

WORKSHOP GISMa-ONS



18 maggio 2016

Lo screening
nelle donne giovani:
va cambiato qualcosa?

FINALBORGO

Complesso Monumentale di Santa Caterina
Auditorium

Diagnosi: problemi, protocolli e nuove tecniche


Tailored Breast Screening Trial: risultati preliminari

Paola Mantellini &

TBST Working Group

Obiettivo dello studio

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 ad una politica di screening effettuato con periodicità annuale per tutte le donne



Trial randomizzato di non inferiorità
(garantisce alle donne arruolate nel
gruppo in studio di ricevere un minor
numero di test screening, ma con una
efficacia comparabile a quella attesa
nel programma di screening offerto
come servizio di sanità pubblica alle
donne 50-69 anni)

Nello stesso tempo, la riduzione del
numero di test di screening eseguiti
nel periodo di età 45-49 anni ha come
conseguenza una riduzione degli
effetti collaterali negativi

Disegno dello studio

Lo studio prevede la randomizzazione delle donne in due gruppi

- 1) **Annual Screening Group** invitato ad effettuare una mammografia annualmente
- 2) **Tailored Screening Group** che sulla base della densità mammografica alla mammografia di baseline suddiviso in due gruppi:
 - 2a) *Gruppo ad alta densità mammografica* (Birads 3 e 4), che invitato a ripetere lo screening annualmente fino ai 50 anni di età.
 - 2b) *Gruppo a bassa densità mammografica* (Birads 1 e 2) che invitato a ripetere la mammografia con cadenza biennale fino al compimento del 50esimo anno di età.



Dimensione teorica 15.000 donne per braccio
(potenza 80%, errore α a una coda $\leq 5\%$)

In base ai finanziamenti ricevuti (ARS Abruzzo e Ministero della Salute per la Ricerca Finalizzata ex art. 12) era prevista una durata per l'arruolamento di 3 anni e un invito a 15.000 donne.

Per il raggiungimento complessivo del campione si prevedeva un coinvolgimento progressivo delle donne di pari passo con l'estensione dei programmi di screening a partire dai 45 anni.



Stima della densità mammografica

- Valutazione da parte del radiologo
- Classificazione in 4 classi (Bi Rads)
- Su immagini «for presentation» - dipende dal tipo di post-processing
- Entrambe i radiologi che leggono stimano e classificano la densità
- L'arruolamento è in base alla densità di sintesi



Centri partecipanti

ISPO, Toscana

ULSS 13 Dolo-Mirano, Veneto

ULSS 4 Alto Vicentino, Veneto

AUSL Forlì, Emilia Romagna

CPO, Piemonte

Arruolate (Toscana, Veneto e Piemonte)

	v.a.
invitate	13912
non eleggibili	
arruolate	5703
Allocate al braccio di intervento	2867
Allocate al braccio di controllo	2836

Adesione all'arruolamento 41%

Toscana

Adesione 40%

centro:coorte 1968+ coorte 1970

	v.a.
invitate	6975
non eleggibili	298
arruolate	2791
Allocate al braccio di intervento	1396
Allocate al braccio di controllo	1395

Veneto

Adesione 57%

	v.a.
invitate	3843
non eleggibili	117
arruolate	2195
Allocate al braccio di intervento	1108
Allocate al braccio di controllo	1087

Piemonte

Adesione 23%

	v.a.
invitate	3094
non eleggibili	n.a.
arruolate	717
Allocate al braccio di intervento	363
Allocate al braccio di controllo	354

Distribuzione donne arruolate per densità di sintesi e braccio

Toscana

DENSITA'				
	intervento	%	controllo	%
D1	431	31%	415	30%
D2	618	44%	650	47%
D3	295	21%	278	20%
D4	52	4%	52	4%
Totale	1396	100%	1395	100%

Distribuzione donne arruolate per densità di sintesi e braccio

Veneto

DENSITA'				
	intervento	%	controllo	%
D1	359	32%	344	32%
D2	471	43%	459	42%
D3	252	23%	249	23%
D4	26	2%	35	3%
Totale	1108	100%	1087	100%

