

Sommario

INTRODUZIONE	1
EPIDEMIOLOGIA DEL CARCINOMA MAMMARIO.....	1
L'ATTUALE SCREENING DEL CARCINOMA MAMMARIO NEI PAESI OCCIDENTALI.....	3
I PROBLEMI DELLO SCREENING.....	4
MyPeBS (My Personalized Breast Screening – Il mio screening personalizzato per il tumore al seno).....	9
RAZIONALE DELLO STUDIO.....	17
MATERIALI E METODI	18
POPOLAZIONE	18
CAMPIONE E CAMPIONAMENTO.....	18
APPROVAZIONE COMITATO ETICO	19
STRUMENTI, SETTING E PERIODO DI ANALISI	19
METODI DI ANALISI STATISTICA	20
RISULTATI.....	22
DISCUSSIONE.....	27
RISULTATI PRINCIPALI	27
PUNTI DI FORZA E DI DEBOLEZZA DELL'INDAGINE	28
CONFRONTO CON STUDI PRECEDENTI.....	29
CONCLUSIONI.....	32
BIBLIOGRAFIA.....	33

INTRODUZIONE

EPIDEMIOLOGIA DEL CARCINOMA MAMMARIO

Il cancro al seno è il tumore più comune e la seconda causa di morte per cancro tra le donne nei Paesi occidentali. È un problema drammatico in tutto il mondo con quasi 1,7 milioni di nuove diagnosi e 521.900 morti stimate in tutto il mondo nel 2012 (Jemal *et al.*,2017).

Rango	Maschi			Femmine		
	Età			Età		
	0-49	50-69	70+	0-49	50-69	70+
Totale (n. casi medio/anno)	100% (3.061)	100% (30.947)	100% (77.072)	100% (3.359)	100% (20.794)	100% (57.178)
1°	Polmone (15%)	Polmone (31%)	Polmone (27%)	Mammella (28%)	Mammella (20%)	Mammella (14%)
2°	Sistema nervoso centrale (11%)	Colon-retto (10%)	Colon-retto (10%)	Polmone (9%)	Polmone (15%)	Colon-retto (11%)
3°	Colon-retto (8%)	Fegato (8%)	Prostata (8%)	Colon-retto (7%)	Colon-retto (10%)	Polmone (11%)
4°	Leucemie (7%)	Pancreas (7%)	Fegato (7%)	Sistema nervoso centrale (7%)	Pancreas (7%)	Pancreas (8%)
5°	Stomaco (6%)	Stomaco (6%)	Stomaco (6%)	Utero totale (6%)	Ovaio (6%)	Fegato (6%)

Figura 1. Prime cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi per tumore per sesso e fascia di età. Pool AIRTUM 2010-2015. 2015 (sito Fondazione AIOM – I numeri del cancro in Italia 2019)

Il cancro al seno rimane una malattia potenzialmente letale. Infatti, dal 20 al 25% delle donne che sviluppano il cancro al seno avrà alla fine un esito infausto, a causa dello sviluppo di metastasi. Il rischio di metastasi e la prognosi globale

sono legati sia alla biologia del tumore che al peso alla diagnosi (Cardoso, 2016). Anche se a volte sono possibili sopravvivenze molto lunghe, il cancro al seno metastatico rimane una malattia incurabile. La sopravvivenza mediana dopo la diagnosi di metastasi varia attualmente da 14 mesi (tumori al seno triplo-negativi tumori) a 56 mesi (tumori al seno Her2-positivi) (Gobbini, 2018).

Attualmente il carcinoma mammario localizzato richiede ancora, nella maggior parte dei casi, trattamenti aggressivi e prolungati associati a conseguenze a lungo termine. L'intensità e la pesantezza del trattamento sono profondamente legate alla biologia del cancro, ma anche al carico tumorale alla diagnosi. Il carico tumorale è il principale determinante dell'estensione delle terapie locali, compresa la chirurgia (mastectomia parziale o completa, chirurgia ascellare) e la radioterapia. I trattamenti medici adiuvanti per il cancro al seno, tra cui la chemioterapia, le terapie endocrine e terapie mirate rimangono difficili per le donne; sono associate a sequele a lungo termine e rappresentano alti costi di gestione (Azim, 2011).

