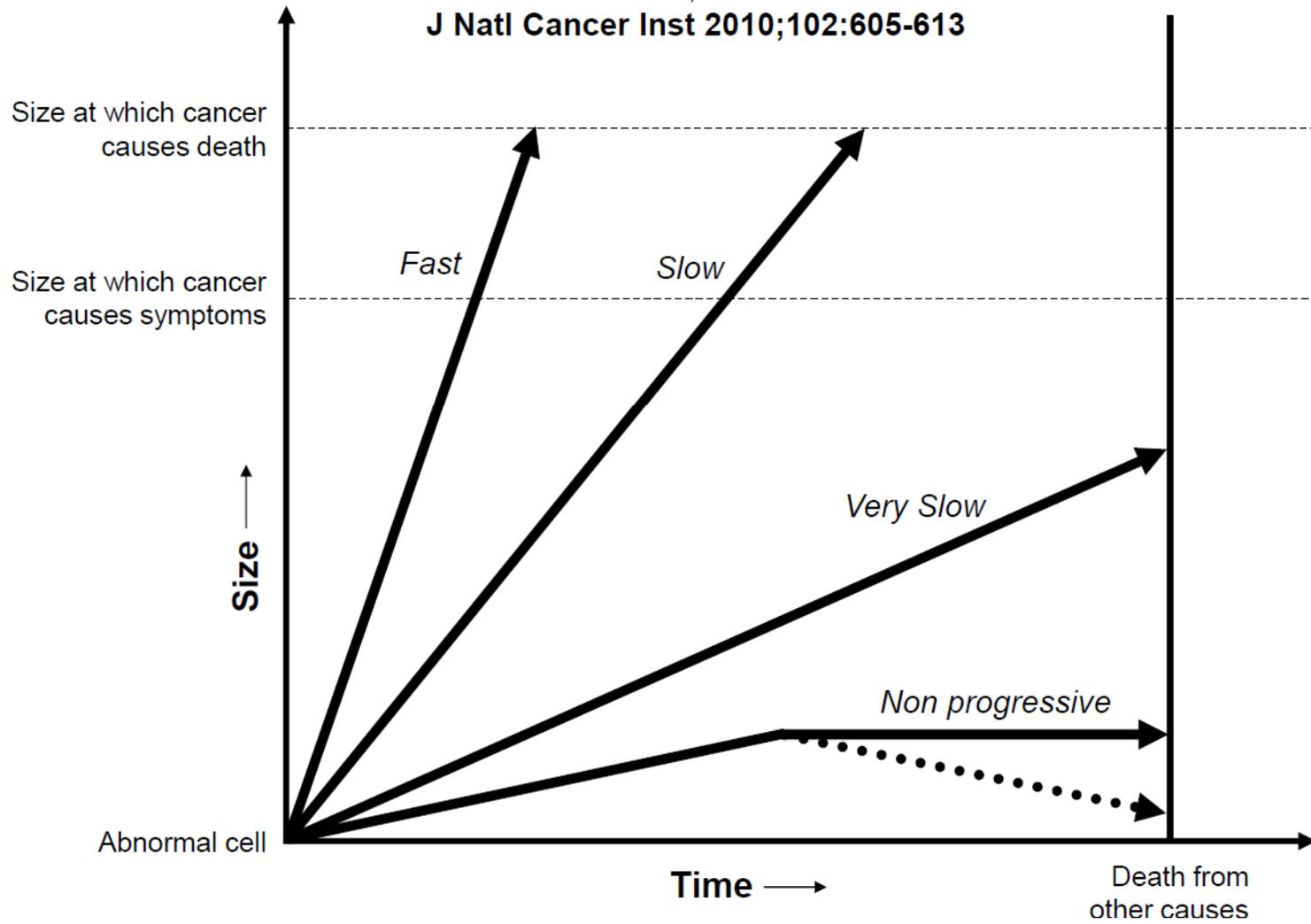
VANTAGGI E SVANTAGGI DELLO SCREENING

- ◉ Sovradiagnosi e sovratrattamento
- ◉ Falsi positivi/negativi
- ◉ Ansia



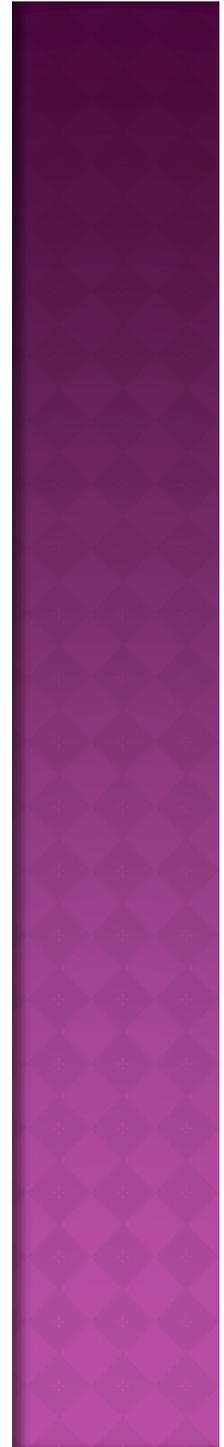
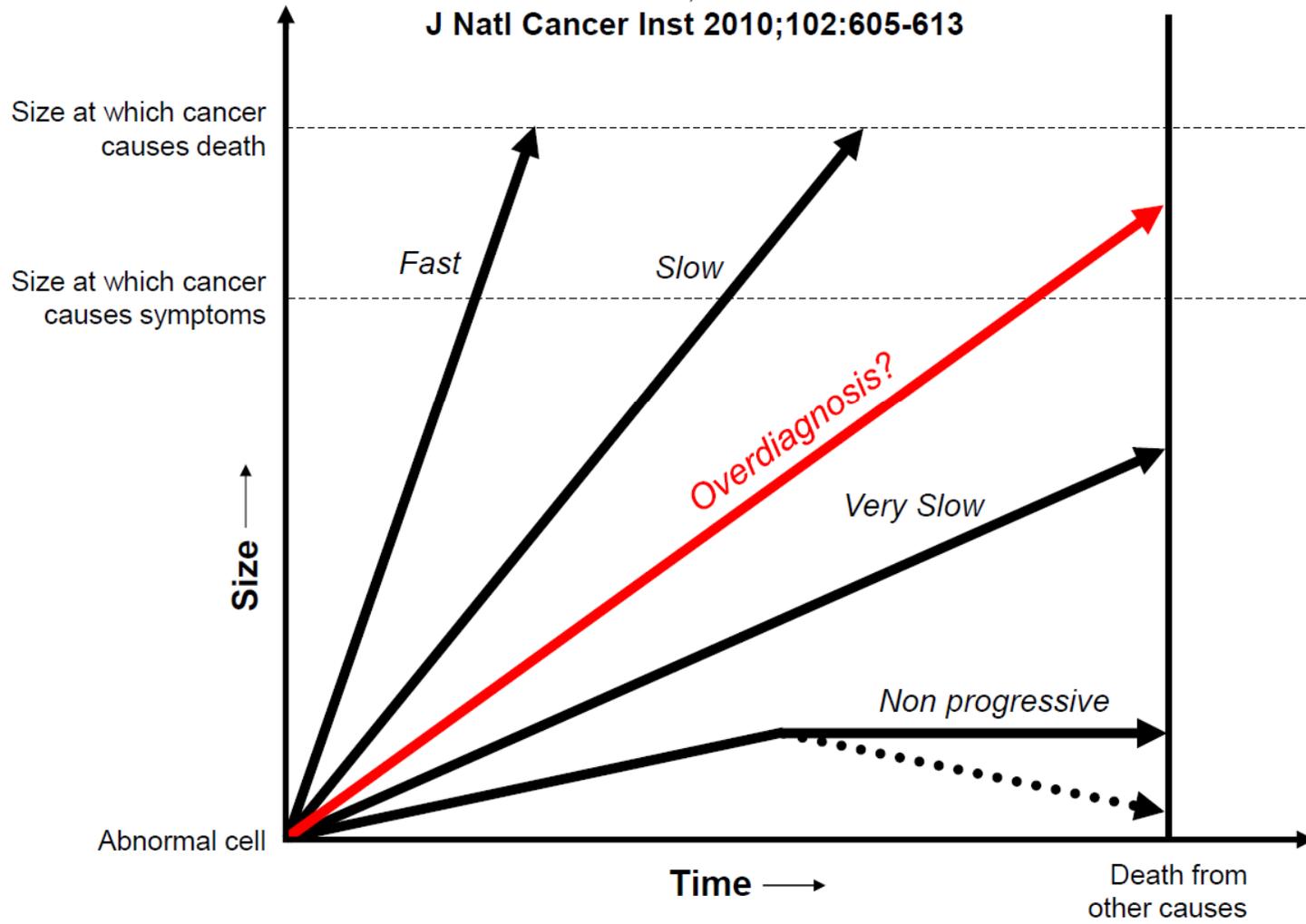
Overdiagnosis in Cancer

H. Gilbert Welch, William C. Black
J Natl Cancer Inst 2010;102:605-613



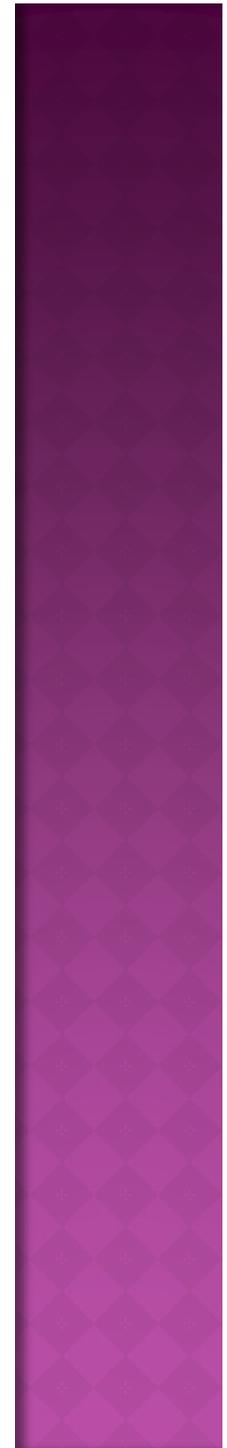
Overdiagnosis in Cancer

H. Gilbert Welch, William C. Black
J Natl Cancer Inst 2010;102:605-613



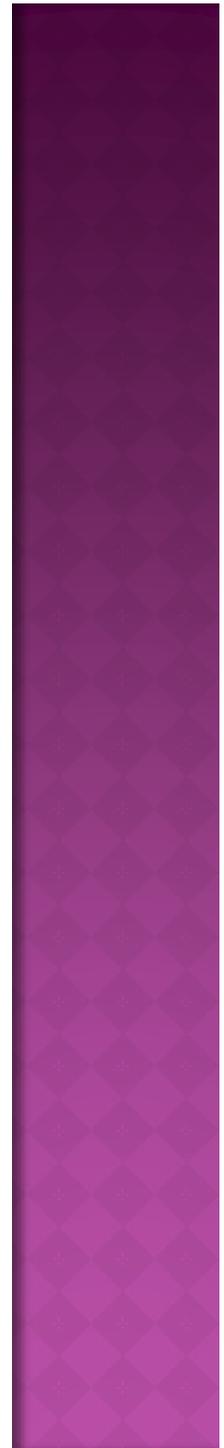
Women invited / screened for 20 years starting at age 50