Distribuzione donne arruolate per densità di sintesi e braccio

Piemonte

*DENSITA'				
	intervento	%	controllo	%
D1	80	23%	67	20%
D2	84	24%	75	22%
D3	92	26%	92	27%
D4	92	26%	103	31%
Totale	348	100%	337	100%

Sintesi arruolamento Toscana e Veneto

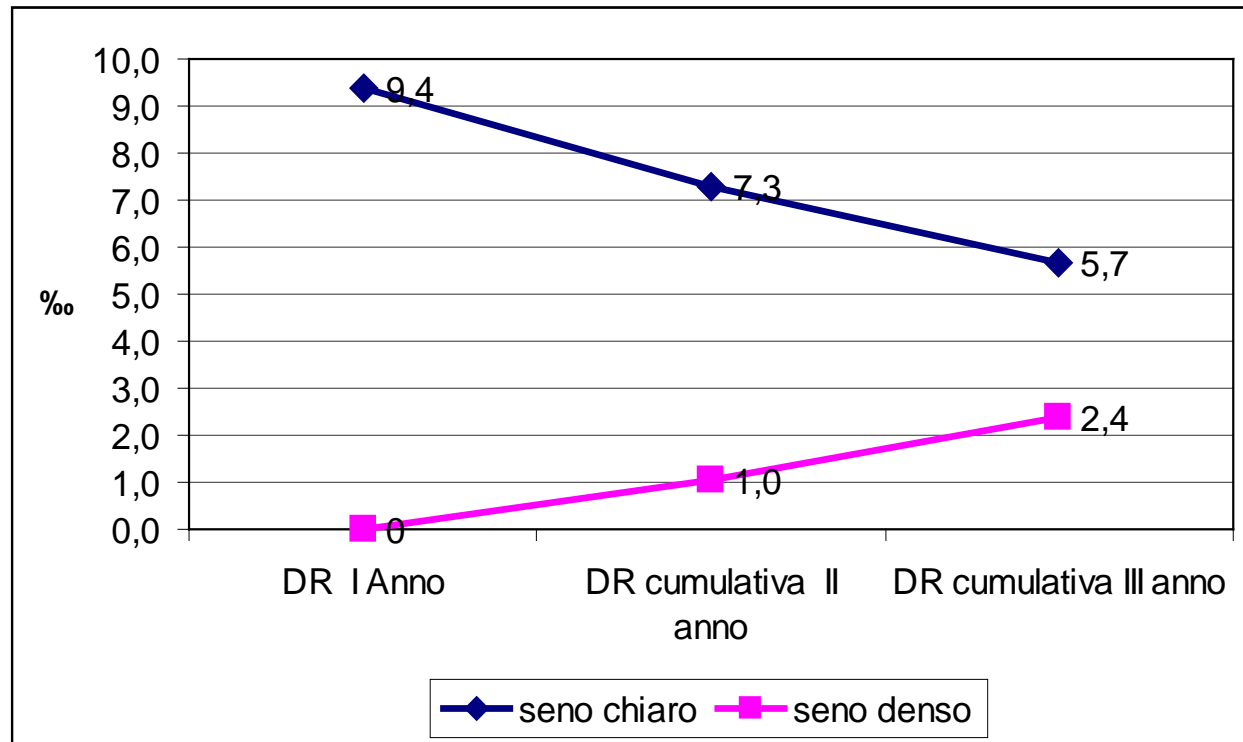
Braccio	tasso richiamo	% early recall	% invasivi	% exeresi	DR
controllo_s.chiaro	14,7%	1,1%	20,4%	1,2%	8,6
controllo_s.denso	13,7%	0,5%	10,8%	0,8%	0,0
gruppo di studio s.chiaro a due anni	12,2%	2,2%	18,0%	0,6%	3,7
gruppo di studio s.denso ad un anno	16,6%	1,8%	20,8%	0,3%	1,6
totale	13,9%	1,5%	18,5%	0,8%	4,8

