

INDICE

PREFAZIONE	1
CAPITOLO 1	
Introduzione.....	2
CAPITOLO 2	
Studio MYPeB.....	4
2.1 Localizzazione.....	4
2.2 Partecipanti.....	4
2.3 Disegno dello studio.....	4
2.3 Selezione ed arruolamento.....	4
2.5 Procedure di studio.....	6
CAPITOLO 3	
Obiettivo dello studio.....	8
CAPITOLO 4	
Materiali e Metodi.....	8
CAPITOLO 5	
Risultati.....	11
5.1 Caratteristiche delle Partecipanti.....	12
5.2 La Storia Clinica che Influenza il Rischio di Cancro al Seno.....	14
5.3 Anamnesi Familiare.....	17
5.4 Struttura per Età della Popolazione Idonea e Partecipante.....	18
5.5 Rischio Percepito e Rischio Calcolato.....	19
5.6 Rifiuto del Calendario di Screening Personalizzato.....	21
5.7 Scale di Ansia e Preoccupazione per il Cancro.....	22

CAPITOLO 6

DISCUSSIONE

6.1 Risultati principali25

6.2 Punti di Forza e Limitazioni.....29

CAPITOLO 7

Conclusione.....30

Bibliografia.....31

FIGURE

Figura 1. Paesi che partecipano al MyPeBS.....3

Figura 2. Procedure dello studio nel MyPeBS European Trial, in particolare in Italia...5

Figura 3. Procedure di studio nel braccio standard.....6

Figura 4. Procedure di studio nel braccio standard.....7

Figura 5. Diagramma temporale di procedure
e questionari somministrati in MyPeBS.....9

Figura 6. Diagramma di flusso delle donne arruolate nel setting dello studio.....11

PREFAZIONE

Lo studio MyPeBS (Personalized Breast Cancer Screening) rappresenta un'iniziativa innovativa volta a valutare l'efficacia di uno screening personalizzato per il cancro al seno, fondato sul rischio individuale. Coinvolgendo diverse nazioni, il progetto si propone di confrontare questo approccio con le strategie di screening standard attualmente in uso.

L'obiettivo principale di MyPeBS è quello di esaminare come il rischio di sviluppare un cancro al seno possa essere valutato tenendo conto di fattori biologici e non, e come questi influenzino l'ansia e la preoccupazione delle donne. Lo studio raccoglie dati sulle percezioni del rischio delle partecipanti e sull'efficacia delle informazioni ricevute nel corso del processo di screening.

I risultati ottenuti contribuiranno a formulare raccomandazioni per eventuali modifiche alle strategie di screening a livello europeo, considerando le specificità dei contesti locali e le categorie socioeconomiche delle partecipanti.

In sintesi, MyPeBS si propone di migliorare l'accesso e l'efficacia dello screening per il cancro al seno, promuovendo una maggiore consapevolezza e personalizzazione nelle cure, con l'obiettivo finale di ottimizzare la prevenzione e la gestione della malattia.

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

Nel 2020, sono stati registrati nel mondo 2.261.419 nuovi casi di tumore al seno, di cui 684.996 mortali [1].

I programmi di screening per il tumore al seno si basano principalmente sull'età della paziente e sono indirizzati alle donne che hanno superato i cinquanta anni [2]. A livello internazionale, la letteratura scientifica e medica si interroga su quali siano le tempistiche migliori per sottoporsi ai vari controlli, sostenendo che anche le donne più giovani potrebbero trarne giovamento.

Il dibattito si concentra sulla necessità di migliorare i benefici dello screening, cercando di limitare eventuali aspetti sfavorevoli come: falsi positivi o falsi negativi, sovra diagnosi, sovra trattamento, stress emotivo ed ansia, oltre che ai costi eccessivi. Recenti studi hanno dimostrato chiaramente come il test di screening riduca le morti premature, evidenziando però anche i danni sopra citati. Quindi si è ipotizzato che strategie più flessibili potrebbero essere più efficaci [3]. La riduzione della mortalità e della morbilità attraverso diagnosi anticipate è oggetto costante di ricerca. A tal riguardo, uno dei focus principali è lo screening personalizzato che si basa sulla percentuale di rischio che corre ogni singola donna di sviluppare il tumore al seno [4]. Gli screening personalizzati richiedono una valutazione preventiva dell'intera popolazione sottoposta agli esami di diagnosi precoce, classificandola in diversi gruppi e personalizzando gli interventi di prevenzione per ognuno di essi [5].

Un esempio significativo è rappresentato da “MyPeBS” (My Personal Breast Screening), progetto di ricerca dell'Unione Europea mirato a valutare l'efficacia e la fattibilità di uno screening personalizzato, basato sul rischio personale che ogni singola donna ha di sviluppare il cancro al seno. Allo studio clinico internazionale, multicentrico e randomizzato, partecipano 6 nazioni: Francia, Belgio, Spagna, Gran Bretagna, Israele ed Italia; l'UOC Screening Oncologici dell'Azienda Sanitaria Territoriale (AST) di Ancona è uno dei centri sperimentatori italiani. L'obiettivo primario dello studio è dimostrare la non inferiorità della strategia di screening

stratificato in base al rischio in termini di tasso di incidenza del cancro al seno di stadio II e superiore, rispetto allo screening standard [4]. Gli obiettivi secondari includono l'analisi dei falsi positivi e negativi, della sovra diagnosi, del rapporto costo-efficacia, della mortalità specifica per tumore al seno a lungo termine, nonché dell'ansia delle donne in risposta alla valutazione del rischio. Inoltre, poiché l'esperienza personale e il consenso dei partecipanti sono fondamentali per qualsiasi programma di screening, MyPeBS esamina anche l'accettabilità dell'approccio personalizzato, aspetto che potrebbe avere un impatto significativo sull'efficacia finale del progetto.

Questa tesi si propone di esplorare l'accettabilità delle donne alla partecipazione allo studio MyPeBS, utilizzando i dati forniti da Unicancer (federazione francese di centri oncologici e coordinatore del progetto) e raccolti con i questionari compilati dalle donne arruolate nello studio dall'UOC di Screening Oncologici di AST-Ancona. In particolare, verranno analizzati i dati relativi all'ansia ed alla preoccupazione per il tumore e all'accettazione dello screening personalizzato.



Figura 1. Paesi partecipanti al trial europeo MyPeBS

CAPITOLO 2

STUDIO MYPEBS

2.1 Localizzazione

Azienda Sanitaria Territoriale di Ancona.

2.2 Partecipanti

- Donne di età compresa tra 50 e 64 anni al momento dell'inclusione nel progetto.
- Donne senza precedenti di cancro al seno o condizioni di alto rischio (ad esempio lesioni atipiche del seno o mutazioni nei geni BRCA1/2).
- Donne idonee a partecipare al programma di screening per il tumore al seno residenti nell'AST di Ancona.
- Donne in grado di rispettare le visite programmate e le altre procedure.
- Donne capaci di fornire un consenso scritto prima dell'esecuzione di qualsiasi procedura legata al protocollo.
- Donne con una comprensione sufficiente della lingua italiana.

2.3 Disegno dello studio

Le partecipanti sono randomizzate in un rapporto 1:1 tra la strategia di screening standard e la strategia personalizzata. Le donne randomizzate nel braccio sperimentale vengono poi suddivise in 4 gruppi in base al rischio individuale di sviluppare il cancro al seno entro i successivi 5 anni: rischio basso, rischio medio, rischio alto e rischio molto alto. Tale rischio viene calcolato considerando vari fattori, clinici, radiologici e genetici. Ai quattro livelli di rischio corrispondono quattro diverse offerte di screening mammografico.

2.4 Selezione ed arruolamento

Dal 9 gennaio 2021 al 31 dicembre 2022, a tutte le donne convocate per lo screening mammografico biennale in AST Ancona è stata offerta la possibilità di aderire allo studio MyPeBS. Le donne sono state contattate telefonicamente prima dell'appuntamento, informate sul progetto ed interrogate circa il loro eventuale interesse

nel partecipare; in caso di risposta affermativa, è stata inviata un'e-mail standardizzata con ulteriori dettagli.

