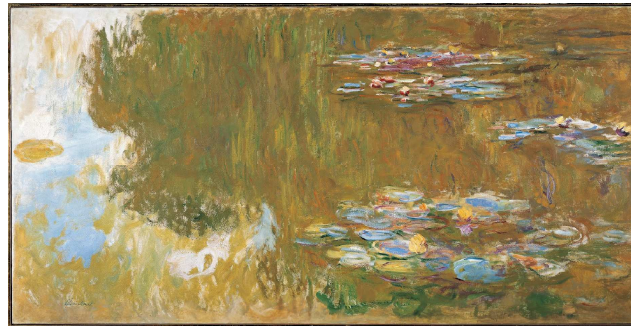


Il progetto Proteus Donna *e altre iniziative di ricerca* *nell'ambito dello screening mammografico* *regionale*

- Alfonso Frigerio
- Livia Giordano
- Antonio Ponti
- Nereo Segnan



Centro di Riferimento Regionale per lo Screening Mammografico



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



AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
Città della Salute e della Scienza di Torino

Il progetto Proteus Donna

Deliberazione della Giunta Regionale 26 settembre 2011, n. 15-2631

Approvazione dello schema di convenzione tra la Regione Piemonte, l'Universita' degli Studi di Torino, l'AOU San Giovanni Battista di Torino, il CSI Piemonte, la IM3D Scarl e la Fondazione Edo ed Elvio Tempia Valenta, per l'attuazione del progetto "PROTEUS DONNA, nell'ambito del programma regionale di Screening dei tumori femminili "Prevenzione Serena".

- RCT multicentrico multivendors sull'uso della **DBT** per lo screening di popolazione dei tumori della mammella
- Implementazione di un sistema per la gestione informatizzata del flusso di screening (e.g., accettazione, raccolta/archiviazione anamnesi, raccolta/archiviazione immagini, refertazione distribuita , dati per il secondo livello).



Proteus Donna

la Tomosintesi (DBT) per lo screening del carcinoma mammario

Terminologia minima

- **Mammografia** (tradizionale) **Mammografia 2D**
- Mammografia digitale **Digital mammography (DM)** / Mammografia 2D
- **Screening** (tradiz.) **Screening 2D**

- **Tomosintesi** (tomosintesi digitale)
 - **Mammografia 3D**
 - Digital Breast Tomosynthesis (**DBT**)
- **Screening con Tomosintesi**
 - Screening DBT
 - **Screening 3D**

Limiti dello screening 2D

potenzialmente superabili con lo screening 3D

Sensibilità

- Effetto mascherante dovuto alla densità mammografica
- Sovrapposizione tessutale

Specificità

- Sovrapposizione tessutale

La tomosintesi

“Digital Breast Tomosynthesis” (DBT) / mammografia 3D

Tecnica simile alla mammografia digitale

✓ ***Principio*** acquisire multiple proiezioni a bassa dose della mammella mediante movimento angolare del tubo radiogeno e, successivamente, mediante software dedicati, determinare una ricostruzione 3D della mammella.

La tomosintesi

“Digital Breast Tomosynthesis” (DBT) / mammografia 3D

Tecnica simile alla mammografia digitale

- ✓ ***Principio*** acquisire multiple proiezioni a bassa dose della mammella mediante movimento angolare del tubo radiogeno e, successivamente, mediante software dedicati, determinare una ricostruzione 3D della mammella.
- ✓ ***Obiettivo*** superare i limiti della mammografia convenzionale (2D) dovuti alla densità e alla sovrapposizione dei tessuti che possono determinare mascheramento/misconoscimento di lesioni della mammella (falsi negativi) e/o mimare lesioni sospette (falsi positivi)