Sintesi 2° anno Toscana e Veneto

Firenze: Coorte1968+Veneto

Braccio	tasso richiamo	% early recall	% exeresi	DR
controllo_s.chiaro	8,8%	0,1%	0,3%	2,6
controllo_s.denso	8,7%	0,2%	0,0%	0,0
gruppo di studio s.chiaro a due anni				
gruppo di studio s.denso ad un anno	8,1%	0,3%	0,5%	5,2
totale	8,6%	0,2%	0,3%	2,6

Detection rate cumulativa





Valutazione automatica della densità radiologica

Le mammografie di Firenze sono digitali in due proiezioni e disponibili come for presentation e raw con storage delle immagini =>Breast density software



Stima della densità mammografica

- Valutazione da parte del radiologo
- Classificazione in 4 classi
- Su immagini «for presentation» - dipende dal tipo di post-processing
- «Calibrazione» del criterio di classificazione del radiologo (ci sono più scuole)

Calcolo della densità della mammella

- Usa il rivelatore come dosimetro
- Calcolo matematico che da un valore numerico %
- Su immagini «for processing» - nessun post-processing
- Classificazione a posteriori sulla base di soglie impostabili

Calcolo densità

- Sulle immagini di Firenze si stanno testando due SW:
 1. Quantra™ Breast Density Assessment Software for 2D or 3D™ Mammograms – Version 2.1
 2. Volpara Density™ – Volpara Solutions.
- Entrambi gli applicativi calcolano la densità in termini di volume totale della mammella/ volume del tessuto ghiandolare
- Entrambi gli applicativi calcolano la densità della singola mammella sulle due proiezioni e poi forniscono come indice sintetico la densità media tra le due mammelle.
- Sono sempre disponibili i dati dei singoli calcoli, ovvero il risultato del calcolo della densità sulla singola immagine/proiezione.
- Usano tutte le 4 immagini relative a ciascun caso per fornire la densità media della mammella della paziente delle due proiezioni.