Il carcinoma mammario è una patologia che può essere causata da svariati fattori di rischio:

Età e sesso: il 99% dei soggetti colpiti da questa patologia è donna e la neoplasia si presenta con maggiore incidenza nelle donne ultraquarantenni;

Anamnesi positiva: la storia familiare e personale di precedente trattamento per patologia mammaria, comporta un rischio elevato di contrarre la stessa patologia;

Fattori ormonali: menarca precoce (prima mestruazione prima dei 12 anni), nulliparità (non aver avuto gravidanze), primiparità tardiva (prima gravidanza dopo i 30 anni), menopausa tardiva (cessazione delle

mestruazioni dopo i 50 anni), terapia ormonale sostitutiva, ovariectomia (asportazione dell'ovaio);

Mancato allattamento al seno: l'allattamento previene il ritorno della fase mestruale, determinando una riduzione dell'esposizione a estrogeni endogeni;

Precedente radioterapia toracica (soprattutto se eseguita prima dei 30 anni);

Stile di vita: consumo di alcolici, obesità, scarsa attività fisica, elevato consumo di carboidrati e grassi saturi;

Fattori genetici: il 5-7% dei tumori mammari è legato a fattori ereditari ed in particolare alla trasmissione ereditaria di alterazioni genetiche specifiche che contribuiscono allo sviluppo della neoplasia.

La Prevenzione primaria, che in questo caso coincide con i cambiamenti che possiamo apportare ai fattori di rischio modificabili, è indubbiamente molto importante, ma l'arma fondamentale per combattere questo male è lo specifico protocollo di Screening che consente una diagnosi precoce e di conseguenza una prognosi migliore, con meno necessità di trattamenti, meno morbilità terapeutiche, costi inferiori e soprattutto una riduzione (fino al 35%) della mortalità specifica per cancro della mammella nella popolazione invitata a effettuare i controlli periodici.

L'ATTUALE SCREENING DEL CARCINOMA MAMMARIO NEI PAESI OCCIDENTALI

Nei paesi occidentali, lo screening del cancro al seno fa parte di sistemi di screening nazionali organizzati con monitoraggio della qualità e con doppia lettura (eccetto in Israele) dei mammogrammi. Radiologi e radiografi certificati sono responsabili della qualità delle prestazioni diagnostiche. A parte la necessità di sottoporre allo screening precoce le donne con un rischio più alto, l'età è

attualmente l'unico criterio per iniziare lo screening. A seconda del Paese, le mammografie sono proposte ogni uno, due o tre anni, a partire dall'età di 40-50 anni fino a 69-74 anni.

Queste raccomandazioni di screening sono basate su studi randomizzati su larga scala (New York, Malmo 1 and 2, Edinburgh, Swedish 2 county, Canada trials 1 and 2, Stockholm, Goteborg, UK age trial) che hanno globalmente dimostrato che lo screening riduce la mortalità specifica per il cancro al seno di circa il 20% nelle popolazioni “intention-to-treat” (donne invitate), e del 30-40% nelle popolazioni per protocollo (donne partecipanti). Negli ultimi dieci anni sono state pubblicate diverse rivalutazioni di questi benefici associati allo screening mammografico negli studi randomizzati, con un'interpretazione variabile dei dati. Infatti, le metodologie degli studi sono in qualche modo eterogenee, la maggior parte dei trial sono datati e l'incidenza e le terapie sono molto diverse. Il Regno Unito ha stimato che il beneficio dello screening mammografico a partire dai 50 anni è nell'ordine di una morte per cancro al seno evitata per 250 donne invitate (Marmot *et al.*, 2011). Lo screening mammografico ha anche dimostrato di ridurre il numero di tumori diagnosticati allo stadio 2 e superiore, nelle donne di età superiore ai 50 anni.

I PROBLEMI DELLO SCREENING

L'attuale screening mammografico è associato a una serie di punti deboli che sono stati ampiamente dibattuti nella letteratura medica negli ultimi 10 anni:

1. La sensibilità della mammografia biennale e triennale non è ottimale: 1-2 (o più per il Regno Unito) tumori al seno ogni 1.000 donne esaminate sono tumori di intervallo (Blanch, Mandelson, Houssaimi, 2017) a seconda del cadenzamento dello screening. Inoltre, circa un quarto dei tumori scoperti in donne regolarmente sottoposte a screening è ancora diagnosticato allo stadio 2 o superiore.