Il giorno della mammografia i medici, affiancati dagli assistenti sanitari, hanno incontrato le donne nei centri screening: dopo aver raccolto il consenso a partecipare allo studio, è stata raccolta l'anamnesi personale e familiare, le donne hanno compilato dei questionari anonimi con cui sono state raccolte informazioni personali comprendenti l'ansia e la preoccupazione e l'accettazione e, dopo aver eseguito la mammografia, sono state randomizzate nello studio. La randomizzazione prevedeva due bracci: il braccio standard ed il braccio sperimentale; alle donne randomizzate nel braccio sperimentale veniva richiesto un campione di saliva per la determinazione dei polimorfismi genetici. Entro un massimo di quattro mesi, a seguito dei risultati dell'analisi genetica, le donne veniva contattate via telefono o e-mail per la comunicazione del punteggio di rischio, il gruppo di appartenenza ed il programma di screening assegnato.

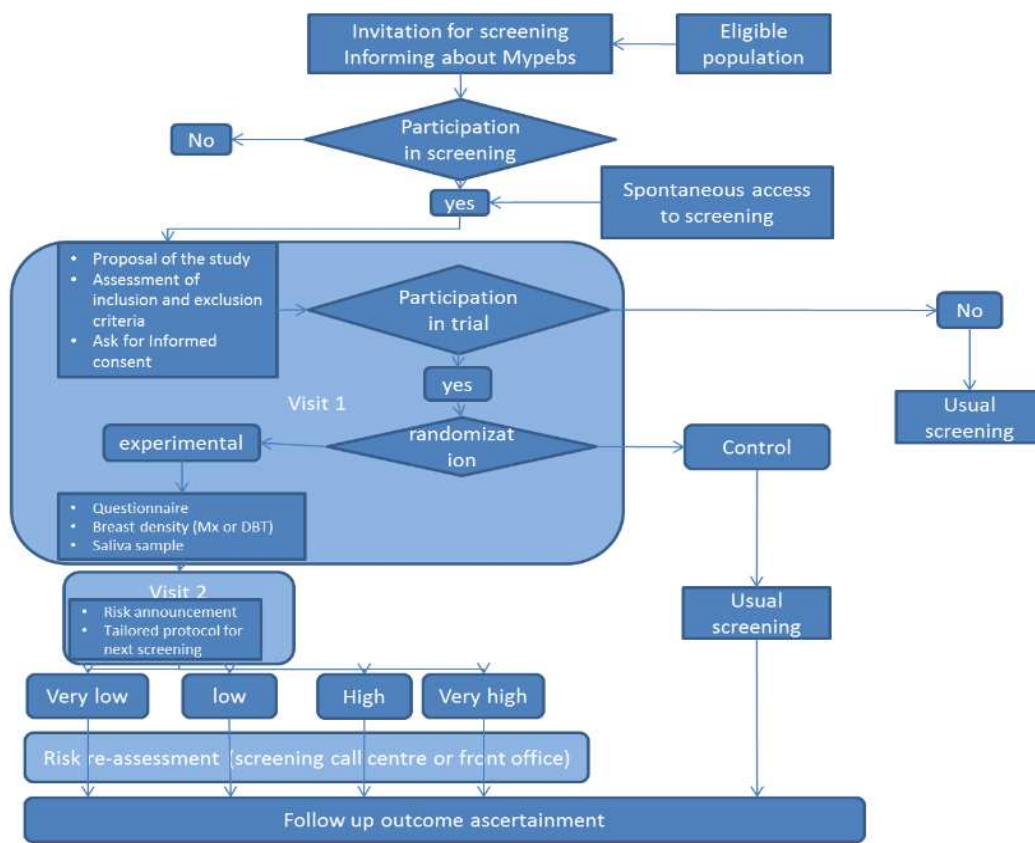


Figura 2. Procedure dello studio nel MyPeBS European Trial, in particolare in Italia.

2.5 Procedure di Studio

- **Braccio standard**

Le donne arruolate nel braccio standard proseguono con il loro normale programma di screening secondo le attuali linee guida regionali. Viene loro richiesto, inoltre, durante i quattro anni di durata dello studio, di compilare altri tre questionari online.

Standard arm (either no mammogram or mammogram(s)/1-2-3 years according to age and country – will be defined individually at study entry in the trial)				
Population	40-49 (France, Belgium, UK and Israel) 40-44 (All women of Italy) 45-49 (for some women depending the region of Italy)	50-70 (UK)	50-70 (France, Belgium, Italy and Israel)	45-49 (Some regions of Italy)
Planned images	No mammogram	Mammogram* every 3 years	Mammogram* every 2 years	Mammogram* every year

* Or Tomosynthesis + synthetic 2D if applicable in the country/center

Figura 3. Procedure di studio nel braccio standard.

- **Braccio sperimentale**

Le donne arruolate nel braccio sperimentale sono classificate in quattro categorie di rischio: basso, medio, alto e molto alto. Le donne a basso rischio avranno la frequenza delle mammografie dimezzata, con la successiva programmata dopo quattro anni dall'arruolamento. Quelle a rischio medio mantengono una frequenza biennale, mentre per quelle ad alto e molto alto rischio lo screening sarà annuale, con ulteriori esami di controllo, come la risonanza magnetica per il gruppo a rischio molto alto. In caso di elevata densità mammaria, classificata come BI-RADS D, insieme alla mammografia, verrà eseguita anche un'ecografia al seno. Analogamente al braccio standard, viene richiesto alle donne del braccio sperimentale, di completare altri tre questionari online durante i quattro anni di durata dello studio. Per le donne nel gruppo di studio, la

frequenza ed il metodo di screening sono determinati dalla probabilità individuale di sviluppare un cancro al seno invasivo entro 5 anni, stimato all'inizio dello studio.

La suddivisione nelle quattro categorie di rischio avviene mediante l'utilizzo di diversi metodi, tra cui:

- Punteggi di rischio clinico: basati su informazioni mediche e statistiche.
- Analisi del DNA: mediante un campione di saliva si calcola un punteggio poligenico che considera 313 polimorfismi, utili per capire il rischio specifico di cancro.
- Punteggi combinati: si utilizza un punteggio chiamato BCSC insieme ad altri metodi per le donne con più familiari che hanno avuto il cancro al seno.

Risk-based arm				
Risk level	Low risk	Average risk	High risk	Very high risk
Numerical definition (invasive breast cancer risk at 5 years)	<1%	1-1.66%	$\geq 1.67\%$ and $< 6\%$	$\geq 6\%$ at 5 years
Mammogram*	1 at end of study	Every 2 years	Yearly	Yearly
Additional	Yearly breast cancer awareness reminder	High density: US or ABUS every 2 years	High density: US or ABUS every year	Annual MRI until age 60

* Or Tomosynthesis + synthetic 2D if applicable in the country/center

Figura 4. Procedure di studio nel braccio standard.

CAPITOLO 3

OBIETTIVO DELLO STUDIO

In questo elaborato verrà esaminata l'accettazione delle donne, arruolate in AST Ancona, alla partecipazione allo studio analizzando quali fattori possono influenzare la partecipazione, in particolar modo l'età, la percezione del rischio di cancro e l'accettazione dello screening personalizzato.

Questo studio ha ottenuto il permesso di Unicancer per analizzare e pubblicare i risultati preliminari raccolti dall'UOC Screening Oncologici di AST-AN.

CAPITOLO 4

MATERIALI E METODI

I dati sono stati raccolti tramite questionari, compilati dalle partecipanti al momento del reclutamento e dopo un intervallo di 3-5 mesi. Poiché il sondaggio era composto da più sezioni, per garantire una maggiore conformità nella compilazione, solo la parte principale è stata resa obbligatoria. Il questionario a 3-5 mesi è stato invece inviato tramite un'email automatica, accompagnata da due successivi solleciti, senza però appuntamenti di persona o supervisione da parte dei ricercatori. I dati sono stati estratti dalla piattaforma online e raccolti in file.csv (Microsoft Excel, Microsoft Corp. 2017).