La DBT per lo screening

Studi di confronto tra la mammografia 2D e la DBT nello screening

Trial	Popolazione	Disegno	Procedure
STORM* (Trento/Verona)	Screening organizzato 49- 69aa	2D vs. 2D+DBT	Acquisizione COMBO & doppia lettura sequenziale 2D+DBT in cieco. Approfondimento in tutti casi sospetti
Oslo (OTST) *	Screening organizzato 50- 69aa	2D vs. 2D+DBT	Acquisizione COMBO & 4 letture indipendenti per simulare doppia lettura 2D e 2D+DBT & arbitrato sospetti
Malmø* (MBTST)	Screening organizzato 40- 74aa	2D vs. 2D+swDBT	Acquisizione 2D + swDBT & 4 letture indipendenti per simulare doppia lettura 2D e 2D+swDBT
Yale University** (New Haven, CT)	Screening spontaneo ≥18aa	2D vs. 2D+DBT	Gruppo-1: Acquisizione COMBO; Gruppo-2: solo 2D. Doppia lettura in cieco in entrambi i gruppi.

* Studi prospettici *single-arm paired*; ** Prospettico *double-arms* non randomizzato

Risultati principali

Dati preliminari sull'uso combinato della 2D+DBT per lo screening del CM:

- aumento di sensibilità (incremento della DR tra 0.5 e 2.7 per mille)
- aumento di specificità con riduzione dei FP tra il 17% e il 37%
- migliore caratterizzazione della lesione e della sua estensione

STORM screening trial of **7,292 subjects** – *Ciatto et al, Lancet Oncol 2013*

- **53% increase in detection rate** with 2D+DBT
- ~~17.2% reduction in recall rate~~ with 2D+DBT

Questioni aperte

- Non sono disponibili risultati da studi controllati randomizzati (RCT)
- Diagnosi precoce o sovra-diagnosi ?

Questioni aperte

- Non sono disponibili risultati da studi controllati randomizzati (RCT)
- **Diagnosi precoce o sovra-diagnosi ?**
 - Riduzione dei **CI (cancro intervallo)** nello screening 3D vs screening 2D ?

Questioni aperte

- Non sono disponibili risultati da studi controllati randomizzati (RCT)
- **Diagnosi precoce o sovra-diagnosi ?**
 - Riduzione dei **CI (cancro intervallo)** nello screening 3D vs screening 2D?
- Informazione limitata sull'**utilizzo della sola DBT e/o synt2D + DBT vs. 2D** vs. lettura sequenziale **2D+DBT**.
- Nessuna valutazione della DBT in termini di **metodologia organizzativa** e **sostenibilità economica**. L'uso di nuovi modelli tecnologici-organizzativi per la gestione dello screening DBT potrebbe ridurre i costi aumentando l'efficienza.

Obiettivi dello studio

Confrontare le performance diagnostiche della DBT di screening con quelle della mammografia 2D in termini di frequenza di **CI, DR, RR**

Stimare l'entità della sovradiagnosi tramite lo studio dei fattori prognostici e la caratterizzazione biologica dei carcinomi mammari rilevati