	EUROSCREEN review (screening interval 2 years)	UK Independent review (screening interval 3 years)
Mortality reduction	28% (invited) 42% (screened)	20% (invited) 25% (screened)
Absolute mort. benefit (lives saved)	1 / 127 (screened)	1 / 235 (invited) 1 / 180 (screened)
Over-diagnosis	6.5% of incident ca. in absence of screening	11% of incident ca. since start of screening
FP (non invasive inv.)	17%	
FP (invasive inv.)	3%	



For every 10000 women screened since age 50 for 20 years:

	EUROSCREEN review (screening interval 2 years, follow up till age 79)	UK Independent review (screening interval 3 years)
Cases diagnosed	710	
BC deaths expected	300 (190 IBM)	
Lives saved	80	56
Over-diagnosed cases	40	168
LS : OD	1 : 0.5	1 : 3



- ◉ **Screening selettivo**: procedura di screening standard offerta a un sottogruppo della popolazione limitato e selezionato utilizzando uno o più fattori di rischio
 - alta costo efficacia
 - alta partecipazione della popolazione invitata
 - alta prevalenza della malattia

- ◉ **Screening personalizzato (tailored)**: procedure di screening multiple diversificate nella frequenza e composizione in funzione del livello personale di rischio stimato sulla base dell'esposizione a più fattori di rischio noti ed offerte alla popolazione generale
 - possibile aumento dell'efficacia tra le donne con rischio più alto con possibile aumento dell'efficacia media
 - possibile riduzione della sovradiagnosi tra le donne a basso rischio con possibile riduzione complessiva della sovradiagnosi
 - possibile riduzione dei falsi positivi radiologici
 - possibile riduzione dei costi totali



QUALE LO SCOPO DI UNO SCREENING PERSONALIZZATO?

- ◉ Offrire uno screening più sensibile ed intenso alle donne con rischio aumentato (aspetto molto studiato)
- ◉ Offrire uno screening meno intenso, con intervalli più lunghi, riduzione dei tassi di richiamo e conseguente riduzione anche dei costi (aspetto molto meno studiato)

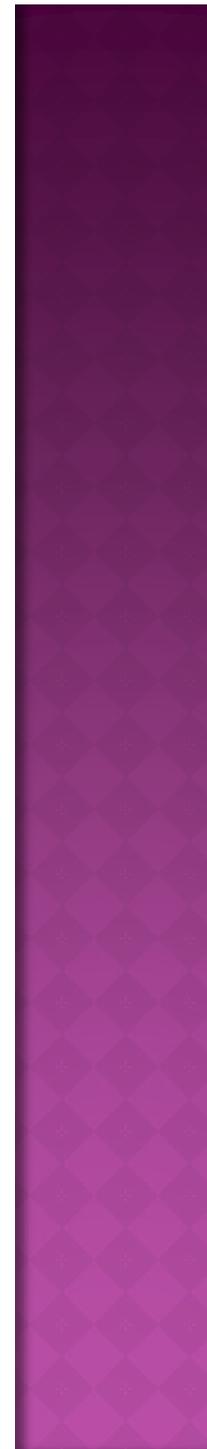


Table 2 Known breast cancer risk factors and their incorporation into existing risk prediction models

	Relative risk at extremes	Gail	Claus	BRCAPRO Ford	Tyrer-Cuzick	BOADICEA
Prediction						
Personal information						
Age (20 to 70)	30 (20 versus 70)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Body mass index/weight gain	2 (loss versus gain from 30) [49]	No	No	No	Yes	No
Alcohol intake	1.28 [28] (0 versus 4 units) daily	No	No	No	No	No
Hormonal/reproductive factors						
Age of menarche	1.5 (<10 versus >16) [57]	Yes	No	No	Yes	No
Age of first live birth	3 (>35 versus <19) [58]	Yes	No	No	Yes	No
Age of menopause	2 (>55 versus <40) [57]	No	No	No	Yes	No
Hormone replacement therapy use	2 (combined for 10 years current versus never) [59]	No	No	No	Yes	No
Oral contraceptive pill use	1.24 (current versus never) [60]	No	No	No	No	No
Breast feeding	0.8 (>4 years versus none) [61]	No	No	No	No	No
Plasma oestrogen	6 [62]	No	No	No	No	No
Personal breast disease						
Breast biopsies	2 [63]	Yes	No	No	Yes	No
Atypical ductal hyperplasia	4 [63]	Yes	No	No	Yes	No
Lobular carcinoma <i>in situ</i>	4 [63]	No	No	No	Yes	No
Mammographic breast density	6 [64]	Has been modelled in some studies	No	No	Yes	No
Family history						
First-degree relatives	3.6 [65] (2 versus none in FDR)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Second-degree relatives	1.5 [65]	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Third-degree relatives		No	No	No	No	Yes
Age of onset of breast cancer	3 (<50 in sister versus none) [65]	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Bilateral breast cancer	3 (<50 in FDR versus none)	No	No	Yes	Yes	Yes
Ovarian cancer	1.5 [26]	No	No	Yes	Yes	Yes
Male breast cancer	3 (<45 years in daughters) [64]	No	No	Yes	Yes	Yes
Genetic testing						
<i>BRCA1/2</i>	15	No	No	Yes	Yes	Yes
SNPs	10 (top 1 % versus bottom 1 % for 77 SNPs) [67]	Has been added in some studies	No	Soon	Soon	Soon

BOADICEA, Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm; FDR, first-degree relative; SNP, single-nucleotide polymorphism. Table adapted from [68]

Table 2 Known breast cancer risk factors and their incorporation into existing risk prediction models

	Relative risk at extremes	Gail	Claus	BRCAPRO Ford	Tyrer-Cuzick	BOADICEA
Prediction						
Personal information						
Age (20 to 70)	30 (20 versus 70)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Body mass index/weight gain	2 (loss versus gain from 30) [49]	No	No	No	Yes	No
Alcohol intake	1.28 [28] (0 versus 4 units) daily	No	No	No	No	No
Hormonal/reproductive factors						
Age of menarche	1.5 (<10 versus >16) [57]	Yes	No	No	Yes	No
Age of first live birth	3 (>35 versus <19) [58]	Yes	No	No	Yes	No
Age of menopause	2 (>55 versus <40) [57]	No	No	No	Yes	No
Hormone replacement therapy use	2 (combined for 10 years current versus never) [59]	No	No	No	Yes	No
Oral contraceptive pill use	1.24 (current versus never) [60]	No	No	No	No	No
Breast feeding	0.8 (>4 years versus none) [61]	No	No	No	No	No
Plasma oestrogen	6 [62]	No	No	No	No	No
Personal breast disease						
Breast biopsies	2 [63]	Yes	No	No	Yes	No
Atypical ductal hyperplasia	4 [63]	Yes	No	No	Yes	No
Lobular carcinoma <i>in situ</i>	4 [63]	No	No	No	Yes	No
Mammographic breast density	6 [64]	Has been modelled in some studies	No	No	Yes	No
Family history						
First-degree relatives	3.6 [65] (2 versus none in FDR)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Second degree relatives	1.5 [65]	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Third-degree relatives		No	No	No	No	Yes
Age of onset of breast cancer	3 (<50 in sister versus none) [65]	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Bilateral breast cancer	3 (<50 in FDR versus none)	No	No	Yes	Yes	Yes
Ovarian cancer	1.5 [26]	No	No	Yes	Yes	Yes
Male breast cancer	3 (<45 years in daughters) [64]	No	No	Yes	Yes	Yes
Genetic testing						
<i>BRCA1/2</i>	15	No	No	Yes	Yes	Yes
SNPs	10 (top 1% versus bottom 1% for 77 SNPs) [67]	Has been added in some studies	No	Soon	Soon	Soon

BOADICEA, Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm; FDR, first-degree relative; SNP, single-nucleotide polymorphism. Table adapted from [68]

Densità
mammografica

Storia
riproduttiva

Precedenti
biopsie

Modelli di
predizione
del rischio
per BC

Familiarità

Consumo di
alcol



MAMMOGRAPHIC DENSITY

Mammographic density is the single assessable risk factor with the largest population-attributable risk and also has a substantial heritable component. The difference in risk between women with extremely dense, as opposed to predominantly fatty, breasts is approximately **four- to six-fold** .

Incorporation of mammographic density into standard risk prediction models has been associated with some improvement in precision of risk prediction.