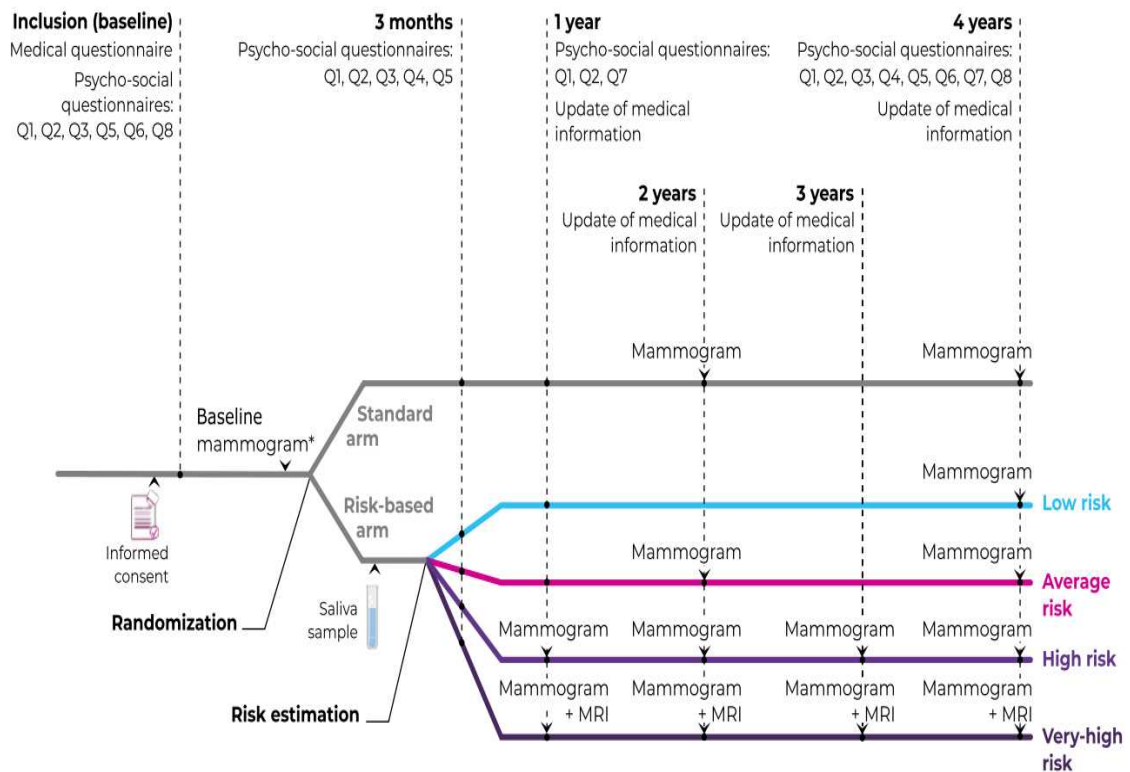


Fig. 1 Design of MyPeBS and timing of questionnaire administration. *The baseline mammogram can be performed before or after randomization. If participants had a mammogram in the year prior to recruitment, they do not have to do new one. Psycho-social questionnaires: Q1: STAI (state of anxiety), Q2: Lerman cancer worry scale, Q3: Comprehension, Q4: Information-seeking behaviour and health literacy, Q5: Risk perception, Q6: Quality of life (EQ-5D), Q7: Satisfaction, Q8: Socio-demographic and economic status

Figura 5. Diagramma temporale di procedure e questionari somministrati in MyPeBS

Il primo dato analizzato riguarda la **distribuzione per età delle partecipanti** a MyPeBS, confrontato con la struttura demografica della popolazione della provincia di Ancona. Lo scopo è di valutare se l'età possa rappresentare un fattore predittivo della partecipazione allo studio.

Altri elementi significativi riguardano l'ansia in risposta alla valutazione, la preoccupazione per il cancro al seno ed il rischio percepito.

L'ansia è stata misurata utilizzando il questionario State-Trait Anxiety Inventory, che comprende sei domande (STAI-6)[7, 8]. Il risultato viene calcolato utilizzando due criteri: il primo assegna un punteggio da 1 a 5 a ciascuna risposta su una scala Likert a

cinque punti [7, 9], mentre il secondo utilizza moltiplicatori specifici per ogni risposta [8].

La preoccupazione per il cancro al seno, viene analizzata attraverso la Lerman Cancer Worry Scale[10]. Questo modulo è composto da sei domande ed il punteggio complessivo è stato calcolato sommando i punti da 1 a 4 attribuiti alle risposte.

Il rischio percepito viene valutato attraverso la risposta ad un'unica domanda su una scala Likert a cinque punti. L'esito finale è stato il rifiuto del programma nello studio, registrato attraverso le dichiarazioni delle donne che volevano seguire il programma convenzionale. Questo ha portato al loro spostamento dallo studio al programma standard.

Sono state effettuate analisi statistiche per esaminare le caratteristiche demografiche e cliniche del campione, nonché per valutare i risultati dello studio. Per confrontare i gruppi di controllo e di intervento, sono stati utilizzati il test di Kruskal-Wallis per le variabili continue ed il test del chi quadrato per quelle categoriche.

Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato significativo. L'analisi dei dati è stata condotta utilizzando il software STATA 15.1.

CAPITOLO 5

RISULTATI

Da gennaio 2021 a dicembre 2022, delle 7636 donne arruolabili per caratteristiche nello studio appartenenti a due aree selezionate dell'AST di Ancona (Fabriano e Jesi) circa il 60%, pari a 4582 partecipanti, sono state contattate ed informate della possibilità di partecipare a MyPeBS.

Dopo il primo contatto telefonico, circa il 70% ha espresso la volontà di partecipare allo studio; di queste sono state reclutate con successo, il giorno della mammografia, 2881 donne, corrispondenti al 62,9%. Delle 2881, 1486 (52%) sono state randomizzate nel braccio standard e 1395 (48%) nel braccio di studio. Tutte le partecipanti hanno completato il questionario di base, ma solo il 3,9% del gruppo di controllo ed il 5,4% del gruppo di intervento hanno completato il secondo questionario a 3-5 mesi dall'intervento.

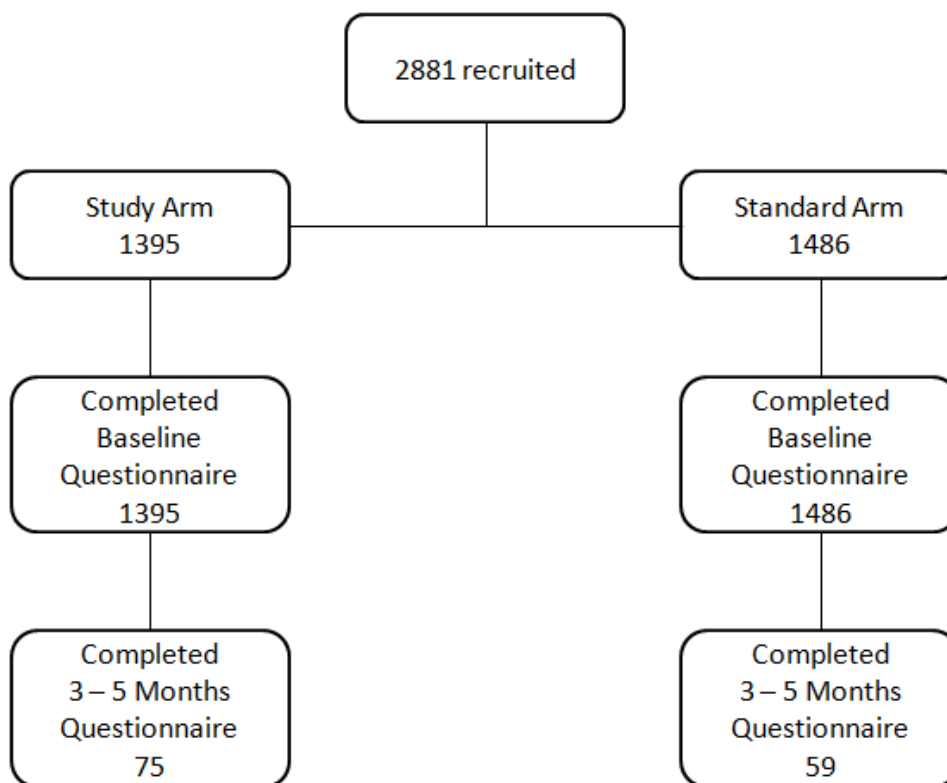


Figura 6. Diagramma di flusso delle donne arruolate nel setting dello studio.