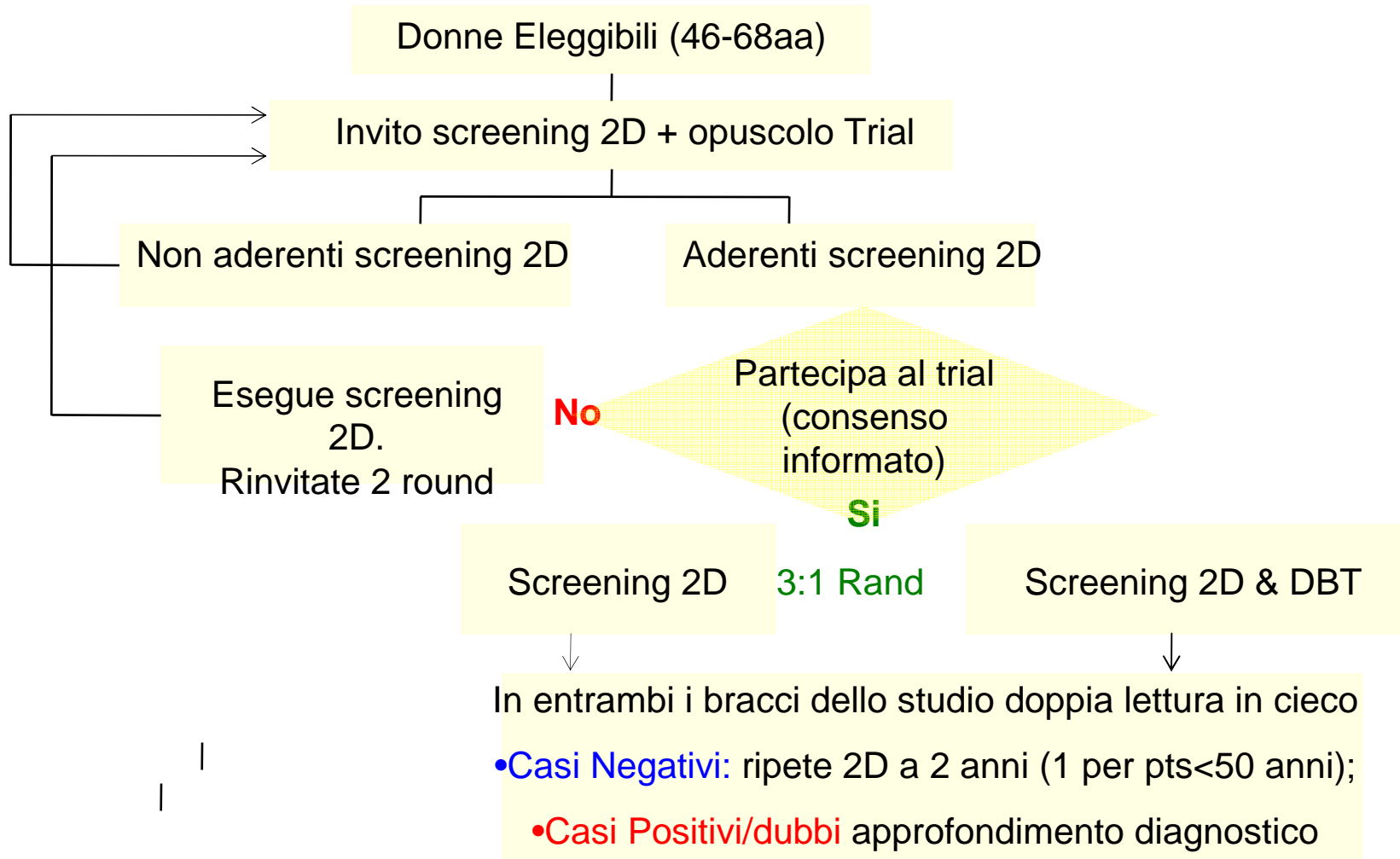
Stimare i costi e la sostenibilità dello screening con DBT basato su un nuovo modello tecnologico-organizzativo per la gestione automatizzata del flusso di lavoro clinico

Criteria Inclusion / Exclusion

- **Inclusion**
 - - Women aged 46-68 years eligible to participate in the regional screening "Prevenzione Serena".
- **Exclusion**
 - Personal history of CM
 - Breast prosthesis
 - Intermediate recall
 - Severe or terminal illness
 - Unable to give informed consent

Le fonti per confermare l'eleggibilità sono i MMG per conoscenza diretta dei casi, le donne stesse, database dello

Disegno dello studio



Gruppo controllo (screening 2D)

- MX in doppia proiezione (obliqua e assiale)
- Lettura in doppio cieco

Gruppo studio (screening 2D & DBT)

- 2D e DBT in doppia proiezione (obliqua e assiale) acquisite simultaneamente (Combo)
- Lettura in doppio cieco; caso per caso i radiologi sono randomizzati ai seguenti schemi di lettura:
 - **Lettura sequenziale additiva 2D e poi DBT**
 - **Lettura sequenziale additiva DBT e poi 2D**
 - **Lettura in contemporanea 2D e DBT**

Dimensione del campione

L'indicatore primario di efficacia è il tasso dei **CI & CA** (cancri avanzati) nei due bracci dello screening

23,000 (69,000) donne nel braccio DBT (2D)
permetterà di rilevare ($1-\beta=80\%$; $\alpha=5\%$) una riduzione del
50% nel tasso dei CI (8.1 per 10,000 vs. 15.2 per 10,000)
nello screening DBT vs. 2D.