Table 2. Updated meta-analysis of the association between breast density and the incidence of invasive breast cancer in general populations*

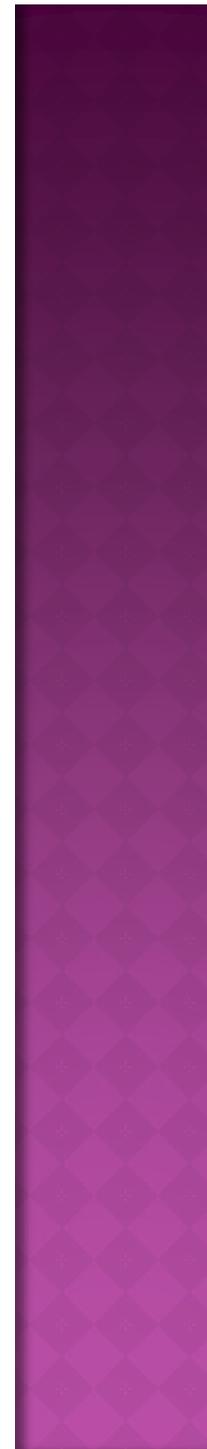
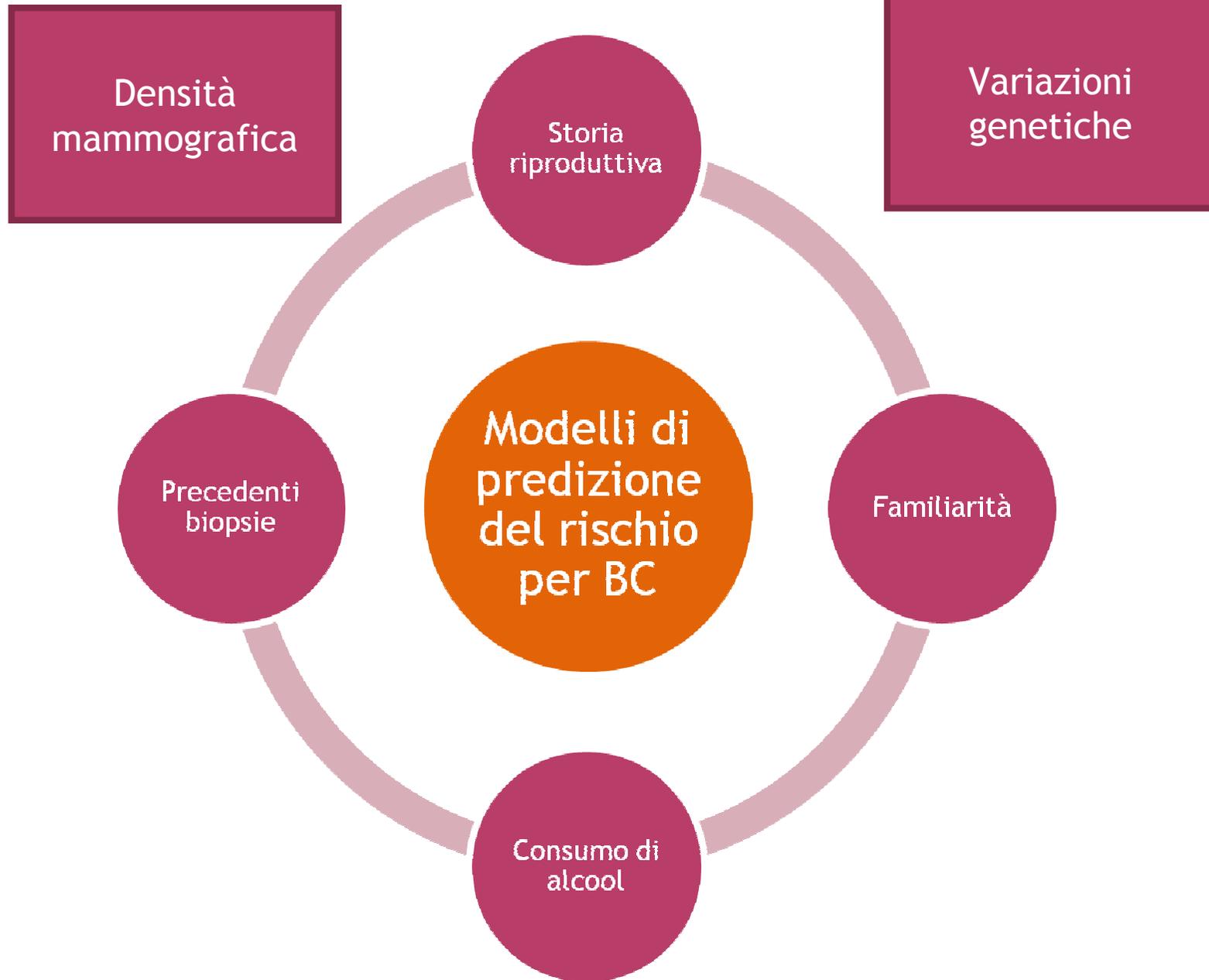
Method of breast density measurement	Category	RR (95% CI)
Wolfe gradet	N1 (fatty)	1 (reference)
	P1	1.76 (1.41 to 2.19)
	P2	3.05 (2.54 to 3.66)
	Dy (most dense)	3.98 (2.53 to 6.27)
BI-RADS	1 (fatty)	1 (reference)
	2 (scattered densities)	2.03 (1.61 to 2.56)
	3 (heterogeneously dense)	2.95 (2.32 to 3.73)
	4 (extremely dense)	4.03 (3.10 to 5.26)
% Of breast area that is dense	<5	1 (reference)
	5–24	1.74 (1.50 to 2.03)
	25–49	2.15 (1.87 to 2.48)
	50–74	2.92 (2.55 to 3.34)
	≥75	4.20 (3.61 to 4.89)

* The meta-analysis by McCormack et al. (29) was included in this meta-analysis. All studies were adjusted for age; studies that further adjust for body mass index or weight observed somewhat stronger associations. CI = confidence interval; BI-RADS = Breast Imaging Reporting and Data System; RR = relative risk.

† Wolfe grades: N1 = normal fatty breast, P1 = prominent ducts occupy less than 25% of the breast image; P2 = prominent ducts occupy 25%–75%; Dy = dysplastic breast with sheets of dense parenchyma.

DENSITÀ MAMMARIA (INCERTEZZE)

- ◉ Classificazione eterogenea (BIRADS/Wolfe, % di seno denso).
- ◉ Soggettività dell'interpretazione
- ◉ Reale problema tecnico
- ◉ Miglioramento della misurazione attraverso l'utilizzo di algoritmi di calcolo della densità quantitativi e semiquantitativi



GENETIC VARIANT ASSESSMENT

A large number of common genetic variants have now been linked to small increases or decreases in BC risk. These variants, called single-nucleotide polymorphisms (SNPs), appear to act in a multiplicative fashion.

Those women with no family history of BC can potentially reach a high lifetime risk from the multiplicative effects of SNPs alone. So far, 94 validated SNPs for BC risk have been published. Use of a much smaller panel of SNPs did improve the Gail model in predicting BC and seems to be particularly useful in women with dense breasts.

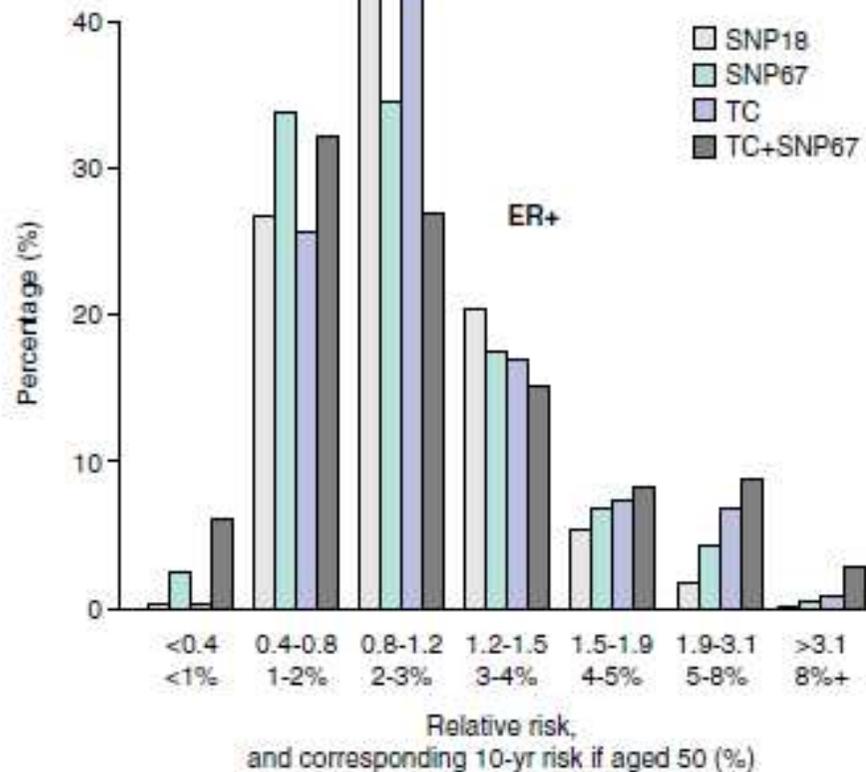
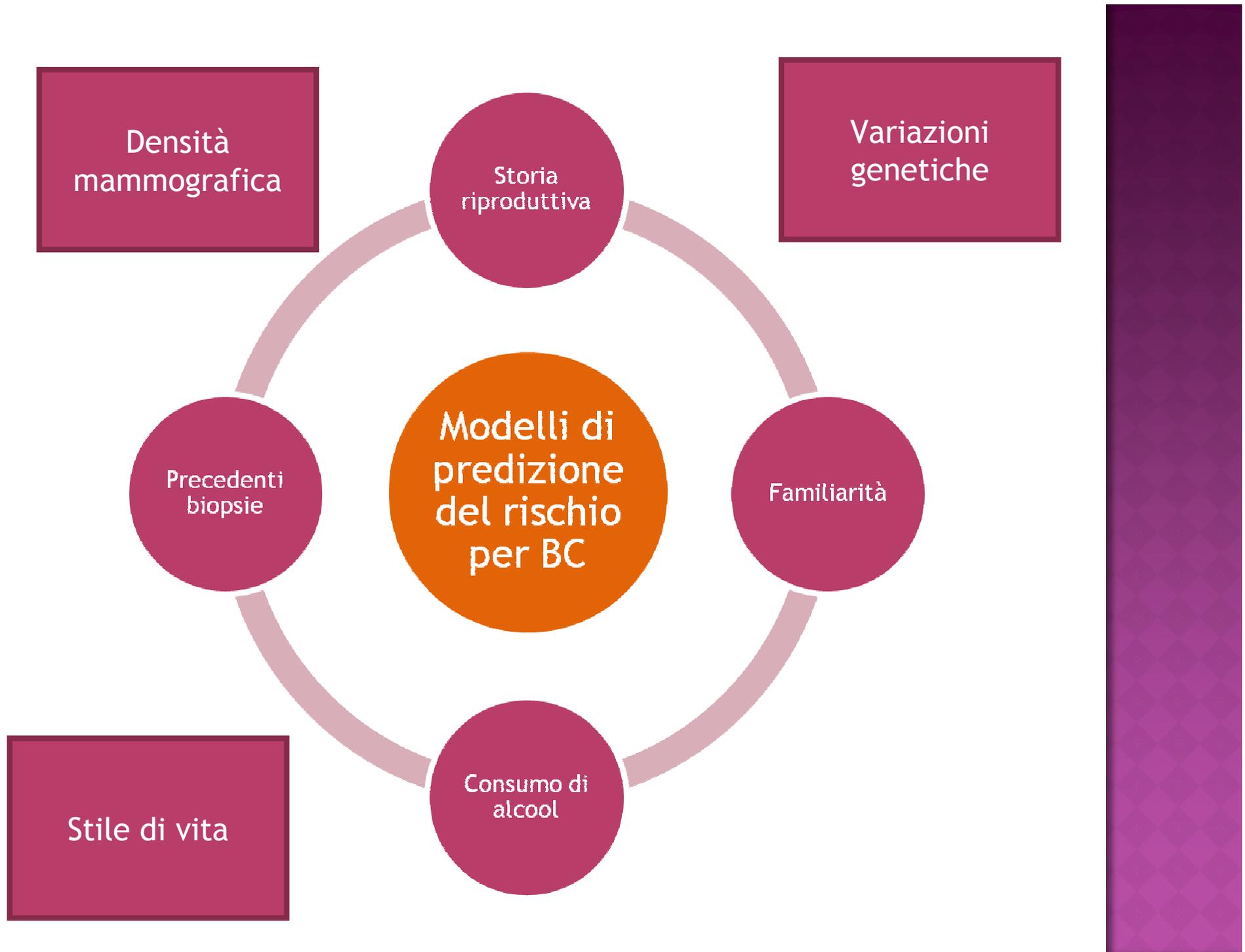