5.1 Caratteristiche delle Partecipanti

L'età media delle partecipanti è di 55,8 anni (deviazione standard - SD - 4,5 anni) nel gruppo standard e di 56,3 anni (SD 4,5) nel gruppo di studio, rappresentando l'unica differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ($p=0,005$ - Tabella 1).

Nel gruppo standard, l'indice di massa corporea medio è di 25,0 (SD 4,7), mentre nel gruppo di studio è di 25,1 (SD 4,7). Le fumatrici abituali, sia ex che attuali, costituiscono il 34,7% nel gruppo standard ed il 35,2% nel gruppo di studio. Inoltre, il 63,7% delle partecipanti nel gruppo standard ed il 63,5% nel gruppo di studio bevono almeno un'unità di alcol a settimana.

L'età media al menarca è di 12,6 anni (SD 1,5) in entrambi i gruppi. Tra le donne che avevano avuto almeno una gravidanza, l'età media al primo parto è di 27,4 anni (SD 5,5) nel gruppo standard e di 27,1 anni (SD 5,4) nel gruppo di studio. Lo 0,5% nel primo gruppo e lo 0,3% nel secondo gruppo non ne avevano avute; il 31,3% e il 29,8% avevano avuto un parto, il 55,6% e il 56,4% due parti, e infine il 12,6% e il 13,5% tre o più.

La percentuale di donne che avevano subito una o più interruzioni di gravidanza (sia volontarie che terapeutiche) è del 39,4% nel gruppo standard e del 39,1% nel gruppo di studio.

Tabella 1. Caratteristiche del campione per braccio di studio (n = 2881).

Characteristics at enrolment	Standard screening (n = 1486)	Personalised screening (n = 1395)	P*
Mean age in years, SD	55.8 (4.5)	56.3 (4.5)	0.005
Mean age at first menstruation in years, SD	12.6 (1.5)	12.6 (1.5)	0.5
Menopausal status, %			
- Pre-menopause	16.2	14.2	0.19
- Peri-menopause	10.8	10.0	
- Post-menopause	73.0	75.8	
	(n = 1084)	(n = 1058)	
Mean age at menopause in years, SD	50.1 (3.7)	50.3 (3.9)	0.18
Mean body mass index (BMI), SD	25.0 (4.7)	25.1 (4.7)	0.4
BMI categories, %			

- ≤ 18.4 (underweight)	1.9	2.9	0.16
- 18.5 – 24.9 (normal weight)	55.5	52.5	
- 25.0 – 29.9 (overweight)	29.1	30.1	
- ≥ 30.0 (obesity)	13.5	15.5	
Tobacco smoking, %			
- Current	18.4	19.5	0.7
- Previous	16.3	15.7	
- None	65.3	64.8	
Drinking alcohol, %			
	44.2	44.4	0.9
	(n = 657)	(n = 619)	
- 1-7 glasses per week	90.6	91.4	
- 8-14 glasses per week	8.5	7.9	
- >14 glasses per week	0.9	0.7	
Previous pregnancy, %			
	84.7	86.5	0.17
Mean age at first childbirth in years, SD			
	(n = 1258)	(n = 1206)	
	27.4 (5.5)	27.1 (5.4)	0.16
Parity, %			
	(n = 1257)	(n = 1206)	
- Only stillbirths	0.5	0.3	0.8
- 1	31.3	29.8	
- 2	55.6	56.4	
- ≥3	12.6	13.5	
Number of pregnancy interruptions, %			
	(n = 1107)	(n = 1056)	
- 0	60.6	60.8	0.5
- 1	29.1	30.1	
- ≥2	10.3	9.1	

5.2 La Storia Clinica che Influenza il Rischio di Cancro al Seno

Per quanto riguarda l'uso di farmaci legati alla vita riproduttiva (Tabella 2), la pillola contraccettiva ormonale è stata utilizzata dal 57,4% (n=853) delle partecipanti nel gruppo standard e dal 57,9% (n=808) nel gruppo di intervento, per un periodo medio di 7,7 anni (SD 7,3 anni) e 7,7 anni (SD 7,2 anni). Il 2,1% delle 853 e l'1,7% delle 808 donne avevano ancora in uso la pillola.

La contraccezione intrauterina è stata utilizzata dal 9,4% (n=140) e dal 9,1% (n=127) delle partecipanti, per una media di 5,4 anni (SD 4,7 anni) e 6 anni (SD 4,9 anni), con il 6,4% e il 4,7% delle utenti che la utilizzano ancora, rispettivamente nei gruppi standard e di studio.

Per entrambi i gruppi, il 7,7% ha ricevuto terapia ormonale sostitutiva, corrispondente a 115 donne nel gruppo di controllo e 107 nel gruppo di studio. Tra queste, il 58,3% ed il 66,4% avevano interrotto la terapia da più di 5 anni, mentre il 18,3% ed il 20,6% la stavano ancora seguendo. Il tempo medio trascorso dall'interruzione della terapia era di 10 anni (SD 7,6 anni) e 11,4 anni (SD 8,0 anni); quelle attualmente in trattamento avevano una durata media della terapia prevista di 4,4 anni (SD 4,8 anni) e 3,4 anni (SD 2,5 anni), rispettivamente per il gruppo di controllo e per quello di studio. La maggior parte di queste terapie era combinata (68,7% nello standard e 58,9% nel personalizzato), mentre una percentuale minore era solo estrogenica (13,0% e 15,0%). Il tempo medio dall'ultima mestruazione era di 6 anni (SD 5,6 anni) nel gruppo di controllo e di 6,3 anni (SD 5,7 anni) nel gruppo di studio.

Durante la vita riproduttiva, il 5,5% del gruppo di controllo e il 5,3% del gruppo di studio hanno effettuato una stimolazione ovarica e circa la metà l'ha effettuata solo una volta. Il cancro ovarico è stato segnalato dallo 0,3% delle donne nel gruppo standard e dallo 0,4% nel gruppo di studio. In relazione agli esami diagnostici, si osserva che solo lo 0,3% delle donne nel gruppo di controllo e lo 0,7% nel gruppo di studio non avevano mai effettuato mammografie. Tra le donne del gruppo di controllo, il 27,9% aveva effettuato fino a quattro radiografie, mentre nel gruppo di studio la percentuale era del 27,2%. Il 39,8% del gruppo di controllo e il 41,2% del gruppo di studio avevano eseguito tra cinque e otto esami. Inoltre, il 17,7% e il 17,9% delle donne rispettivamente

avevano effettuato tra nove e undici mammografie, mentre il 14,3% del gruppo di controllo e il 12,9% del gruppo di studio avevano eseguito dodici o esami.

Per quanto riguarda i test genetici, solo lo 0,3% e lo 0,4% delle donne nei due gruppi avevano riferito di aver eseguito un test per il gene BRCA. Infine, il 15,3% delle donne nel gruppo di controllo ed il 14,6% nel gruppo di studio si erano sottoposte a biopsie mammarie, con oltre l'80% di esse che aveva effettuato una sola biopsia.