TBS – Distribuzione densità

tot. valori = 3894

Media HOL =

21,4%

mediana HOL =

20,2%

max HOL = 55%

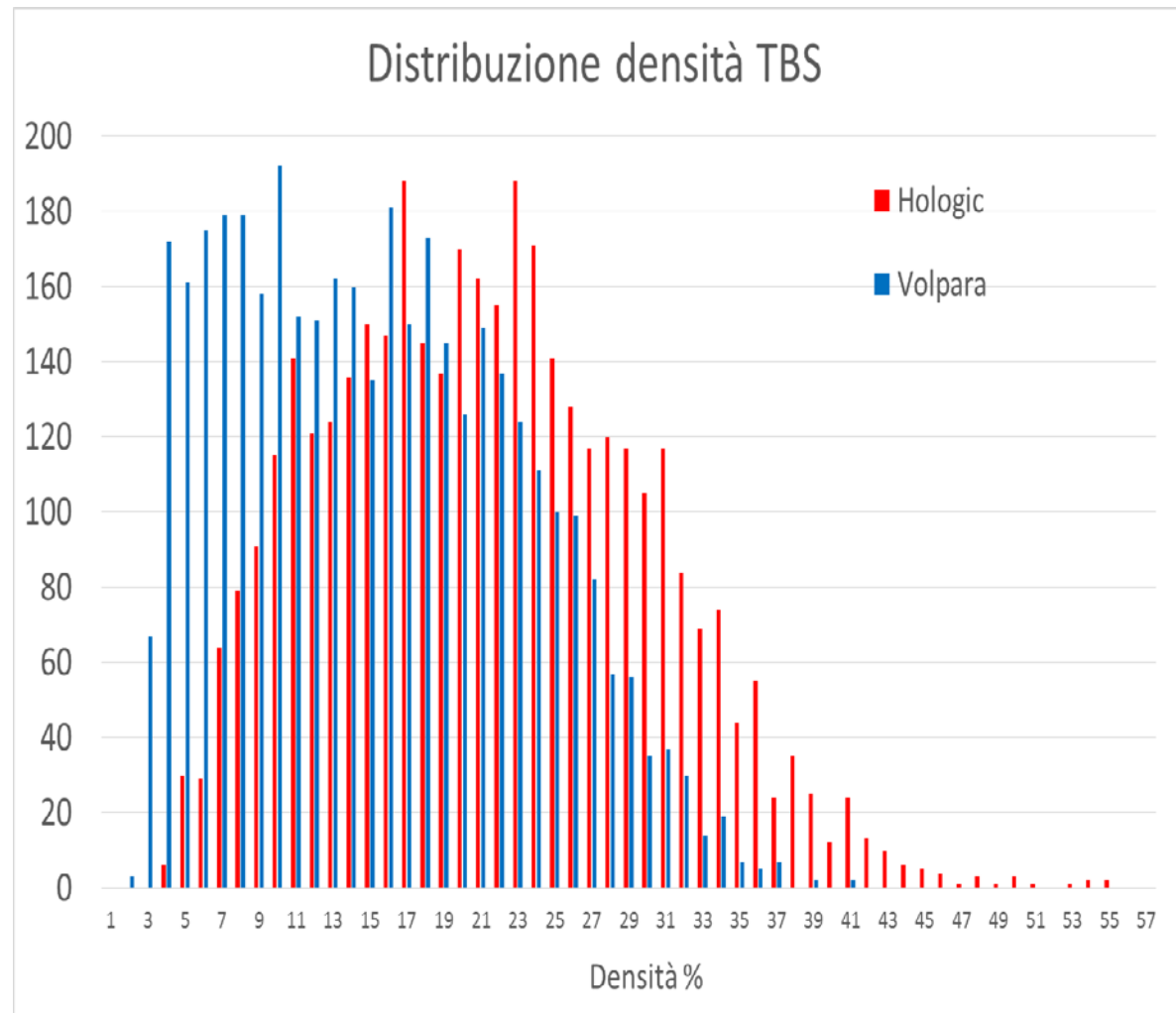
Media VOL =

15,3%

Mediana VOL =

15,8%

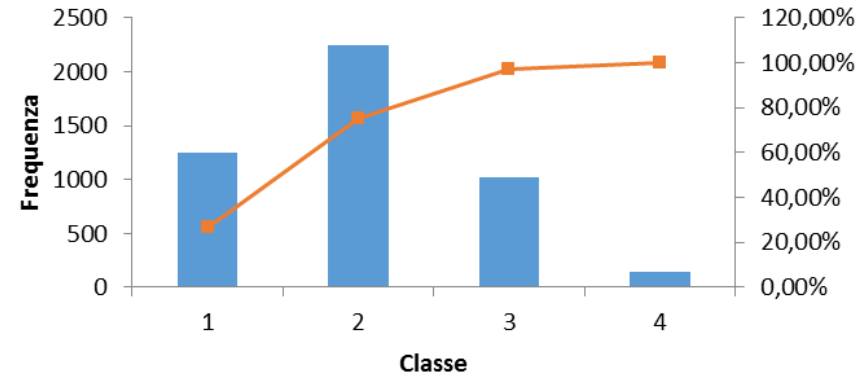
Max VOL = 41%



Classificazione della densità calcolata con il SW che riproduca la classificazione del radiologo

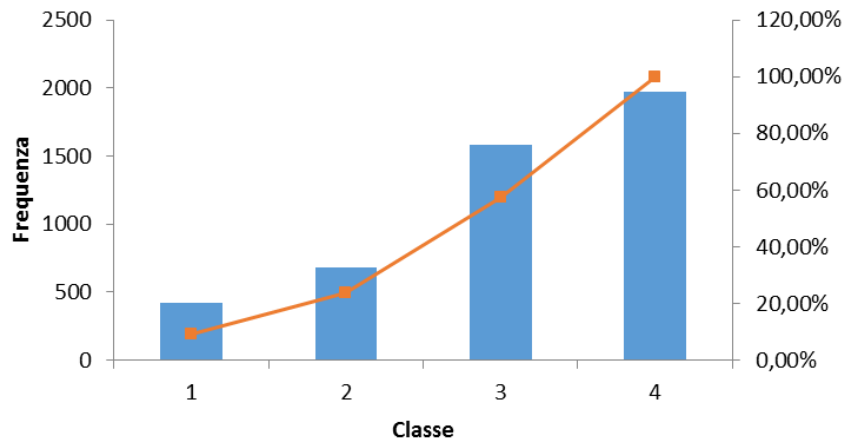
	Classe 1	Classe 2	Classe 3	Classe 4
Volpara	< 3,5%	3,5% - 7,5%	7,5% - 15,5%	> 15,5%
Toscana e Veneto like	< 8 %	8 % - 20 %	20 % - 30%	> 30 %