Efficienza dello screening DBT

L'implementazione dello screening di popolazione con DBT deve tener conto dei tempi esecuzione e lettura, curve apprendimento, dose.

- Un modello tecnologico-organizzativo per la gestione centralizzata & informatizzata dello screening (lettura distribuita, archivio centralizzato delle immagini, monitoraggio *real time* qualità) potrebbe aumentare efficienza
- **CAD** (Computer aided detection) per la DBT potrebbe ridurre i tempi di lettura abbassando i costi, e garantire maggiore accuratezza diagnostica
- L'uso della sola DBT o 2D synt+DBT riduce la dose e potenziali svantaggi dello screening

La valutazione di questi aspetti è ulteriore obiettivo dello studio.

One size fits all?

***Progetto Andromeda
sullo screening
personalizzato***

Razionale

- Attualmente la maggior parte dei programmi di screening invitano ad **intervalli** periodici le donne appartenenti ad una predefinita **fascia di età**
- Lo screening mammografico è efficace, ma ha dei limiti e comporta degli effetti collaterali. Individuando **protocolli diversi per donne a diverso rischio di cancro** potrebbero essere massimizzati i benefici e minimizzati i danni?

Obiettivi principali

- Confrontare **diversi criteri di stima del rischio** di tumore al seno in termini di valore predittivo e definire scenari di screening differenti per gruppi di donne con un rischio più elevato o un rischio basso
- Valutare il **potenziale utilizzo di marcatori molecolari** trovati finora in letteratura associati al rischio di tumore al seno.

Modello predittivo di rischio

Criteria

Petracci et al. stima del rischio da modello (*Petracci et al. 2011*)
densità mammografica
alimentazione e stili di vita

- Stima del rischio di sviluppare a 5/10 anni il tumore al seno in funzione di fattori di rischio non modificabili e fattori potenzialmente modificabili, relativi agli stili di vita della donna
- Include le seguenti variabili: età, età al menarca, età al primo figlio nato vivo, parenti di 1° grado con tumore al seno, biopsie precedenti, livello educazione, attività fisica occupazionale, attività fisica nel tempo libero, BMI, consumo alcolici

Disegno dello studio

- **Popolazione target:** donne 46-68aa aderenti a Prevenzione Serena e Proteus-Donna nelle città di Torino, Biella e Vercelli
- **Fasi dello studio:**
 - 1) Arruolamento di 21,000 donne, somministrazione **questionario** sui principali fattori di rischio e stili di vita, **prelievo ematico**
 - 2) Estrazione di un campione di casi e controlli appaiati (1:3) sui quali eseguire le **analisi molecolari** una volta osservati 250 casi di tumore al seno

Progetti

Proteus Donna & Andromeda

Al costo di una notevole complessità organizzativa, la sfida è sfruttare la **sinergia tra i due studi** e contemporaneamente e gradualmente introdurre tecnologie e modelli innovativi nel programma di screening regionale.

One size fits all?

Tailored Breast Screening
in donne 45-49 anni:
uno studio randomizzato di popolazione
e di non inferiorità



Obiettivo

Lo **studio TBS** (trial randomizzato e di popolazione)