Tabella 2. Caratteristiche cliniche del campione, secondo il braccio di studio (n = 2881).

Clinical characteristics at enrolment	Standard screening (n = 1486)	Personalised screening (n = 1395)	P *
Used hormonal contraception (pill), %	57.4	57.9	0.8
	(n = 853)	(n = 808)	
Still using hormonal contraception, %	2.1	1.7	0.6
Mean duration of hormonal contraception in years, SD	7.7 (7.3)	7.7 (7.2)	0.9
Used intrauterine contraception, %	9.4	9.1	0.8
	(n = 140)	(n = 127)	
Still using intrauterine contraception, %	6.4	4.7	0.5
Mean duration of intrauterine contraception in years, SD	5.4 (4.7)	6.0 (4.9)	0.2
			1
Underwent hormonal replacement therapy, %	7.7	7.7	0.9
Status of hormonal replacement therapy, %	(n = 115)	(n = 107)	
- Stopped since more than 5 years	58.3	66.4	0.1
- Stopped since less than 5 years	23.5	13.1	4
- Ongoing	18.3	20.6	
Type of hormonal replacement therapy, %	(n = 115)	(n = 107)	
- Oestrogen only	13.0	15.0	0.2
- Combined	68.7	58.9	8

- Unknown	18.3	26.2	
	(n = 94)	(n = 85)	
Mean time since end of hormonal replacement therapy in years, SD	10.0 (7.6)	11.4 (8.0)	0.18
	(n = 21)	(n = 22)	
Mean intended duration of hormonal replacement therapy in years, SD	4.4 (4.8)	3.4 (2.5)	0.8
Mean time since last menstruation in years, SD	6.0 (5.6)	6.3 (5.7)	0.11
Had ovarian stimulation, %	5.5	5.3	
- Once	45.1	46.0	0.8
- Twice	23.2	31.1	
- Three times	12.2	10.8	
- Four times or more	19.5	12.1	
Had ovarian cancer, %	0.3	0.4	0.5
Number of previous mammograms, %			
- None	0.3	0.7	0.7
- Up to 4	27.9	27.2	
- 5 to 8	39.8	41.2	
- 9 to 11	17.7	17.9	
- 12 or more	14.3	12.9	
Genetic testing for BRCA, %	0.3	0.4	0.9
Ashkenazi descendance, %	0.1	0.1	0.24
- NA	0.7	0.3	
Previous breast biopsy, %	15.3	14.6	0.6
Number of previous biopsies, %	(n = 227)	(n = 203)	
- 1	86.8	82.3	0.16
- 2	7.9	10.8	
- 3 or more	5.3	6.9	

5.3 Anamnesi Familiare

L'anamnesi familiare è stata utilizzata sia per il tumore al seno che per quello alle ovaie, catalogata per tipo di parentela (Tabella 3). Nel gruppo di controllo, il 31% delle partecipanti riferiva di avere almeno un parente affetto da tumore al seno, mentre il 5% segnalava tumori alle ovaie e lo 0,6% per entrambi. Nel gruppo di intervento, le percentuali corrispondenti erano del 27,2% per il tumore al seno, 5,3% per il tumore alle ovaie e 0,9% per entrambi. I parenti più frequentemente indicati come affetti da cancro erano le madri, con un'incidenza del 9,6% nel gruppo di controllo e del 7,2% nel gruppo di studio per il cancro al seno. Seguivano le zie materne, con l'8,5% nel gruppo di controllo ed il 6,5% nel gruppo di studio, e le zie paterne, con il 6,1% nel gruppo di controllo ed il 4,6% nel gruppo di studio. Le percentuali per cugine e nonne erano inferiori e simili in entrambi i gruppi. Anche per il cancro ovarico si sono osservati valori inferiori, con lo 0,1% dei tumori al seno nel gruppo di studio attribuibile a diagnosi effettuate su fratelli delle partecipanti.

TABELLA 3. Anamnesi familiare di cancro al seno ed alle ovaie per rapporto di parentela (n=2881)

Family history	Standard screening (n = 1486)			Personalised screening (n = 1395)		
	Breast cancer, %	Ovarian cancer, %	Both cancers, %	Breast cancer, %	Ovarian cancer, %	Both cancers, %
At least 1 relative	31.0	5.0	0.6	27.2	5.3	0.9
1 st degree relatives						
Mother	9.6	1.6	0.3	7.2	2.1	0.4
Daughter	0.0	0.1	0.0	0.1	0.1	0.0
2 nd degree relatives						
Sister	3.3	0.5	0.0	1.9	0.4	0.0
Brother	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0

Maternal grandmother	2.5	0.6	0.1	2.7	0.4	0.1
Paternal grandmother	1.5	0.5	0.0	1.8	0.2	0.1
Paternal half sister	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
3 rd degree						
Maternal aunt	8.5	1.1	0.1	6.5	1.2	0.3
Paternal aunt	6.1	0.7	0.1	4.6	0.4	0.1
Sister niece	0.0	0.1	0.0	0.4	0.0	0.0
4 th degree						
Maternal aunt cousin	2.5	0.2	0.0	4.2	0.1	0.0
Maternal uncle cousin	1.5	0.0	0.0	1.1	0.1	0.0
Paternal aunt cousin	2.1	0.2	0.1	2.1	0.2	0.0
Paternal uncle cousin	2.4	0.0	0.0	1.6	0.3	0.0

5.4 Struttura per Età della Popolazione Idonea e Partecipante

Le donne idonee per lo studio hanno un'età tra i 50 e i 64 anni. Poiché la mammografia offerta dal programma di screening avviene a cadenza biennale, questa popolazione è stata suddivisa in gruppi di età di due anni, assumendo un invito uniforme per tutte. Le fasce d'età 50-51 anni e 56-57 anni rappresentano ciascuna circa il 14,0% della popolazione idonea. Le fasce d'età dai 58-59 anni sono progressivamente meno numerose, arrivando a costituire il 13,1% (Tabella 4).

Questa distribuzione si riflette solo parzialmente nelle proporzioni delle donne partecipanti: il gruppo di età più giovane, 50-51 anni, a cui è rivolto il primo ciclo di screening, rappresenta il 17,8% delle donne reclutate, con una proporzione che diminuisce progressivamente con l'aumentare dell'età. Infatti, le partecipanti di 64 anni (unica fascia di età di un anno), costituisce il 5,9% delle idonee, ma solo il 4,9% delle aderenti.

Tabella 4. Classificazione per età, per turni di screening, della provincia di Ancona e dei partecipanti a MyPeBS (n = 2881).

Screening round	Age, years	Province residents, %	MyPeBS participants, %	Relative percentage
I	50-51	14.1	17.8	1.3
II	52-53	14.4	14.4	1.0
III	54-55	14.1	14.9	1.1
IV	56-57	14.0	14.9	1.1
V	58-59	13.1	10.6	0.8
VI	60-61	12.5	11.4	0.9
VII	62-63	11.9	11.1	0.9
VIII	64	5.9	4.9	0.8

5.5 Rischio Percepito e Rischio Calcolato

La stratificazione del rischio nel gruppo di studio (n=1395) ha suddiviso le partecipanti in quattro categorie: basso, medio, alto e molto alto. Precisamente 580 donne sono state classificate a basso rischio (41,6%), 353 a rischio medio (25,3%), 440 a rischio alto (31,5%) e 22 a rischio molto alto (1,6%). Su un totale di 1.395 donne, 1.388 hanno condiviso la loro percezione riguardo al rischio di sviluppare il cancro al seno, specificando se si considerassero a maggior rischio, a rischio simile o a minor rischio rispetto ad altre.