Figure 2 Estimation of the effect on the distribution of Tyrer-Cuzick scores by adding the results of 18 or 67 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in 10,000 women [53]. Adding SNPs increases the number of women in high- and low-risk groups. ER, estrogen receptor; SNP 18 and SNP 67, distribution using SNPs alone; TC, the Tyrer-Cuzick score alone; TC + SNP67, distribution of the combined score.



PHYSICAL ACTIVITY, AND THE RISK OF CANCER

In the judgement of the Panel, physical activity¹ modifies the risk of the following cancers. Judgements are graded according to the strength of the evidence.

	DECREASES RISK	INCREASES RISK
Convincing	Colon ²	
Probable	Breast (postmenopause) Endometrium	
Limited — suggestive	Lung Pancreas Breast (premenopause)	
Substantial effect on risk unlikely	None identified	

- 1 Physical activity of all types: occupational, household, transport, and recreational.
- 2 Much of the evidence reviewed grouped colon cancer and rectal cancer together as 'colorectal' cancer. *The Panel judges* that the evidence is stronger for colon than for rectum.

FOOD, NUTRITION, PHYSICAL ACTIVITY, AND CANCER OF THE BREAST (PREMENOPAUSE)

In the judgement of the Panel, the factors listed below modify the risk of cancer of the breast (premenopause). Judgements are graded according to the strength of the evidence.

	DECREASES RISK	INCREASES RISK
Convincing	Lactation	Alcoholic drinks
Probable	Body fatness	Adult attained height ¹ Greater birth weight
Limited — suggestive	Physical activity ²	
Limited — no conclusion	Cereals (grains) and their products; dietary fibre; potatoes; vegetables; fruits; pulses (legumes); soya and soya products; meat; poultry; fish; eggs; milk and dairy products; fats and oils; total fat; vegetable fat; fatty acid composition, <i>trans</i> -fatty acids; cholesterol; sugar (sucrose); other sugars; sugary foods and drinks; coffee; tea; carbohydrate; starch; glycaemic index; protein; vitamin A; riboflavin; vitamin B6; folate; vitamin B12; vitamin C; vitamin D; vitamin E; calcium; iron; selenium; carotenoids; isoflavones; dichlorodiphenyldichloroethylene; dichlorodiphenyltrichloroethane; dieldrin; hexachlorobenzene; hexachlorocyclohexane; <i>trans</i> -nonachlor; polychlorinated biphenyls; dietary patterns; culturally defined diets; adult weight gain; energy intake; being breastfed	
Substantial effect on risk unlikely	None identified	

FOOD, NUTRITION, PHYSICAL ACTIVITY, AND CANCER OF THE BREAST (POSTMENOPAUSE)

In the judgement of the Panel, the factors listed below modify the risk of cancer of the breast (postmenopause). Judgements are graded according to the strength of the evidence.

	DECREASES RISK	INCREASES RISK
Convincing	Lactation	Alcoholic drinks Body fatness Adult attained height ¹
Probable	Physical activity ²	Abdominal fatness Adult weight gain
Limited — suggestive		Total fat
Limited — no conclusion	Cereals (grains) and their products; dietary fibre; potatoes; vegetables and fruits; pulses (legumes); soya and soya products; meat; poultry; fish; eggs; milk and dairy products; fats and oils; vegetable fat; fatty acid composition; cholesterol; sugar (sucrose); sugary foods and drinks; coffee; tea; carbohydrate; starch; glycaemic index; protein; vitamin A; riboflavin; vitamin B6; folate; vitamin B12; vitamin C; vitamin D; vitamin E; calcium; iron; selenium; carotenoids; isoflavones; dichlorodiphenyldichloroethylene; dichlorodiphenyltrichloroethane; dieldrin; hexachlorobenzene; hexachlorocyclohexane; <i>trans</i> -nonachlor; polychlorinated biphenyls; dietary patterns; culturally defined diets; birth weight; birth length; energy intake; being breastfed	
Substantial effect on risk unlikely	None identified	

STILI DI VITA E RISCHIO DI TUMORE DELLA MAMMELLA

High-quality observational data show that weight gain in the pre-menopausal period and being overweight or obese after the menopause increase BC risk .



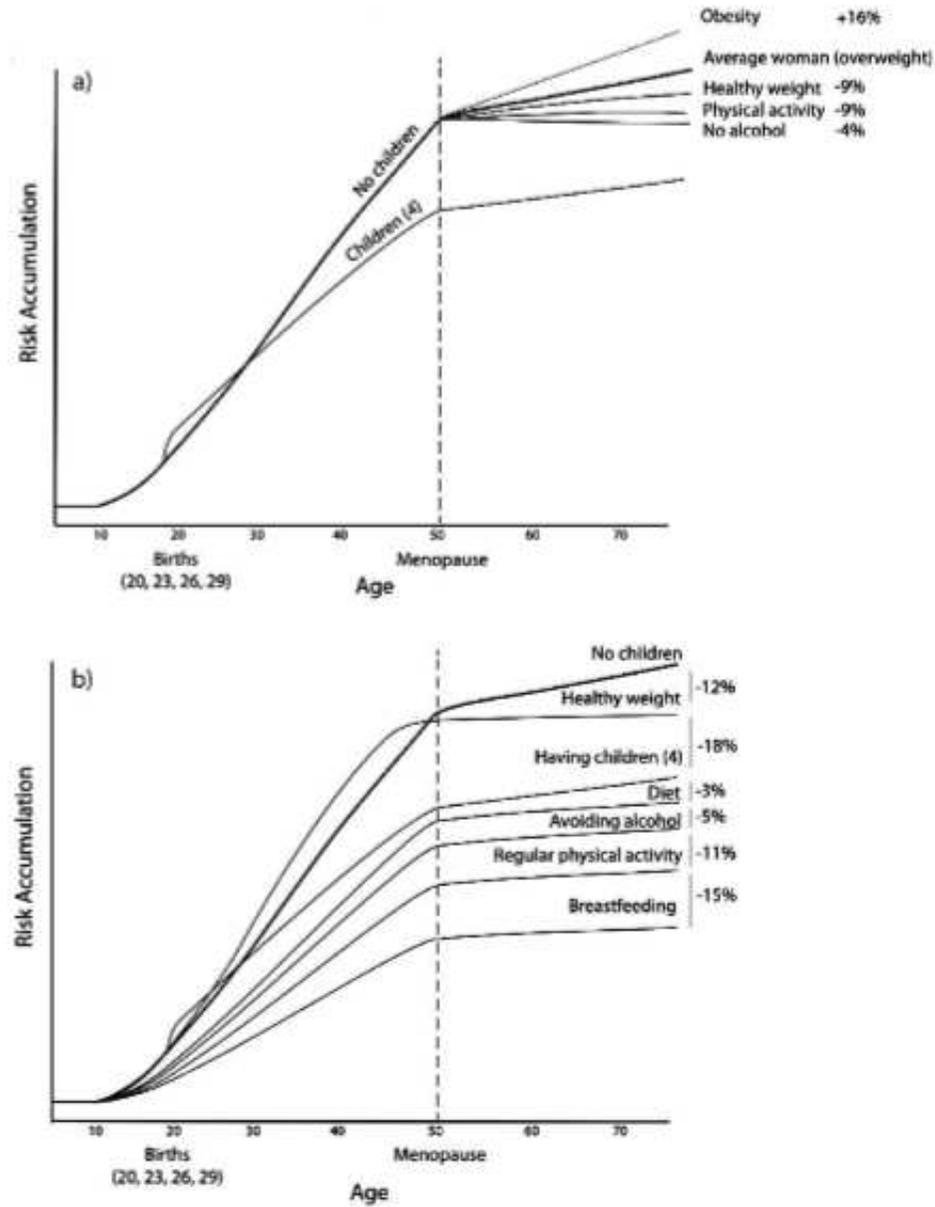


FIGURE 1. Breast Cancer Risk Reduction Achievable by Life Stage. Risk is illustrated (a) starting in midlife (with 22% missed because it is diagnosed before age 50 years) and (b) starting in early life. In figure a (midlife), the factors that are illustrated for nulliparous women (body weight, physical activity, and alcohol intake) also affect the risk in parous women.

STILI DI VITA E RISCHIO DI TUMORE DELLA MAMMELLA

A meta-analysis estimated that for each 5-kg/m² increase in body mass index the risk of BC was increased by 12 % .

Sustained weight reduction of 5 % of body weight in the IOWA Women's Health Study reduced post-menopausal BC risk by 25 % to 40 % compared with women who continued to gain weight .

In the Nurses' Health Study, post-menopausal women who maintained a body weight reduction of 10 kg or more and did not take hormone replacement therapy had a 50 % reduction in BC risk .

STILI DI VITA E RISCHIO DI TUMORE DELLA MAMMELLA

A review of 73 observational studies indicated that moderate- to vigorous intensity physical activity reduced the risk of BC by approximately 25 % in pre- and post-menopausal women compared with inactive women .