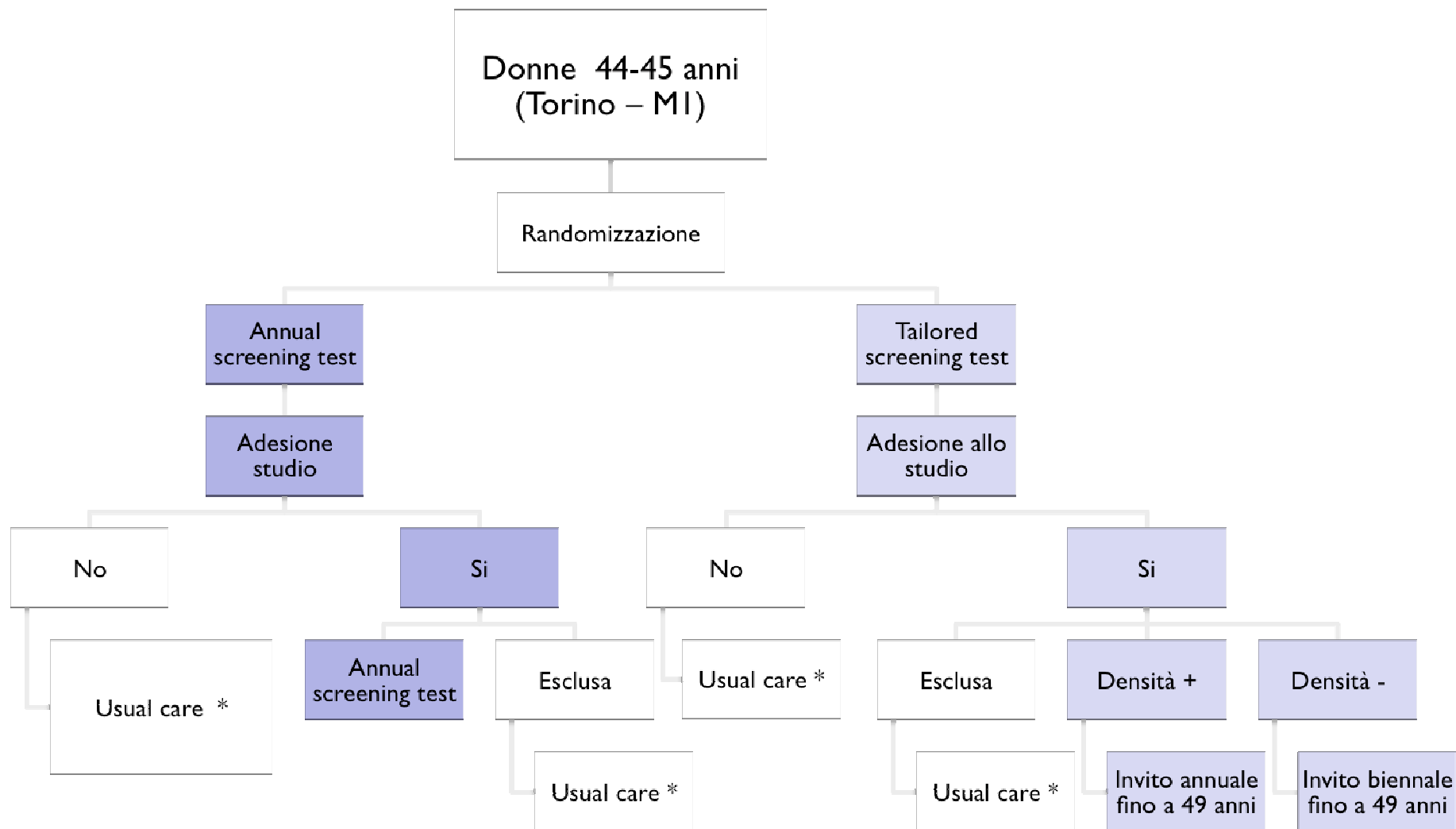
ha come **principale obiettivo il contenimento dei possibili effetti collaterali negativi** dell'intervento di screening

attraverso **la riduzione del numero dei test offerti nell'arco di cinque/sei anni (44/45-50)** cioè fino all'inserimento della donna - al suo 50° anno di età - nel periodismo consueto (biennale) dello screening mammografico.

Durata

La durata prevista per l'arruolamento è di **3 anni**.

Ogni donna sarà seguita per un totale di 5-6 anni (fino al 50° anno di età).



* usual care: mx ogni anno fino a 49 anni

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?

Questionario sul rischio

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? _____

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