2. Una piccola percentuale di mammografie di screening porta a ulteriori controlli o biopsie per un'immagine che risulta alla fine essere benigna: questi risultati "falsi positivi", secondo il modo in cui sono stimati riguardano 3-14% (il 3% sono solo i casi in cui sono raccomandate biopsie, mentre tassi più alti si osservano nei casi in cui l'ecografia supplementare è considerato un controllo) di tutte le mammografie di screening ((Gøtzsche and Nielsen, 2011; Pace and Keating, 2014; Anon, 2017), causando inutile ansia del paziente (Brodersen and Siersma, 2013; Nelson *et al.*, 2016; von Euler-Chelpin *et al.*, 2016).

3. Un'altra critica è la sovradiagnosi (individuazione su schermo di un cancro che non sarebbe diventato clinicamente evidente senza lo screening) che è stimata in media come il 10% di tutti i tumori rilevati dallo screening (le stime sono molto variabili; vanno dall'1% al 30%, a seconda della popolazione e dei metodi di stima), portando ad un intrinseco sovratrattamento.

4. Lo screening mammografico è associato a un rischio di cancro al seno radio-indotto. Questo rischio sembra essere estremamente basso (circa 1 su 1.000 donne sottoposte a screening durante 30 anni) poiché rispetto ai benefici della diagnosi precoce le dosi di radiazioni somministrate sono oggi molto controllate. La valutazione più pessimistica di questo rischio nelle donne americane sottoposte a mammografia annuale a partire dai 40 anni ha portato alle seguenti conclusioni: in media, lo screening annuale di 100.000 donne dai 40 ai 74 anni è stato proiettato per indurre 125 tumori al seno (intervallo di confidenza=88-178 al 95%) che portano a 16 morti (IC=11-23 al 95%) rispetto ai 968 decessi per cancro al seno evitati grazie alla diagnosi precoce dello screening (Miglioretti, 2016).

Ci si attende che le donne esposte al 95° percentile possano sviluppare 246 tumori al seno indotti dalle radiazioni, con 32 morti per 100.000 donne. Si prevede che le donne con seni grandi, che richiedono viste extra per un esame completo del seno (8% della popolazione) sono stati proiettati per avere una maggiore incidenza di cancro al seno indotto da radiazioni e una maggiore mortalità (266 tumori, 35 morti per 100.000 donne), rispetto alle donne con seni

piccoli o medi (113 tumori, 15 morti per 100.000 donne). Lo screening biennale a partire dall'età di 50 anni ha ridotto di 5 volte il rischio di tumori indotti da radiazioni (Miglioretti, 2016).

5. Tassi di partecipazione: oltre a questi elementi, un altro problema affrontato dai paesi occidentali sono i tassi di partecipazione variabili a programmi nazionali di screening organizzati. Infatti, per essere efficace a livello di salute pubblica, questo tipo di intervento richiede una partecipazione elevata (70% o più). In alcuni Paesi o regioni dell'Europa occidentale attualmente si registrano tassi di partecipazione decrescenti e piuttosto bassi (25-30%).

Un approccio personalizzato alla prevenzione del cancro richiederebbe l'identificazione del rischio individuale e soprattutto un'adeguata percezione del rischio, che possano consentire i cambiamenti necessari nei comportamenti verso prevenzione del cancro. Richiederebbe inoltre un'equità nell'accesso all'assistenza sanitaria. Questo è incluso nella cosiddetta medicina P4 (Predittiva, Personalizzata, Preventiva e Partecipativa) che prevede un'evoluzione verso un approccio proattivo alla medicina, con graduale abbandono della disciplina reattiva per perseguire l'obiettivo finale di massimizzare il benessere della Persona e non soltanto trattare la malattia (Hood and Friend, 2011).

Poiché lo screening basato sul rischio è un approccio radicalmente nuovo dovrebbero essere considerate varie questioni organizzative prima dell'implementazione (Dent *et al.*, 2013). L'equità nella fornitura di servizi è una delle questioni organizzative che potrebbero sfidare l'implementazione di questo approccio negli attuali programmi di screening (Anderson and Hoskins, 2012; Hall *et al.*, 2014; McGowan *et al.*, 2014; Governo del Regno Unito, Dipartimento della Salute, 2017). L'equità è un valore fondamentale nei sistemi sanitari assistenziali. Equità nella salute significa che sono i bisogni delle persone ad orientare la distribuzione delle opportunità per il conseguimento del benessere (WHO, Geneva, Equity in health and health care, 1996).