Alcohol is estimated to increase BC risk by 7 % to 10 % for each 10-g increase in daily alcohol intake [35].

The Nurses' Health Study showed that women who consumed three to six drinks per week were 15 % more likely to develop BC compared with never-drinkers .

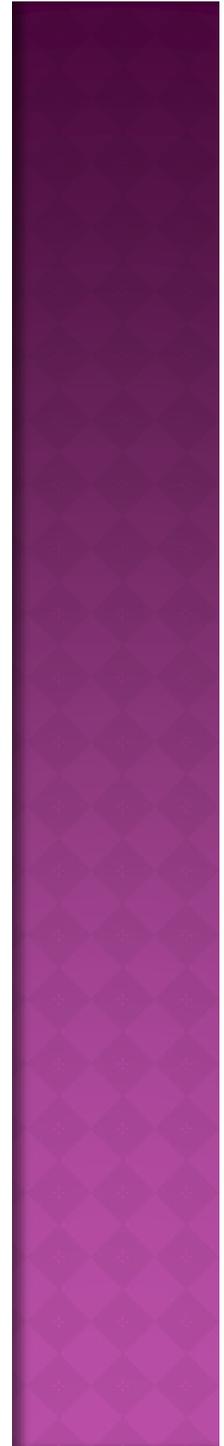
STUDI IN CORSO

PROCAS (Manchester) 60,000 women attending the NHS Breast Screening Programme

KARMA (Stockholm) 100,000 women at their 2-yearly screening appointment

PRISMA (the Netherlands) 90,000 screening participants, including 30,000 blood samples.

- ◉ Mammographic breast density
- ◉ Lifestyle
- ◉ Reproductive information
- ◉ Family history
- ◉ Blood/saliva sample



E IN ITALIA ?



**TAILORED BREAST
SCREENING IN DONNE 45-
49 ANNI: UNO STUDIO
RANDOMIZZATO DI
POPOLAZIONE E DI NON
INFERIORITÀ “TBS TRIAL”**



TBS TRIAL

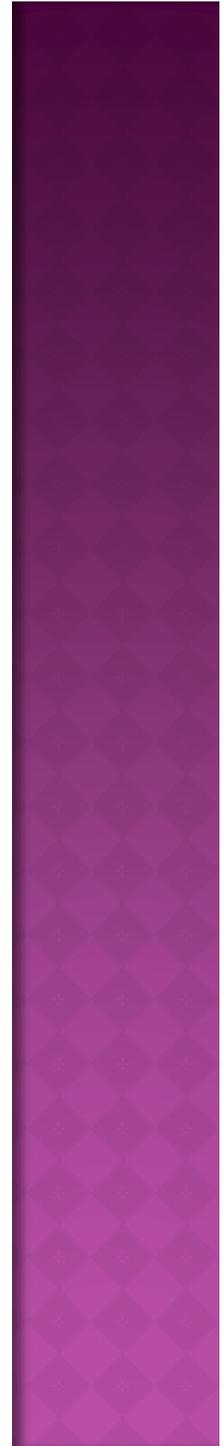
- ◉ Firenze
 - ◉ Torino
 - ◉ Veneto (Thiene-Dolo Mirano)
 - ◉ Forli
 - ◉ Milano
-
- ◉ Totale: 15.000 donne

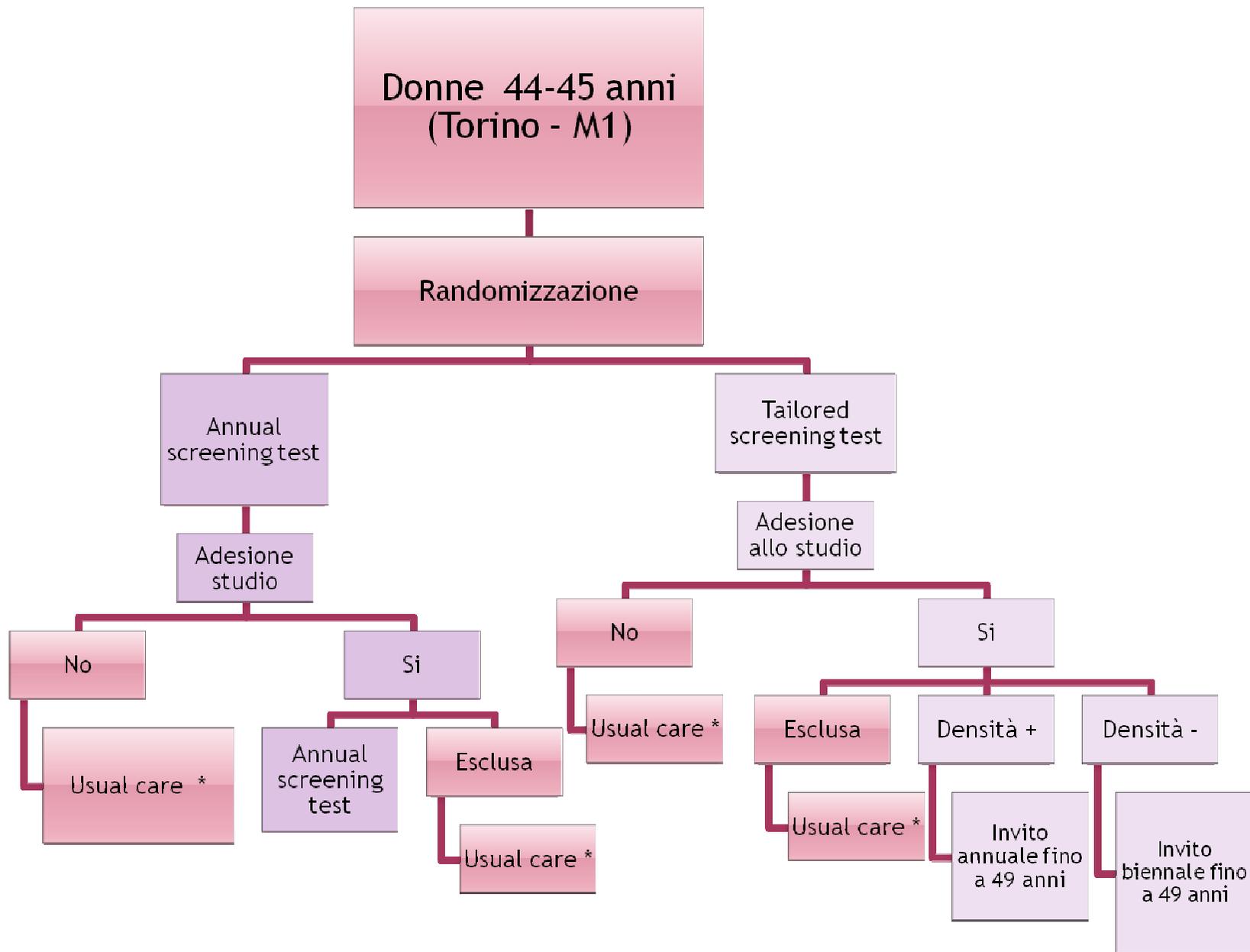
OBIETTIVO

- ◉ L'obiettivo principale è valutare la possibilità di utilizzare la **densità mammografica** per identificare donne a **diverso rischio** di sviluppare un cancro di intervallo della mammella (intermedio/alto rischio vs basso rischio) e valutare l'impatto di una strategia di intervallo di screening differenziato negli screening successivi rispetto a una politica di screening effettuato con periodicità annuale per tutte le donne.

OBIETTIVO

- ◉ IL TBS Trial randomizzato e di popolazione ha come **principale obiettivo il contenimento dei possibili effetti collaterali negativi** dell'intervento di screening **attraverso la riduzione del numero dei test offerti nell'arco dei sei anni (45-50)** cioè fino all'inserimento della donna - al suo 50° anno di età - nel percorso di *usual care* dello screening mammografico.





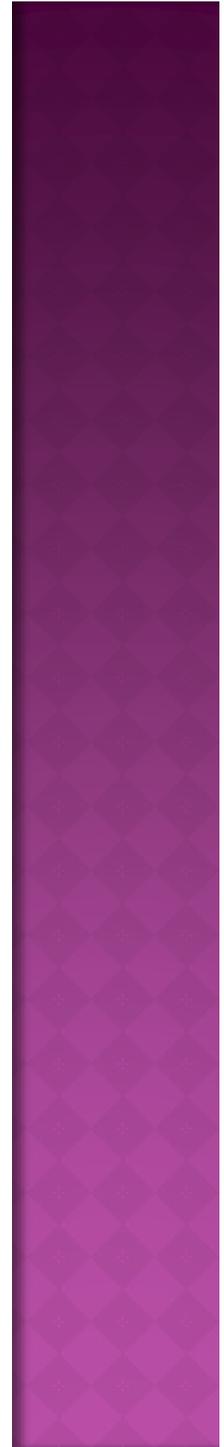
* usual care: mx ogni anno fino a 49 anni

RANDOMIZZAZIONE

Lo studio prevede la randomizzazione delle donne in due gruppi, rispettivamente di **Annual Screening Group** e **Tailored Screening Group**.

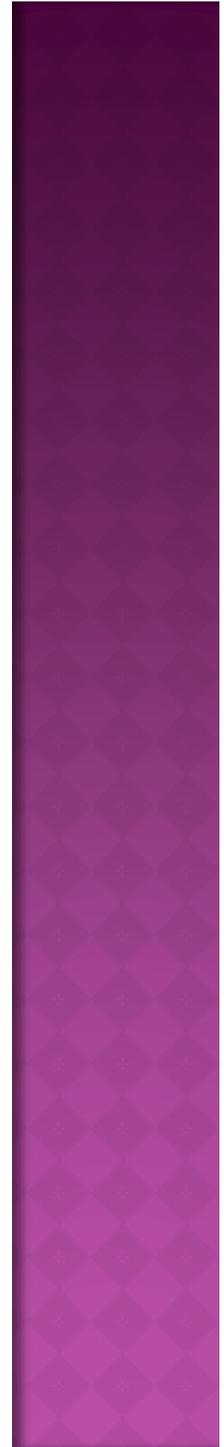
L'attribuzione ai gruppi sarà nascosta e non accessibile alla donna e agli operatori fino alla conclusione dell'episodio di screening.