È stata analizzata la correlazione tra la stratificazione del rischio e la percezione delle partecipanti, con un focus esclusivo sul gruppo di studio (Tabella 5). Solo il 2,5% delle donne ha percepito un rischio molto elevato, con una distribuzione quasi uniforme tra i vari gruppi: il 32,4% si è considerato a basso rischio, il 32,3% a rischio medio e il 35,3% ad alto rischio. Inoltre, il 12,9% ha segnalato un rischio elevato, con una maggiore incidenza nei gruppi ad alto rischio (30,2% a basso rischio, 26,3% a rischio medio, 41,3% ad alto rischio e 2,2% molto alto).

La maggior parte delle partecipanti (63,7%) ha percepito un rischio medio, mentre le valutazioni di rischio effettivo mostrano una predominanza di rischio basso: 42,5% a basso rischio, 24,6% a rischio medio, 31,3% ad alto rischio e 1,7% a rischio molto alto.

Il 17,1% delle donne ha considerato il proprio rischio inferiore alla media, con quasi la metà nella fascia di rischio basso (49,0% a basso rischio, 24,0% a rischio medio, 25,7% ad alto rischio e 1,3% a rischio molto alto). Solo il 3,8% ha ritenuto il proprio rischio molto inferiore alla media, mostrando una distribuzione relativamente uniforme tra i gruppi: 35,8% a basso rischio, 34,0% a rischio medio, 30,2% ad alto rischio e 0% a rischio molto alto.

In sintesi, il 30,6% del gruppo di studio ha percepito il rischio in modo coerente con quanto calcolato: "molto più alto" corrisponde a "molto alto", "più alto" a "alto", "medio" a "medio" e "più basso" o "molto più basso" a "basso". Le stime corrette sono state fornite dal 23,3% del gruppo a basso rischio, dal 61,7% di quello a rischio medio, dal 30,2% del gruppo ad alto rischio e da nessuno del gruppo a rischio molto alto.

Tabella 5. Percezione del rischio, percezione accurata e rifiuto del calendario di screening per categorie di rischio calcolato, solo per il braccio di screening personalizzato.

	Calculated risk				
	Overall (n=1388)	Low (n = 576)	Average (n = 351)	High (n = 439)	Very high (n = 22)
Perceived risk, %					
Much higher	2.5	32.4	32.3	35.3	0.0
Higher	12.9	30.2	26.3	41.3	2.2
Average	63.6	42.5	24.6	31.3	1.7
Lower	17.2	49.0	24.0	25.7	1.3
Much lower	3.8	35.8	34.0	30.2	0.0
Risk accurately perceived, %	30.8	23.6	61.8	16.9	0.0
Refusal of personalised screening calendar, %	1.4	3.0	0.0	0.2	4.5

5.6 Rifiuto del Calendario di Screening Personalizzato

Il rifiuto del calendario di screening personalizzato è stato comunicato al medico curante dall'1,4% delle donne del gruppo di intervento (Tabella 5). In particolare, il 3% delle partecipanti nella fascia a basso rischio calcolato ha richiesto di essere ricollocata nel gruppo standard, evitando di saltare il calendario mammografico biennale. Nessuna partecipante della fascia a rischio medio ha presentato comunicazioni di rifiuto.

Lo 0,2% del gruppo ad alto rischio ha richiesto di seguire il programma standard, mentre il 4,5% del gruppo a rischio molto elevato ha optato per un percorso di screening diverso.

5.7 Scale di Ansia e Preoccupazione per il Cancro

Questa sezione del questionario non è stata completata da 17 partecipanti, portando il totale delle rispondenti a 2864. L'ansia, stimata attraverso lo STAI-6, ha registrato una mediana di 40 punti (Inter Quartile Range - IQR: 33,3-50,0 punti) in entrambi i gruppi al basale. Nei successivi 3-5 mesi dopo l'arruolamento, i punteggi del gruppo di intervento sono rimasti stazionari, mentre il gruppo standard ha mostrato una diminuzione a 36,7 punti (IQR: 33,3 - 46,7 punti).

La preoccupazione per il cancro, misurata attraverso la Lerman Cancer Worry Scale, era simile per entrambi i gruppi al basale, con una mediana di 40,0 punti. L'IQR del gruppo di controllo era 30,0 - 46,7 punti, mentre quello del gruppo di studio era 30,0 - 50,0 punti. Anche il punteggio di preoccupazione ha mostrato un andamento simile a quello dell'ansia nei questionari a 3-5 mesi.

Stratificando le partecipanti per rischio percepito nei gruppi “basso”, “medio” e “alto”, emerge che il rischio basso era associato a punteggi più bassi. Nel gruppo di controllo, i punteggi erano: STAI-6 a 36,7 (IQR: 30,0 - 46,7) e LCWS a 36,7 (IQR: 26,7 - 43,3). Nel gruppo di studio, i punteggi erano: STAI-6 a 40,0 (IQR: 33,3 - 46,7) e LCWS a 36,7 (IQR: 26,7 - 46,7).

Il rischio medio mostrava valori intermedi, mentre il rischio elevato era associato a punteggi più alti e intervalli IQR più ampi. Nel gruppo di controllo, i punteggi per il rischio elevato erano: STAI-6 a 40,0 (IQR: 33,3 - 53,3) e LCWS a 46,7 (IQR: 33,3 - 53,3). Nel gruppo di studio, i punteggi erano: STAI-6 a 43,3 (IQR: 36,7 - 53,3) e LCWS a 43,3 (IQR: 33,3 - 53,3).

I punteggi a 3-5 mesi sono risultati meno affidabili a causa della limitata quantità di dati.

Tabella 6. Punteggio di ansia e preoccupazione per il cancro dei partecipanti a MyPeBS, in base al rischio percepito.

Questionnaires	Time	Overall (n = 2864)			Low perceived risk (n = 419)			Average perceived risk (n = 1827)			High perceived risk (n = 618)		
		Median	25 th percentile	75 th percentile	Median	25 th percentile	75 th percentile	Median	25 th percentile	75 th percentile	Median	25 th percentile	75 th percentile
<i>Control group</i>													
Anxiety STAI-6	Baseline (n=1476)	40.0	33.3	50.0	36.7	30.0	46.7	40.0	33.3	50.0	40.0	33.3	53.3
	3-5 months (n=59)	36.7	33.3	46.7	33.3	30.0	43.3	40.0	33.3	46.7	33.3	30	43.3
Cancer-worry	Baseline (n=1476)	40.0	30.0	46.7	36.7	26.7	43.3	40.0	30.0	46.7	46.7	33.3	53.3
	3-5 months (n=59)	40.0	30.0	46.7	36.7	30.0	43.3	38.3	30.0	43.3	50.0	33.3	53.3
<i>Intervention group</i>													
Anxiety STAI-6	Baseline (N=1388)	40.0	33.3	50.0	40.0	33.3	46.7	40.0	33.3	50.0	43.3	36.7	53.3
	3-5 months (n=76)	40.0	33.3	50.0	46.7	36.7	31.7	40.0	33.3	50.0	41.7	36.7	61.7
Cancer-worry	Baseline (N=1388)	40.0	30.0	50.0	36.7	26.7	46.7	40.0	30.0	46.7	43.3	33.3	53.3
	3-5 months (n=74)	40.0	33.3	46.7	40.0	26.7	50.0	40.0	33.3	43.3	41.7	33.3	46.7

Confrontando i gruppi a basso ed alto rischio percepito, sono emerse differenze statisticamente significative nei punteggi di ansia e preoccupazione, in particolare nel secondo. I risultati ottenuti hanno mostrato $p=0,001$ per lo STAI-6 nel braccio standard e $p<0,001$ per lo STAI-6 nel braccio di intervento, con dati significativi anche riferiti alla preoccupazione per il cancro in entrambi i bracci. Tuttavia, non è stato possibile condurre gli stessi test sui punteggi a 3-5 mesi, poiché il numero di risposte era insufficiente per garantire un'adeguata attendibilità statistica.

CAPITOLO 6

DISCUSSIONE

6.1 Risultati principali

Le partecipanti al primo esame di screening hanno mostrato un tasso di adesione maggiore, che però è diminuito progressivamente nei successivi controlli.