“La strategia mondiale dell'OMS, volta al raggiungimento della Salute per Tutti (Health for All), intende sostanzialmente raggiungere una maggiore equità nella

salute tra le diverse popolazioni, al loro interno e tra i vari Paesi. Questo implica che tutte le persone devono poter avere le stesse opportunità di migliorare e preservare la propria salute, in virtù di un accesso equo e giusto alle risorse per la salute. Il concetto di equità nella salute differisce da quello di uguaglianza nello stato di salute. Le disparità nello stato di salute esistenti tra le persone e le popolazioni sono l'inevitabile conseguenza di differenze genetiche, di condizioni socioeconomiche diverse o il risultato delle scelte individuali rispetto al proprio stile di vita. Le disuguaglianze sono, invece, conseguenza delle differenze nelle opportunità che si manifestano, ad esempio, in un accesso non equo ai servizi sanitari, ad alimenti nutrienti, a condizioni abitative adeguate, ecc. In questi casi le disparità nello stato di salute emergono come conseguenza delle disuguaglianze nelle opportunità di vita” (Glossario O.M.S. della Promozione della Salute).

In letteratura, l'equità nell'erogazione dei servizi è articolata anche in termini di concetto di "giustizia distributiva", riferendosi a situazioni in cui individui o gruppi beneficiano ingiustamente dei servizi sanitari a causa del loro status socio-economico, background educativo o etnia (Hall *et al.*, 2014).

Le prove emergenti nella medicina personalizzata aprono nuove possibilità per migliorare questi programmi di screening. Una possibilità che potrebbe essere presto implementata è la valutazione del rischio individuale che consenta di indirizzare le donne verso una procedura personalizzata di screening. (Shieh *et al.*, 2017; Governo del Regno Unito, Dipartimento della Salute, 2017). In questo modo, le donne che sono a più alto rischio di sviluppare il cancro al seno potrebbero indirizzate verso lo screening mammografico in giovane età e/o avere mammografie più frequenti. Ciò potrebbe migliorare gli esiti nelle pazienti, permettere l'individuazione del cancro in fase precoce e favorire una più adeguata allocazione delle risorse sanitarie (Hall e Easton, 2013; Onega *et al.*, 2014).

Recenti scoperte hanno dimostrato che è ora possibile identificare centinaia di marcatori genomici che aumentano leggermente o moderatamente il rischio di

sviluppare il cancro al seno (Mavaddat *et al.*, 2015; Chatterjee, Shi e Garcia-Closas, 2016; Michailidou *et al.*, 2017; Milne *et al.*, 2017).

I fattori genomici possono essere combinati con fattori di rischio non genomici (come età, densità mammaria mammografica, anamnesi individuale e storia familiare di cancro) in un algoritmo computazionale, fornendo un'utile valutazione del rischio individuale (Figura.2). Il rischio individuale calcolato consentirebbe quindi di valutare le misure di screening raccomandate in base al livello di rischio appropriato (Gagnon *et al.*, 2016; Rainey *et al.*, 2018). Questo approccio personalizzato basato sul rischio migliorerebbe gli attuali programmi di screening mammografico che utilizzano principalmente l'età come criterio di inclusione (Hall and Easton, 2013).

Sebbene questo approccio emergente non sia ancora stato implementato dalle autorità sanitarie, molti progetti di ricerca in corso che coinvolgono migliaia di donne potrebbero favorirne l'adozione futura (ad esempio BRIDGES [Breast Cancer Risk after Diagnostic Gene Sequencing]; FORECEE [Female Cancer Prediction Using Cervical Omics to Individualize Screening and Prevention]; MyPeBS [My Personalized Breast Screening] Commissione europea, 2017; PERSPECTIVE I&I [Valutazione personalizzata del rischio per la prevenzione e la diagnosi precoce del tumore al seno: integrazione e implementazione]; SAGGEZZA) (Lévesque *et al.*, 2018).