La frequenza prevista sarà comunque comunicata con la lettera di risposta conclusiva dell'episodio di screening.



QUESTIONARIO

Oltre al breve questionario sui fattori di rischio individuali alle donne verrà indicato un indirizzo web presso il quale, previa registrazione, la donna potrà (a sua discrezione) compilare ulteriori questionari utili per lo studio (su fattori di rischio alimentari e stili di vita, attitudini verso il rischio di tumore...).



Questionario sul rischio

Questionario di rischio breve per lo studio Tailored Breast Screening in donne di 45-49 anni : uno studio randomizzato di popolazione e di non-inferiorità

Cognome _____

Nome _____

Data di Nascita __/__/__

Codice identificativo _____ (da riempire da parte del personale)

Quanto pesa in chilogrammi _____ Quanto è alta in centimetri _____

Quante, fra madre e sorelle hanno avuto un tumore della mammella?

Nessuna ___ 1 ___ 2+ ___

A che età è iniziato il ciclo mestruale?

11 o meno ___ 12-13 ___ 14 o più ___

Attualmente mestrata ?

SI ___ NO ___

Se SI

Quanti cicli ha avuto negli ultimi 12 mesi?

1-3 ___ 4-5 ___ 6-9 ___ 10+ ___

Se no

A che età ha avuto l'ultima mestruazione? ___

Quanti figli ha?

Non ho figli ___ 1 ___ 2 ___ 3 ___ , più di 3 ___

A che età ha avuto il primo parto?

19 anni o meno ___ 20-24 ___ 25-29 ___ 30+ ___

Assume attualmente terapia ormonale sostitutiva?

SI ___ NO ___

Ha avuto biopsie alla mammella in precedenza?

SI ___ NO ___

Quante volte ha avuto una biopsia mammaria?

1 ___ 2 ___ 3 ___ 4 ___ , più di 4 ___

Se SI quale è stato l'esito della sua biopsia ?

Negativa ___ Positiva per Iperplasia Atipica ___ Altro ___

Fuma o ha mai fumato ?

NO ___ SI , attualmente ___ SI ma solo in passato, ora ho smesso ___

Se SI

A quanti anni ha cominciato a fumare? _____

Per quanti anni ha fumato complessivamente? _____

Quante sigarette in media fuma/ ha fumato al giorno? _____

Se ha smesso di fumare a quanti anni ha smesso? _____

CLASSIFICAZIONE DELLA DENSITÀ

Sulla base della densità mammografica alla mammografia di *baseline*, il gruppo *tailored* sarà suddiviso in due sottogruppi:

- a. **gruppo ad alta densità mammografica (BI-RADS 3 e 4)** invitato a ripetere lo screening annualmente fino ai 50anni di età;
- b. **gruppo a bassa densità mammografica (BI-RADS 1 e 2)** invitato a ripetere la mammografia con cadenza biennale fino al compimento del 50esimo anno di età.

La classificazione della densità con il metodo BI-RADS avviene da parte di due lettori indipendenti che hanno partecipato al lavoro di concordanza eseguito tra i partecipanti allo studio. In caso di attribuzione discordante, la densità viene classificata in base a decisione condivisa tra i due lettori. L'allocazione dei seni classificati come BI-RADS 1-2 a uno dei due bracci dello studio avviene in cieco.

Gli *outcome principali dello studio* sono:

1. **incidenza cumulativa di tumori d'intervallo** comparati tra i due gruppi in studio e tra le donne a seno chiaro (BI-RADS 1 e 2) dei due bracci a fini di valutazione di non inferiorità;
2. **incidenza cumulativa di tumori avanzati (T2+ e/o nodi positivi)** comparati tra i due gruppi in studio e comparazione tra le donne a seno chiaro (BI-RADS 1 e 2) dei due bracci a fini di valutazione di non inferiorità.

Lo studio valuterà con periodicità annuale l'adesione al protocollo, i tassi di contaminazione, i tassi di cancro diagnosticati allo screening, i tassi di cancri di intervallo, quelli in donne sottoposte a screening con le relative caratteristiche biologiche e patologiche.

Saranno raccolte informazioni sui principali effetti negativi e in particolare:

1. **tasso di falsi positivi, con o senza procedure invasive**, comparati tra i due gruppi in studio (*intention to treat*) e nella comparazione tra le donne a seno chiaro (BI-RADS 1 e 2);
2. **eccesso di incidenza tra i due gruppi in studio (*intention to treat*) e nella comparazione tra le donne a seno chiaro (BI-RADS 1 e 2) e a seno denso (BI-RADS 3 e 4)**. La valutazione *ad interim dello studio* sarà fatta a 3 anni medi di follow-up e la valutazione degli *outcome finali* a 6 anni medi dall'inizio, dopo il completamento del ciclo di screening previsto a 50 anni di età per tutte le donne arruolate



Studio

ANDROMEDA

Obiettivi

- Definizione di un algoritmo condiviso di valutazione del rischio di sviluppare il tumore al seno sulla base di tre criteri (stima del rischio assoluto di tumore al seno stimato da un modello predittivo per la popolazione italiana, densità mammografica, stili di vita e abitudini alimentari) e stima della relativa capacità predittiva;
- Quantificazione dell'impatto di programmi di screening differenziati, mirati a seconda del rischio, su outcome sanitari e di tipo economico e la valutazione di fattibilità;
- Validazione di nuovi marcatori molecolari (20 RNA non codificanti circolanti) associati a cambiamenti neoplastici precoci.

Disegno sperimentale

Lo studio prevede l'arruolamento di una coorte di oltre **22 000** donne residenti a Torino, Biella e Vercelli di età tra 45-67 anni ed aderenti ai programmi di screening mammografico.

All'arruolamento saranno raccolte informazioni su:

- storia personale e familiare di tumore al seno,
- la storia riproduttiva,
- la densità mammografica
- gli stili di vita e abitudini alimentari della donna.

In questa fase sarà richiesto anche un prelievo ematico necessario per le analisi molecolari da effettuarsi su un campione caso-controllo innestato nella coorte solo dopo l'osservazione di almeno 250 casi di tumore al seno (rapporto 1:3 casi e controlli appaiati).

GENTILE SIGNORA,

lei è stata invitata a fare una mammografia per lo screening del tumore della mammella. Con questa lettera vorrei proporle di partecipare al **progetto di ricerca "Andromeda"**, finanziato dall'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro e realizzato nell'ambito di Prevenzione Serena.

Lo studio Andromeda ha l'obiettivo di **raccogliere informazioni per permettere di ottimizzare le strategie di screening**, pianificando percorsi personalizzati in base al rischio di tumore al seno. Per fare questo, chiediamo alle donne invitate allo screening di compilare due questionari e di donare un campione di sangue.

Partecipando a questo studio lei potrà essere di aiuto a tutte le donne, perché grazie anche al suo contributo potremo trovare modalità di prevenzione molto più adatte ai bisogni di ciascuna.

La prego di leggere attentamente questo opuscolo, in cui le spieghiamo meglio in cosa consiste lo studio.

Se vuole, può telefonare al numero **800.00.51.41** per avere ulteriori chiarimenti. Questo è un numero dedicato esclusivamente allo studio e **NON** può essere utilizzato per spostare l'appuntamento di screening.

La partecipazione allo studio Andromeda è gratuita e volontaria. Se non vorrà partecipare, non si preoccupi: il suo diritto a fare lo screening è comunque garantito.

La ringrazio per l'attenzione!
Cordiali saluti

Dr. Nereo Segnan
Coordinatore Prevenzione Serena



Centro di Riferimento
per l'Epidemiologia
e la Prevenzione Oncologica
in Piemonte



FONDAZIONE
EDO ed ELVO TEMPIA
per la lotta contro i tumori



La tua storia
per uno screening
migliore

Contribuisci a comporre
i profili di rischio
per il tumore al seno

PREVENZIONE
SERENA





LE DONNE NON SONO TUTTE UGUALI

Lo studio Andromeda ha l'obiettivo di definire diversi livelli di rischio tra le donne normalmente invitate allo screening. Per fare questo **abbiamo bisogno di raccogliere le "storie" delle donne**: ogni donna, infatti, ha una storia particolare, formata da diversi elementi come ad esempio l'età della prima mestruazione, il numero di figli, le abitudini alimentari, l'attività fisica praticata... tanti tasselli che insieme compongono un profilo di rischio più o meno elevato di avere un tumore al seno. Se riusciamo a tracciare questi profili di rischio tra le donne, possiamo progettare percorsi di screening diversi e adatti al profilo di ciascuna, migliorando l'efficacia della prevenzione.

VERSO UNO SCREENING "SU MISURA"

Alcune donne hanno un **rischio più elevato** di avere un tumore della mammella: stili di vita poco sani, l'elevata densità del seno, la familiarità, il sovrappeso sono solo alcuni dei fattori che, da soli o in combinazione, possono aumentare in qualche misura il rischio di cancro. Le donne con un rischio più elevato possono aver bisogno di uno screening più intensivo, con controlli più frequenti e tipi diversi di test.

Per le donne che invece hanno un livello di **rischio più basso**, diminuire la frequenza dei controlli può aiutare a ridurre gli aspetti negativi dello screening (l'esposizione a radiazioni, i possibili errori del test, il senso di disagio che si può provare nel sottoporsi a mammografia e l'eventualità di rilevare e "aggredire" forme tumorali che in realtà non rappresenterebbero una minaccia per la salute).

PER FARCI CONOSCERE LA TUA STORIA, PUOI

1. **Rispondere a un questionario breve** sui fattori di rischio: storia ormonale e riproduttiva (caratteristiche del ciclo mestruale, numero di figli, terapia ormonale sostitutiva), eventuali precedenti biopsie mammarie ed eventuali casi di cancro al seno in madre/sorelle/figlie.
2. **Rispondere a un questionario più esteso** sullo stile di vita: attività fisica, alimentazione, consumo di alcol e fumo.
3. **Sottoporsi al prelievo di un campione di sangue**: i campioni saranno conservati e serviranno per valutare la presenza o meno nel sangue di biomarcatori, cioè sostanze che possono completare il profilo di rischio di ciascuna donna.

Potrai scegliere se accettare tutto o solo in parte quanto ti abbiamo proposto. Le informazioni raccolte saranno **mantenute riservate** secondo quanto previsto dalla normativa sulla privacy e saranno usate unicamente a scopo di ricerca. In qualunque momento potrai decidere di rinunciare a partecipare allo studio.