Dall'analisi dei dati sopraesposti, i risultati relativi allo stato d'ansia ed alla preoccupazione per una diagnosi di tumore hanno mostrato punteggi simili o leggermente superiori ai valori medi della popolazione. Nel gruppo sottoposto a screening personalizzato, entrambi i parametri sembravano aumentare nel controllo a 3-5 mesi. Tuttavia, la bassa percentuale di donne che ha completato il secondo questionario rende questi risultati inattendibili. Solo nel gruppo di screening personalizzato, il rischio percepito era compatibile con quello effettivo per circa un terzo del campione.

Il gruppo che si identificava come a basso rischio mostrava una maggiore probabilità di avere un'autovalutazione corretta, come per coloro che appartenevano alla fascia ad alto rischio. Al contrario, chi apparteneva alla categoria intermedia tendeva ad identificarsi erroneamente nelle altre fasce.

Infine, il rifiuto del calendario di screening personalizzato è stato un evento raro, riscontrato principalmente nel gruppo a basso rischio. Questo risultato era prevedibile, poiché il passaggio da uno screening biennale ad uno quadriennale rappresentava il cambiamento più significativo rispetto al programma standard.

Altri recenti studi hanno analizzato l'accettabilità e l'intenzione di partecipare a screening personalizzati, con risultati sovrapponibili a quelli di MyPeBS. Dunlop ed altri autori hanno avuto modo di verificarlo nella popolazione australiana per diversi tipi di tumore. Quasi tutti i partecipanti hanno descritto lo screening personalizzato come

un'evoluzione positiva e logica rispetto all'approccio standardizzato attuale, esprimendo ottimismo riguardo all'utilizzo delle informazioni genomiche per stimare il rischio.

Nello studio PROCAS, Evans ed altri collaboratori, hanno esaminato la percezione del rischio da parte delle donne, la loro volontà di conoscerlo a distanza di 10 anni e l'impatto di queste variabili sulla partecipazione agli screening successivi. Le donne appartenenti alla fascia più alta, probabilmente a causa di una storia familiare di cancro al seno, tendevano a percepire il proprio rischio come elevato. Inoltre, mostravano una maggiore partecipazione sia alle sessioni di counseling che agli screening mammografici successivi, rispetto alle donne con rischio minore.

Rainey et al., analizzando 325 donne dello studio PROCAS, hanno evidenziato una significativa accettabilità (94,8%) delle raccomandazioni di screening [13]. Gli autori sottolineano che il feedback sul rischio può motivare le donne a corretti stili di vita con benefici significativi.

Inoltre, in comune con i risultati di MyPeBS, alcuni studi hanno mostrato che le donne risultano contrariate nel ridurre la frequenza degli screening. Questa inaderenza rappresenta una delle principali barriere all'integrazione futura di tali strategie. [14].

Lo screening standard utilizza l'età come unico criterio per la selezione della popolazione. Questa indagine mammografica è messa in discussione per la sua sensibilità imperfetta (cancro di intervallo) e specificità (falsi positivi), oltre al rischio di sovradiagnosi [15].

Al contrario, lo screening personalizzato prende in esame l'anamnesi personale e familiare, la densità della mammella e le informazioni genetiche basate su un punteggio poligenico (PRS), offrendo una stima promettente ed accurata della probabilità che una donna sviluppi un cancro al seno invasivo nei cinque anni successivi. Se tali metodi dovessero essere implementati su scala demografica, i programmi di screening mammografico con stratificazione del rischio dovrebbero aderire ai gold standard di Wilson e Jungner [16], oltre che a criteri aggiuntivi [17].

In particolare, dovrebbero garantire che “tutte le componenti del programma di screening siano clinicamente, socialmente ed eticamente accettabili per le partecipanti, gli operatori sanitari e la società”, e che siano disponibili “metodi efficaci per fornire alle partecipanti una scelta informata, promuovendo la loro autonomia e proteggendo i loro diritti” [18].

Inoltre, è fondamentale sottolineare il cambiamento nell'obiettivo dello screening. Il programma personalizzato permette di avere una valutazione del rischio proiettato nei 5 anni successivi, a differenza dello standard che permette una visione limitata. Si passa quindi dalla diagnosi, che mira a rilevare la sola presenza del tumore, ad un programma più ampio che include una valutazione del rischio a lungo termine[13].

Questo cambiamento potrebbe avere un impatto significativo sulle partecipanti, generando ansia e ripercussioni a livello sociale, come la sovrastima del rischio di tumore, la stigmatizzazione e la discriminazione in base alla categoria d'appartenenza. Le persone che si preoccupano specificamente del tumore tendono a reagire maggiormente alle informazioni sui rischi legati a questa malattia (maggiore preoccupazione, maggiore interesse o partecipazione). Al contrario, l'ansia generale è spesso associata a disturbi psicologici e non si concentra solo sul cancro. In sintesi, le due forme di preoccupazione hanno dinamiche diverse [19]. Per questo motivo, sono state utilizzate due misure standardizzate: la forma breve dello State-Trait Anxiety Inventory (STAI)[7] e la scala Lerman[10].

Il primo misura l'ansia in generale, distinguendo tra “ansia di stato” (una reazione temporanea a situazioni specifiche) e “ansia di tratto” (una predisposizione duratura a sentirsi ansiosi). Questo metodo è ampiamente utilizzato in vari contesti, non solo in ambito oncologico [22].

La scala Lerman, invece, è specificamente progettata per misurare la preoccupazione legata al tumore ed il rischio di sviluppare la malattia, rendendola particolarmente utile in contesti di screening e prevenzione [20, 21].

Entrambe le scale sono composte da sei item, con quattro opzioni di risposta ciascuna. Vengono calcolati punteggi compositi che variano da 4 a 24, dove il valore più alto

indica una maggiore ansia e preoccupazione. È stato dimostrato che entrambi i parametri raggiungono un picco poco dopo aver ricevuto informazioni sul rischio per poi diminuire gradualmente [23].

La crisi del COVID-19 ha ritardato di un anno l'inizio del reclutamento e le misure di distanziamento sociale attuate hanno rallentato notevolmente il tasso di reclutamento mensile. Inoltre, una delle priorità è stata ridurre al minimo il tempo di permanenza delle partecipanti sul posto. Si è quindi deciso di far completare alle donne i primi due questionari (STAI e la scala di preoccupazione per il cancro di Lerman) in sede, prima della randomizzazione, mentre i successivi da casa. Questa strategia ha permesso di mantenere i requisiti scientifici per la valutazione dei livelli di ansia prima dell'inizio dello studio, adattando al contempo le condizioni di inclusione al contesto sanitario. Un punto importante da notare è che il comitato etico francese ha limitato la gamma di questionari proposti alle donne in Francia, a causa delle preoccupazioni riguardo all'aumento dell'ansia dopo la somministrazione dello STAI-6 (Q1) e della scala di preoccupazione per il cancro di Lerman (Q2). Gli altri cinque paesi partecipanti allo studio hanno comunque provveduto alla loro somministrazione. Oltre ad esaminare la percezione delle donne riguardo gli approcci personalizzati, è fondamentale raccogliere anche il feedback dei professionisti sanitari coinvolti nello studio MyPeBS, nonostante ci siano pochi studi in merito [24]. Per questo motivo, un sottostudio quantitativo ha esaminato le percezioni e gli atteggiamenti dei professionisti riguardo lo screening personalizzato. Questa indagine analizza le difficoltà nel fornire informazioni alle donne, nel definire le categorie di rischio e nell'annunciare le variazioni sulla frequenza degli esami di controllo.

Inoltre, per una valutazione più approfondita, sono stati fondamentali anche i feedback sugli strumenti di formazione e comunicazione forniti dallo sponsor dello studio My Pebs, sulla soddisfazione complessiva dei professionisti e sulle difficoltà specifiche riscontrate durante il reclutamento ed il follow-up.