Toscana e Veneto Like



Classe	Freq. Rad	% cum.	
1	1245	26,76%	
2	2242	74,96%	tot 3 e 4
3	1023	96,95%	25,0%
4	142	100,00%	3,1%

Classificazione Volpara



Classe	Freq. Volp	% cum.	
1	425	9,14%	
2	678	23,71%	tot 3 e 4
3	1579	57,65%	76,3%
4	1970	100,00%	42,3%

Casistica preliminare

Analisi densità SW casi SD

Tot casi: 4951

Tot Screen Detected: 18

Considerato
che la
mediana è
15,8 %, 11 casi
si
distribuiscono
al di sotto di
essa e 7 casi
sopra

I mammografia	II mammografia	III mammografia	Differenza densità tra precedente e SD	SD di tipo
17,6	18,0		-0,4	TIS
6,7				TIS
3,5	2,4			invasivo
24,2				TIS
7,2				TIS
21,6	29,0		-7,4 (immagine realmente diversa)	TIS
22,1				TIS
9,9				TIS
4,0	4,9		-1,0	TIS
35,5	20,0		- 15,5 (errata compressione)	invasivo
3,5				TIS
25,2	21,9	29,0	-7,1 (immagine realmente diversa)	TIS
26,9				invasivo
5,4				TIS
5,3	4,6		0,7	invasivo
15,5				TIS
4,2	8,0		-3,8	TIS
10,6				TIS



Altri obiettivi ancillari

Questionario con informazioni su fattori di rischio - Studi di percezione del rischio



**La percezione soggettiva del rischio di tumore della
mammella nella compliance al protocollo di
screening**

Background - I

- La percezione soggettiva del rischio è un importante concetto nei modelli che spiegano e predicono il comportamento connesso alla salute (Tilburt et al., 2011; Zhang et al., 2011)
- Definita come le credenze circa la probabilità personale che occorra un evento negativo
- Importanza di comprendere la percezione soggettiva del rischio nel processo decisionale sottostante ai comportamenti di screening e prevenzione (Eibner et al., 2006; Ozanne et al., 2010)
- Mancanza di consenso rispetto ai modi efficaci di misurarla (Keogh et al., 2011)

Background - II

- Le associazioni tra percezione soggettiva del rischio e screening oncologico non sono sempre coerenti, sono spesso piccole e differenti a seconda del tipo di tumore (Dillard et al., 2010)
- Associazione positiva tra una più alta percezione soggettiva di rischio di sviluppare un tumore della mammella e screening mammografico (Katapodi et al., 2004; Zhang et al., 2011)
- Percezione soggettiva del rischio di tumore della mammella come predittore significativo dell'accesso a procedure di screening mammografico (McCaul et al., 1996)
- Vi sono anche studi che non hanno trovato un'associazione statisticamente significativa tra percezione soggettiva del rischio e aderenza allo screening (tra gli altri, Lindberg & Wellisch, 2001)

Background - III

- Una sottostima del rischio percepito di sviluppare un tumore della mammella (*optimistic bias*) può scoraggiare le donne dall'adottare comportamenti protettivi per la salute (Andrykowsky et al., 2001; Facione, 2002)
- Una sovrastima del rischio percepito (*pessimistic bias*) può essere associata sia con una diminuzione dei comportamenti di screening (Clemow et al., 2000) sia con un uso eccessivo (Epstein et al., 1997)



Obiettivi

- Esplorare l'associazione tra percezione soggettiva del rischio di tumore della mammella e rischio oggettivo (questionario breve tipo il Gail model)
- Esplorare il ruolo del *risk perception bias* (confronto tra rischio oggettivo e soggettivo) nella partecipazione al programma di screening mammografico
- Esplorare come i due sistemi di elaborazione delle informazioni (pensiero intuitivo versus cognitivo) si associno alla percezione soggettiva del rischio di tumore al seno