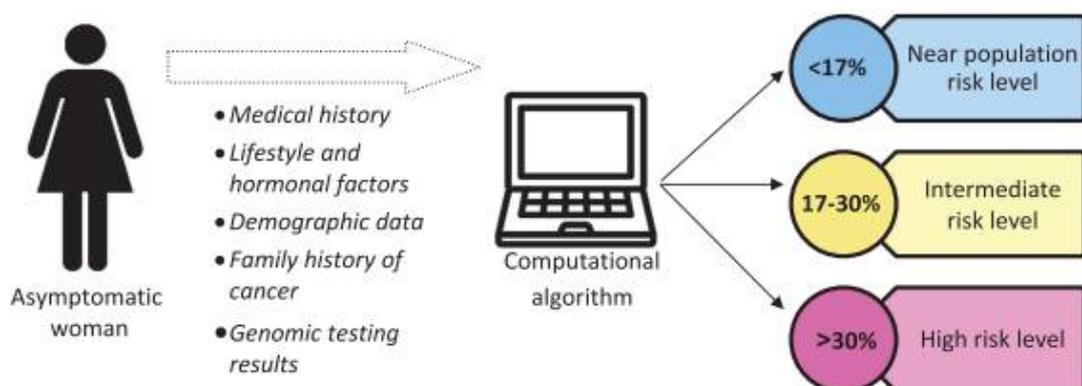


Figura 2. Esempio di processo di valutazione del rischio individuale del cancro al seno. Le percentuali qui utilizzate sono approssimative; sono stati utilizzati per facilitare le discussioni tra esperti durante lo sviluppo delle raccomandazioni PERSPECTIVE (Lévesque *et al*, 2018).

MyPeBS (My Personalized Breast Screening – Il mio screening personalizzato per il tumore al seno)

MyPeBS è uno studio internazionale randomizzato, in aperto, multicentrico che mette a confronto l'efficacia dello screening personalizzato e basato sul rischio (utilizzando i polimorfismi e gli score del rischio clinico) rispetto allo screening standard (secondo le attuali linee guida nazionali in ciascun paese partecipante) del tumore al seno nelle donne di età compresa tra 40 e 70 anni (Protocol MyPeBS V1.2 (IT) -27.07.2018).

Viene condotto in 852 centri di 5 Paesi (Francia, Italia, Regno Unito, Belgio, Israele) e prevede il reclutamento di 85.000 donne europee randomizzate. Le donne reclutate vengono sottoposte a screening in modo differenziale per 4 anni, quindi dopo una mammografia di fine studio, torneranno allo screening di routine. L'endpoint principale dello studio sarà misurato alla fine dei 4 anni di intervento e riguarderà la percentuale di incidenza dei tumori al seno di stadio 2+ a quattro anni. I dati di follow-up verranno però raccolti per quindici anni dall'ingresso nello studio per la valutazione dell'incidenza cumulativa del tumore al seno a lungo termine e della sopravvivenza specifica al tumore stesso (Protocol MyPeBS V1.2 (IT) -27.07.2018).

MyPeBS affronta la questione cruciale e attuale del futuro dello screening del cancro al seno in Europa. Come abbiamo visto nel precedente capitolo, l'attuale screening mammografico standard, con ingresso stratificato solo in base all'età, è stato di recente ampiamente messo in discussione. Nonostante sia stata

dimostrata una riduzione media del 20% della mortalità specifica per il cancro al seno, insieme a riduzione della malattia all'ultimo stadio nelle donne con più di 50 anni, lo screening mammografico è associato a potenziali danni, compresi i richiami falsi positivi e la sovradiagnosi (Protocol MyPeBS V1.2 (IT) - 27.07.2018).

La stima del rischio individuale di cancro al seno, attraverso punteggi di rischio combinati che includono variabili cliniche, la densità mammaria mammografica e più di 100 polimorfismi genetici, ha ora sostanziali basi cliniche e basi scientifiche. Strategie di screening personalizzate, basate su livelli di rischio individuali, potrebbero potenzialmente migliorare il rapporto beneficio individuale/danno dello screening (individuazione precoce del cancro e trattamenti meno intensivi in donne ad alto rischio, meno falsi positivi e sovradiagnosi in quelle a basso rischio), e migliorare il rapporto costo-efficacia per i sistemi sanitari nazionali (Hood 2011, Burton 2013, Cox 2014, Gagnon 2016, Lee 2017).

Lo studio MyPeBS ha quindi come obiettivo primario quello di dimostrare la non inferiorità della strategia di screening basata sulla stratificazione del rischio, in termini di tasso di incidenza di tumore al seno di stadio 2 e superiore (2+) rispetto alla strategia di screening standard. Se la non inferiorità è accertata, l'obiettivo chiave secondario è dimostrare la superiorità dello screening basato sul rischio nel ridurre il tasso di incidenza del carcinoma mammario in stadio 2+ rispetto allo screening standard (Protocol MyPeBS V1.2 (IT) -27.07.2018).