Se una strategia basata sul rischio venisse adottata a livello di popolazione, sarebbe utile raccogliere opinioni dagli operatori sugli strumenti di comunicazione e formazione:

valutare la loro conoscenza sulle categorie di rischio e sul genotipizzazione aiuterà a individuare le loro necessità di formazione.

Oltre agli obiettivi scientifici e medici di questo studio clinico, è importante considerare le conseguenze di questo cambiamento sia per le donne che per i professionisti. Infatti, per introdurre uno screening basato sul rischio è fondamentale considerare anche altri fattori quali lo stato sociale e l'alfabetizzazione sanitaria, per garantire un accesso equo alle cure.

Lo studio si propone di analizzare gli effetti psicologici sulle donne legati alla valutazione del loro rischio di cancro al seno [25]; mira ad esaminare le loro esigenze informative e la comprensione del piano di screening personale. Utilizzando un approccio multidisciplinare, l'obiettivo è approfondire come queste valutazioni influenzano le donne ed identificare i loro bisogni in relazione alle informazioni fornite all'inizio dello studio ed al momento della comunicazione della categoria di rischio.

6.2 Punti di Forza e Limitazioni

Questo studio ha come punto di forza l'utilizzo di dati provenienti da uno studio controllato randomizzato, che riduce le variabili distorsive. Sono stati impiegati questionari validati per garantire risultati comparabili. Tuttavia, ci sono alcune limitazioni. Innanzitutto, i dati provengono solo da un centro, il che rende difficile generalizzare i risultati, inoltre la bassa adesione ai questionari somministrati dopo 3-5 mesi limita la comprensione del rischio personale. Nel 2023, il reclutamento è stato interrotto per passare ad una fase di follow-up per raccogliere più risposte. Infine, sarà necessario una verifica più scrupolosa per verificare l'adesione delle donne ai programmi di screening assegnati.

CAPITOLO 7

CONCLUSIONI

Nella AST di Ancona la partecipazione allo studio MyPeBS è stata maggiore tra le donne invitate al primo ciclo di screening (50-51 anni), mostrando una certa stabilità con l'aumentare dell'età.

L'indagine sull'ansia e sulla preoccupazione per il cancro ha rivelato che le donne con un rischio percepito più basso presentano livelli inferiori di ansia e preoccupazione rispetto a quelle che percepiscono un rischio elevato. Tuttavia, solo un terzo delle partecipanti ha dimostrato una corrispondenza accurata tra rischio percepito e rischio calcolato, indicando che queste autovalutazioni risultano spesso imprecise. Il rifiuto del calendario di screening personalizzato è stato minimo anche nel gruppo a basso rischio, che effettuerà la prossima mammografia dopo quattro anni.

Questo suggerisce che, se questa nuova organizzazione di screening per il tumore al seno si dimostrasse altrettanto efficace nella prevenzione, potrebbe essere considerata sufficientemente accettabile per una diffusione su larga scala.

Questi risultati, al termine dello studio, saranno fondamentali per supportare eventuali modifiche nella strategia di screening a livello europeo, tenendo presente la necessità di adattarle ai contesti locali specifici. Inoltre, l'analisi delle categorie socioeconomiche delle partecipanti consentirà di valutare se lo studio ha coinvolto donne di tutte le classi e di identificare eventuali interventi mirati per le categorie con una partecipazione inferiore, prima di procedere ad una generalizzazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Sung H, Ferlay J, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021 2021/05/01(3):209-49.
2. Moutel G, Duchange N, et al. Women's participation in breast cancer screening in France – an ethical approach. *BMC Medical Ethics*. 2014 2014/08/16;(1):64.
3. Canelo-Aybar C, Posso M, et al. Benefits and harms of annual, biennial, or triennial breast cancer mammography screening for women at average risk of breast cancer: a systematic review for the European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC). *British Journal of Cancer*. 2022 2022/03/01;(4):673-88.
4. Roux A, Cholerton R, et al. Study protocol comparing the ethical, psychological and socio-economic impact of personalised breast cancer screening to that of standard screening in the "My Personal Breast Screening" (MyPeBS) randomised clinical trial. *BMC Cancer*. 2022 May 6;(1):507.
5. Burton H, Chowdhury S, et al. Public health implications from COGS and potential for risk stratification and screening. *Nature Genetics*. 2013 2013/04/01;(4):349-51.
6. Mavaddat N, Michailidou K, et al. Polygenic Risk Scores for Prediction of Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. *Am J Hum Genet*. 2019 Jan 3;104(1):21-34.
7. Marteau TM, Bekker H. The development of a six-item short-form of the state scale of the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI). *Br J Clin Psychol*. 1992 Sep;(3):301-6.
8. Court H, Greenland K, Margrain TH. Measuring patient anxiety in primary care: Rasch analysis of the 6-item Spielberger State Anxiety Scale. *Value Health*. 2010 Sep-Oct;(6):813-9.
9. Thomas CL, Cassady JC. Validation of the State Version of the State-Trait Anxiety Inventory in a University Sample. *SAGE Open*. 2021 2021/07/01;(3).
10. Lerman C, Trock B, et al. Psychological side effects of breast cancer screening. *Health Psychol*. 1991;(4):259-67.

11. Dunlop K, Rankin NM, et al. Acceptability of risk-stratified population screening across cancer types: Qualitative interviews with the Australian public. *Health Expect.* 2021 Aug;(4):1326-36.
12. Evans DG, Donnelly LS, et al. Breast cancer risk feedback to women in the UK NHS breast screening population. *Br J Cancer.* 2016 Apr 26;(9):1045-52.
13. Rainey L, van der Waal D, et al. Are we ready for the challenge of implementing risk-based breast cancer screening and primary prevention? *The Breast.* 2018 2018/06/01.
14. Woof VG, McWilliams L, et al. Introducing a low-risk breast screening pathway into the NHS Breast Screening Programme: Views from healthcare professionals who are delivering risk-stratified screening. *Womens Health (Lond).* 2021 Jan-Dec.
15. Laza-Vásquez C, Martínez-Alonso M, et al. Feasibility and Acceptability of Personalized Breast Cancer Screening (DECIDO Study): A Single-Arm Proof-of-Concept Trial. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Aug 21;(16).
16. Wilson JMG, Jungner G, World Health O. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization; 1968.
17. Andermann A, Blancquaert I, et al. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ.* 2008 Apr;(4):317-9.
18. Mark JD, Victoria H, et al. Consolidated principles for screening based on a systematic review and consensus process. *Canadian Medical Association Journal.* 2018;(14):422.
19. Wilkinson S, Warren K, et al. Do PSA Assays Reduce Anxiety and Stress of Prostate Cancer Patients Undergoing Regular Review? A Prospective Evaluation. *Urology.* 2008;(4):567-72.
20. Jensen JD, Bernat JK, et al. Dispositional cancer worry: convergent, divergent, and predictive validity of existing scales. *J Psychosoc Oncol.* 2010;(5):470-89.
21. French DP, Maissi E, Marteau TM. Psychological costs of inadequate cervical smear test results. *Br J Cancer.* 2004 Nov 29;(11):1887-92.
22. French DP, Southworth J, et al. Psychological impact of providing women with personalised 10-year breast cancer risk estimates. *Br J Cancer.* 2018 Jun; (12):1648-57.

23. Bond M, Pavey T, et al. Systematic review of the psychological consequences of false-positive screening mammograms. *Health Technol Assess.* 2013 Mar;(13):1-170.
24. Bellhouse S, Hawkes RE, et al. Breast Cancer Risk Assessment and Primary Prevention Advice in Primary Care: A Systematic Review of Provider Attitudes and Routine Behaviours. *Cancers (Basel).* 2021 Aug 18;(16).
25. Lévesque E, Kirby E, et al. Ethical, Legal, and Regulatory Issues for the Implementation of Omics-Based Risk Prediction of Women's Cancer: Points to Consider. *Public Health Genomics.* 2018;(1-2).