Strumenti

- Questionario sul ragionamento probabilistico (PRQ, Chiesi & Primi). Strumento di misura a 16 item che si propone di identificare i due sistemi cognitivi (S1 e S2)
- Questionario sullo stato fisico e mentale (SF-12)
- Disposizione all'ottimismo (Life Orientation Test-Revised)

Analisi campione pilota

1 - Quale pensa sia la sua probabilità di sviluppare un tumore al seno nel corso della sua vita?

Per favore indichi un numero fra 0% (nessuna possibilità di sviluppare un tumore al seno) e 100% (svilupperò sicuramente un tumore al seno)

_____ %

PERC1

	Percentiles	Smallest		
1%	0	0		
5%	2	0		
10%	5	2	Obs	71
25%	10	2	Sum of Wgt.	71
50%	30		Mean	32.59155
		Largest	Std. Dev.	20.301
75%	50	60		
90%	50	70	Variance	412.1308
95%	60	70	Skewness	.0565376
99%	80	80	Kurtosis	1.904174

Analisi campione pilota

2 - Complessivamente, quanto pensa sia la sua probabilità di sviluppare un tumore al seno rispetto alla media per le donne della sua età?

PERC2	N	%
Molto più bassa	2	2.8
Più bassa	11	15.5
All'incirca uguale	48	67.6
Più alta	10	14.1
Molto più alta	-	-
	71	100.0

Analisi campione pilota

3 - Come classificherebbe la sua probabilità di sviluppare un tumore al seno?

PERC3	N	%
Molto bassa	4	5.6
Moderatamente bassa	10	14.1
Né bassa né alta	47	66.2
Moderatamente alta	9	12.7
Molto alta	1	1.4
	71	100.0

Analisi campione pilota

4. Quanto spesso si preoccupa di sviluppare un tumore al seno?

PERC4	N	%
Mai	6	8.5
Qualche volta	51	71.8
Spesso	8	11.3
Molto spesso	4	5.6
Sempre	2	2.8
	71	100.0

Analisi campione pilota

5 - Quanto la sua preoccupazione di sviluppare un tumore al seno influenza l'umore?

PERC5	N	%
Per nulla	16	22.5
Poco	30	42.3
Abbastanza	21	29.6
Molto	3	4.2
Moltissimo	1	1.4
	71	100.0

Analisi campione pilota

6 - Quanto la sua preoccupazione di sviluppare un tumore al seno influenza la sua capacità di svolgere attività quotidiane?

PERC6	N	%
Per nulla	37	52.1
Poco	29	40.9
Abbastanza	5	7.0
	71	100.0

Conclusioni I

I dati sono preliminari

Si attesta una anticipazione
diagnostica nei seni chiari

I radiologi refertano solo la densità o
anche qualcos'altro?

Conclusioni II

Necessario sviluppare studi sui SW
per il calcolo automatico della densità

Valutare i cancri di intervallo

Aumentare il campione

TBST Working Group

Toscana

Patrizia Falini
Elena Pierpaoli
Daniela Ambrogetti
Barbara Lazzari
Francesco Bulli
Donella Puliti
Rita Bonardi
Fiorella Ciuffi
Giulia Picozzi
Eva Carnesciali
Elena Cavazza
Marco Zappa
Eugenio Paci

Emilia Romagna

Fabio Falcini
Rosa Vattiato
Patrizia Vignutelli
Silvia Magnani
Brigida Ferreri
Americo Colamartini
Paolo Giorgi Rossi

Piemonte

Livia Giordano
Alfonso Frigerio
Aurora Di Leo
Luisella Milanese
Adriana Aiello

Veneto

Adriana Montaguti
Elena Gallinaro
Tiziana Tamponi
Lorella Bernardi
Maristella Formenti
Flavio Banovich
Antonino Chirico
Silvia Recatini
Stefania Saccon
Chiara Fedato



Grazie per l'attenzione
p.mantellini@ispo.toscana.it