Il protocollo, il foglio informativo e il modulo di Consenso Informato di questo studio sono stati valutati ed approvati da un apposito comitato etico che ha dato parere favorevole.

TI RINGRAZIEREMO COSÌ

Se risponderai ai due questionari, **riceverai del materiale informativo** su come migliorare, in base alle risposte fornite, la tua alimentazione e il tuo livello di attività fisica. Se farai il prelievo di sangue, potrai avere una **valutazione più completa della tua costituzione fisica** (percentuale di massa grassa e massa magra). Inoltre contribuirai ad un'importante ricerca italiana che ha lo scopo di fornire a tutte le donne uno screening migliore.

LA RICERCA HA BISOGNO ANCHE DI TE

COSA FARE PER PARTECIPARE

Puoi partecipare allo studio se hai un'età compresa tra i 46 e i 68 anni, sei residente nella Regione Piemonte e aderisci al programma di screening dei tumori della mammella Prevenzione Serena.

Se sei interessata a partecipare allo studio Andromeda, il giorno dell'appuntamento per la mammografia di screening comunicherai la tua decisione al personale addetto all'accoglienza. In questa sede potrai, se lo desideri, ricevere qualunque altra informazione. Ti sarà inoltre chiesto di firmare il Consenso Informato prima che qualsiasi procedura prevista dallo studio abbia inizio.

LA COMPILAZIONE DEI QUESTIONARI

La compilazione dei questionari può avvenire in diversi modi:

1. Potrai scegliere di compilare i questionari che ti saranno consegnati dal personale dell'accoglienza il giorno stesso dell'esecuzione del test di screening. Oppure potrai ritirare i questionari il giorno dell'esame, compilarli successivamente a casa e poi rispedirli con le modalità che ti verranno comunicate.
2. Fin da ora i questionari possono essere scaricati dal sito **www.cpo.it/andromeda**: li puoi compilare prima di presentarti all'appuntamento e consegnarli al personale dell'accoglienza quando verrai ad effettuare il test di screening. Se hai difficoltà nella compilazione, puoi completare i questionari parzialmente e poi, se hai bisogno di chiarimenti, finire la compilazione al momento dell'esame.
3. Inoltre SOLO il questionario sullo stile di vita può essere compilato direttamente dal sito **www.cpo.it/andromeda**, dopo aver ricevuto il codice di accesso al momento dell'adesione.

COME EFFETTUARE IL PRELIEVO DI SANGUE

Al momento dell'accoglienza, oppure telefonando fin da ora al numero **800.00.51.41**, potrai prendere un appuntamento in una data a te comoda. I prelievi verranno effettuati presso:

- l'Ospedale "San Giovanni Antica Sede" in Via Cavour 31 a Torino
 - la Fondazione Edo ed Elvo Tempia in Via Malta 3 a Biella
 - l'Ospedale "Sant'Andrea" in C.so M. Abbiate a Vercelli
- ...e non sarà necessario essere a digiuno.** La quantità di sangue prelevata sarà modesta. Al telefono ti saranno date tutte le informazioni necessarie. Al momento del prelievo, ti saranno anche misurati il peso e l'altezza e, se lo vorrai, la massa grassa e la massa magra.



Case Report Form 220-RISK – Valutazione del rischio (04.23)

(a cura del personale di accoglienza)

1 Dati generali						
1.1 Identificativo paziente						
1.2 Indichi le seguenti informazioni di carattere generale			Altezza in cm.	Peso in Kg.		
1.3 Quale titolo di studio ha conseguito per ultimo? <i>(scegliere solo una opzione)</i>						
Non ho mai studiato		<input type="radio"/>	Licenza elementare		<input type="radio"/>	
Licenza media		<input type="radio"/>	Diploma profess./tecnico (2/3 anni)		<input type="radio"/>	
Diploma scuola superiore (4/5 anni)		<input type="radio"/>	Laurea breve (3 anni)		<input type="radio"/>	
Laurea magistrale (4/5 anni)		<input type="radio"/>	Dottorato/master post laurea		<input type="radio"/>	
2 Storia personale						
2.1. Quante fra madre, figlie e sorelle hanno avuto un tumore della mammella?		Nessuna	Una	Due o più	Non so / non ricordo	
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
2.2. E' stata sottoposta a biopsie alla mammella in precedenza (incluso ago aspirato)?		Si			No	
		<input type="radio"/>			<input type="radio"/>	
2.3. <i>(Se si)</i> A quante biopsie mammarie (incluso ago aspirato) è stata sottoposta?		1	2	3	4	Più di 4
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3 Storia ormonale e riproduttiva						
3.1. A che età è iniziato il ciclo mestruale?		11 anni o meno	12 o 13 anni	14 anni o più	Non so / non ricordo	
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
3.2. Ha ancora il ciclo?		Si			No	
		<input type="radio"/>			<input type="radio"/>	
3.3. <i>(Se ha ancora il ciclo)</i> Quanti cicli ha avuto negli ultimi 12 mesi?		1-3	4-5	6-9	10+	Non so / non ricordo
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Codice identificativo paziente

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Centro: _____



QUESTIONARIO SUGLI STILI DI VITA

Il presente questionario può essere:

- compilato e consegnato al personale nella sede dello screening
- compilato a casa e restituito presso il CPO Piemonte, Via San Francesco da Paola 31, piano terreno al desk dello studio
- compilato a casa e restituito al momento del prelievo

Per ulteriori informazioni può contattare il numero verde **800.00.51.41**



questionario stili di vita

Risponda a **TUTTE** le domande considerando L'ULTIMO ANNO

2-2) Quante volte ha mangiato riso comune (bianco)?

volte giorno o volte settimana o volte mese o volte anno o mai

Di solito il suo piatto era:

più piccolo come questo come questo come questo più grande



Normalmente, il riso che lei ha consumato era?

	molto spesso	spesso	qualche volta	raramente	mai
in bianco (olio, burro)					
sugo di pomodoro					
sugo di carne (ad es. con ragù, salsiccia)					
verdure (ad es. con broccoli, zucchine, melanzane, pesto)					
sugo di pesce (ad es. con tonno, salmone, frutti di mare)					
in insalata					

2-3) Quante volte ha mangiato cereali integrali in chicco (come grano, farro, orzo, riso integrale, grano saraceno)?

volte giorno o volte settimana o volte mese o volte anno o mai

Di solito il suo piatto era:

più piccolo come questo come questo come questo più grande



Normalmente, i cereali da lei consumati erano?

	molto spesso	spesso	qualche volta	raramente	mai
in bianco (olio, burro)					
sugo di pomodoro					
sugo di carne (ad es. con ragù, salsiccia)					
verdure (ad es. con broccoli, zucchine, melanzane, pesto)					
sugo di pesce (ad es. con tonno, salmone, frutti di mare)					
in insalata					

Risultati attesi

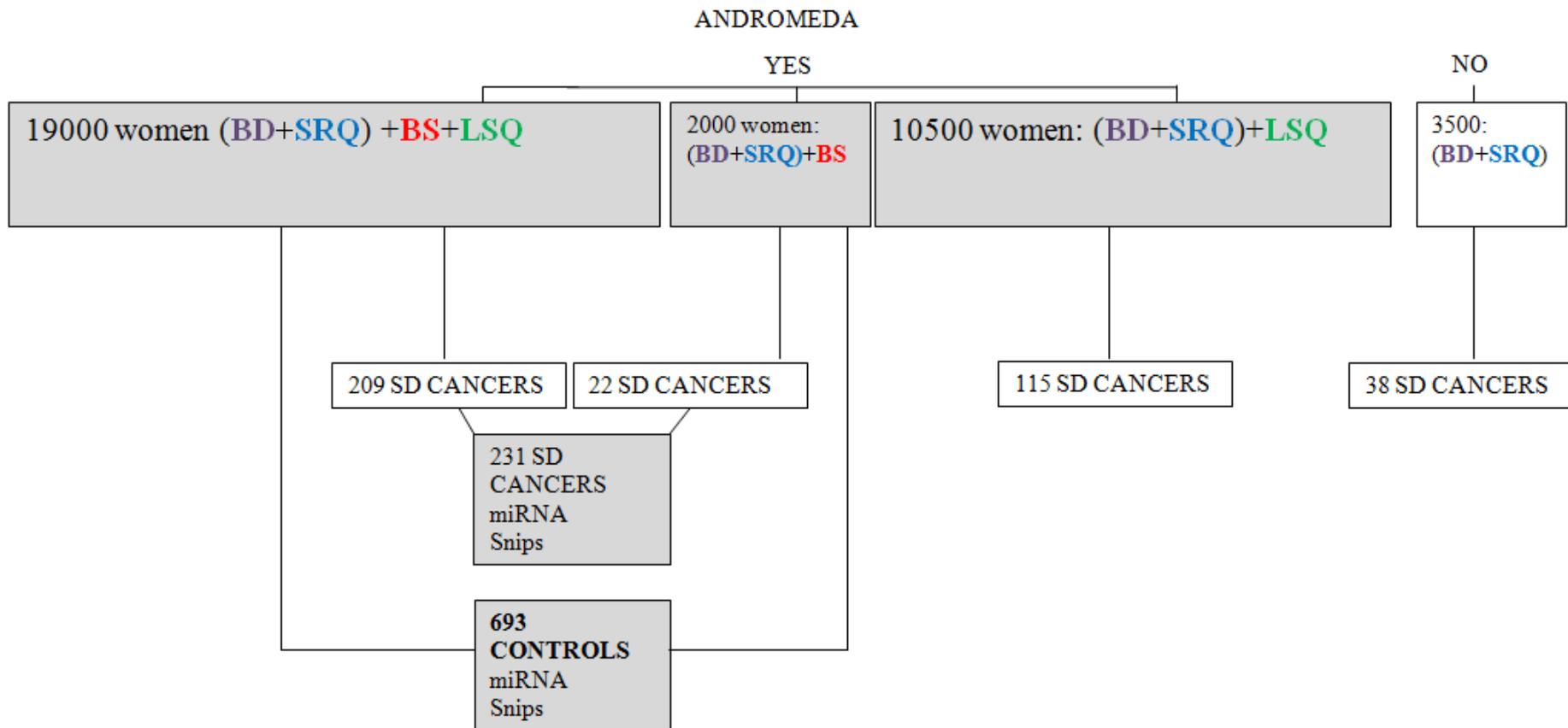
Definizione e valutazione di un algoritmo combinato per la stratificazione delle donne in gruppi di rischio e determinazione della fattibilità di programmi mirati e differenziati per tali sottogruppi.

Il modello “one size fits all” finora adottato a livello nazionale ed internazionale può essere migliorato?

Costituzione di una biobanca in grado di valutare il ruolo, come strumento complementare alla mammografia o stand-alone, di nuovi marcatori molecolari nell’ambito dello screening mammografico

60500 women invited to MX screening

35000 women participating in PROTEUS: **BD+SRQ**



SRQ= short risk questionnaire

BD= breast density

BS= blood sampling appointment

LSQ= life style questionnaire

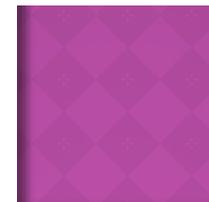


Table 1. Information collected from Proteus and Andromeda Study

Information collected	Nr. of women	Estimated nr. of cases after 2 years from enrolment	Estimated nr. of non cases after 2 years from enrolment
Proteus			
BD + SRQ	35,409	390	35,019
Andromeda			
BD + SRQ + BS + LSQ	21,245	233	21,012
SNPs + miR-145, miR-451, miR-18a, miR-181a, miR-222 (+ 2 control miRNAs)	932	233	699
miR-18a, miR-181a, miR-222 (+ 2 control miRNAs)	1800	40	1760
SRQ= short risk questionnaire, BD= breast density acquisition, BS= blood sampling appointment, LSQ= life style questionnaire.			



WOMEN'S PARTICIPATION



Recruitment

RECRUITMENT PERIOD: 13/07/2015 – 11/09/2015	
Eligible women	3,849
Screened women	2,219
Passages at Andromeda desk	1,870
Participants	1,282
Refusals	588

57.77% on
screened women

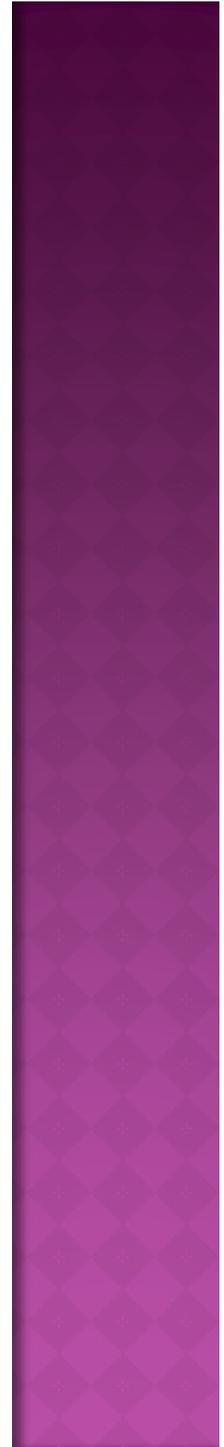
68.56% on passages
at And. desk

Recruitment started on 13th July 2015, in 1 centre (VSFdp) only.

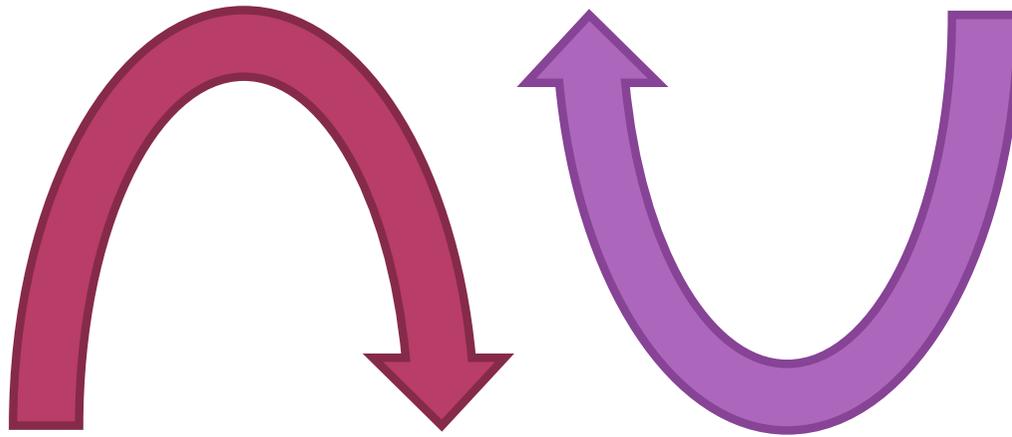
One week off, for holiday pause.

Blood sampling

RECRUITMENT PERIOD: 13/07/2015 – 11/09/2015	
Samples taken	226
Fixed appointments	151
Waiting list	663
Refusals	242
Total (n. of participants)	1,282



screening personalizzato



la preferenza delle donne



ACS: For women at average risk

These guidelines are for women at average risk for breast cancer. Women with a personal history of breast cancer, a family history of breast cancer, a genetic mutation known to increase risk of breast cancer (such as BRCA), and women who had radiation therapy to the chest before the age of 30 are at higher risk for breast cancer, not average-risk. (See below for guidelines for women at higher than average risk.)

Women ages 40 to 44 should have the choice to start annual breast cancer screening with mammograms **if they wish to do so**. The risks of screening as well as the potential benefits should be considered.

Women age 45 to 54 should get mammograms every year.

Women age 55 and older should switch to mammograms every 2 years, **or have the choice to continue yearly screening**.

Screening should continue as long as a woman is in good health and is expected to live 10 more years or longer.

All women should be familiar with the known benefits, limitations, and potential harms associated with breast cancer screening. They should also be familiar with how their breasts normally look and feel and report any changes to a health care provider right away.

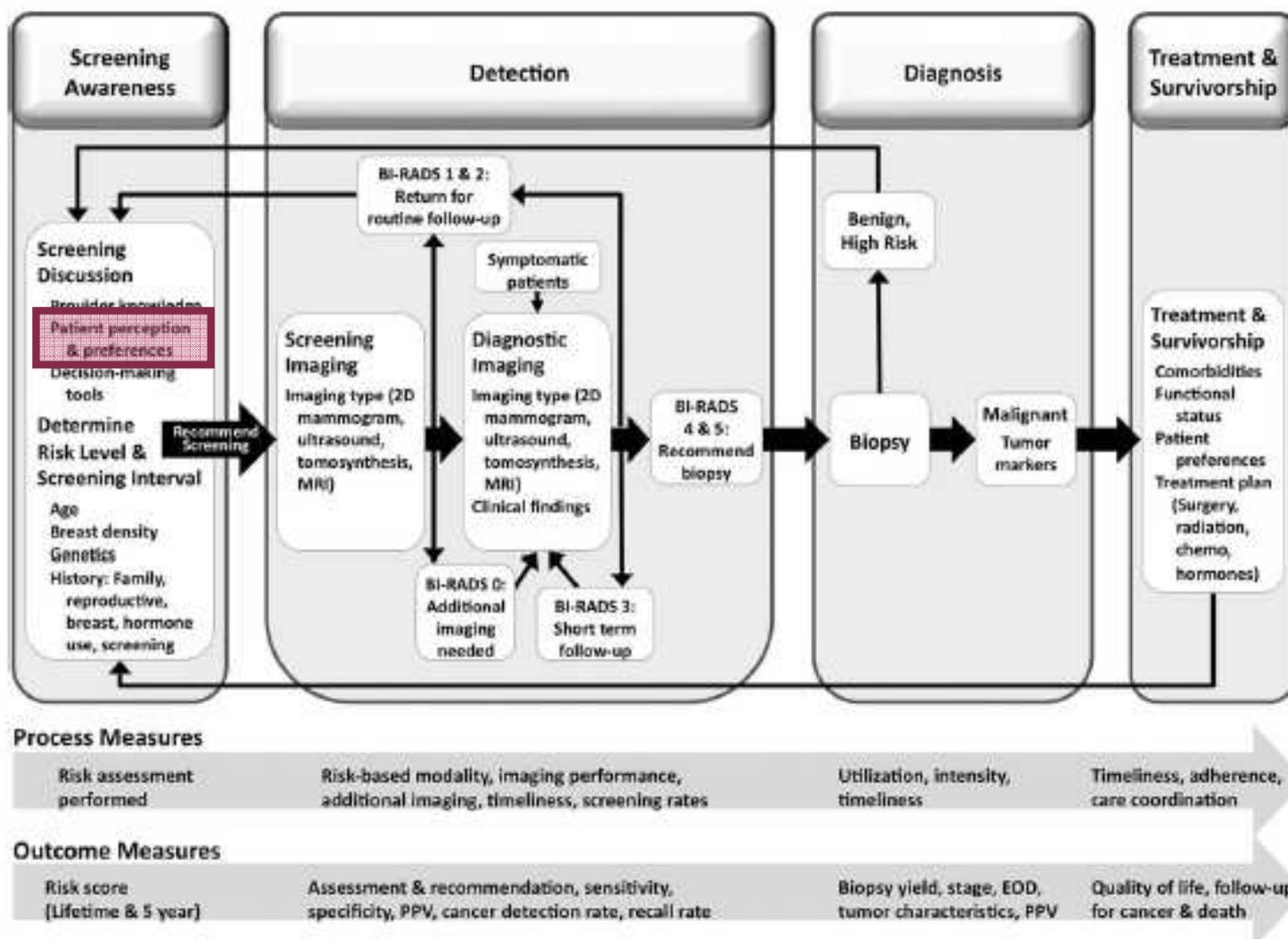


Figure 2. A conceptual model of care delivery across domains is presented that represents risk-based and preference-based care within multilevel systems. BI-RADS indicates Breast Imaging-Reporting and Data System; 2D, 2-dimensional; MRI, magnetic resonance imaging; chemo, chemotherapy; PPV, positive predictive value; EOD, extent of disease.

Lo screening personalizzato: un'opportunità da cogliere?

Sì, è opportuno cogliere la possibilità di sperimentare questo approccio

Caveat:

Ambito di ricerca

Valutazione accurata degli esiti

Valutazione costo/efficacia

Valutazione della fattibilità a livello di screening organizzato di popolazione (ad es. quando viene valutato il rischio individuale? quali assetti organizzativi comporta? quali e quante risorse di personale?)



grazie dell'attenzione

The Portrait Hypothesis



You can recognize the
Mona Lisa by her smile
and her nose and her eyes and even her hands - if you are really good,
but not the sky or the trees