I criteri di ammissibilità allo studio sono:

Sesso femminile (di nascita o meno);

Età compresa tra 40 e 70 anni;

Disponibilità alla partecipazione, al rispetto delle visite programmate, a sottoporsi ai test di laboratorio e alle altre procedure di prova;

Capacità di fornire il consenso informato scritto che va ottenuto prima di eseguire qualsiasi procedura relativa al protocollo;

Comprensione sufficiente di una qualsiasi delle lingue utilizzate nello studio;

Affiliazione a un sistema di sicurezza sociale/sanitario nazionale.

Invece, i criteri di non inclusione sono:

Storia personale di carcinoma mammario (invasivo o duttale in situ);

Anamnesi precedente di lesione mammaria atipica, carcinoma lobulare in situ o irradiazione della parete toracica;

Condizione nota o sospetta di una predisposizione al rischio molto alta di tumore al seno (mutazione germinale di BRCA1/2, PALB2, TP53 o equivalente);

Mastectomia bilaterale;

Recenti scoperte di anomalie della mammella durante il periodo di preparazione (lesione clinicamente sospetta);

Disturbi psichiatrici o di altro tipo che non sono compatibili con la conformità ai requisiti del protocollo e al follow-up;

Mancanza di disponibilità ad essere seguite per quattro anni.

Le donne, dopo aver firmato il consenso informato, ricevono un codice identificativo univoco e, in seguito, verranno randomizzate tramite un sistema online automatizzato in tempo reale, in rapporto 1:1, allo screening standard o allo screening basato sul rischio.

Le donne che entrano nel braccio standard sono sottoposte a screening per il tumore al seno secondo le linee guida e le procedure nazionali attuali le quali, però, potrebbero subire aggiornamenti qualora si verificassero cambiamenti durante lo studio.

Le donne nel braccio esplorativo basato sul rischio, durante la visita a tempo 0 (baseline), forniscono un campione di saliva che viene inviato al laboratorio centrale, responsabile dell'estrazione del DNA e della genotipizzazione, entro una settimana dal campionamento. I residui di DNA saranno conservati sotto pseudonimo in una biobanca dedicata.

Il rischio individuale di tumore al seno è stimato utilizzando un algoritmo definito dal Comitato Direttivo dello Studio Clinico e la stratificazione è basata sulla letteratura più recente (score di rischio clinici e polimorfismi rilevanti). Per la valutazione del rischio viene utilizzato un software centralizzato dedicato, che raccoglie dati sulle seguenti variabili: età, storia familiare e individuale, densità mammografica mammaria e risultati di genotipizzazione (score di rischio poligenico).

Per la valutazione della densità mammografica mammaria si utilizza la classificazione BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System), riportata in figura 3.

BI-RADS A	—
I tuoi seni sono composti quasi interamente da tessuto non denso (grasso).	
BI-RADS B	—
I tuoi seni sono composti principalmente da tessuto non denso (grasso), con alcune aree sparse di tessuto denso.	
BI-RADS C	—
I tuoi seni sono composti da una miscela di tessuto non denso (grasso) e tessuto denso.	
BI-RADS D	—
Il tuo seno è composto da tessuto quasi interamente denso.	

Figura 3. Classificazione della densità mammaria secondo la valutazione BI-RADS (BC CANCER <http://www.bccancer.bc.ca/screening/breast/breast-health/breast-density>)

Secondo i ricercatori, la densità del seno rappresenta un fattore di rischio per il tumore mammario, pur se con incidenza inferiore rispetto ad altri fattori quali l'età, la genetica e la storia familiare.

Risk Factor	Breast Cancer Risk Ratio (95% CI)
Two 1 st degree relatives with breast cancer	3.84 (2.37–6.22)
1 st degree relative with breast cancer at age <40	3.0 (1.8–4.9)
1 st degree relative with breast cancer at age <50	2.17 (1.86–2.53)
One 1 st degree relative with breast cancer	2.14 (1.92–2.38)
Extremely dense breasts on mammography	2.04 (1.84–2.26)
Prior benign breast biopsy	1.87 (1.64–2.13)
2 nd degree relative with breast cancer	1.7 (1.4–2.0)
Heterogeneously dense breasts on mammography	1.62 (1.51–1.75)
Current oral contraceptive use	1.30 (1.13–1.49)
Nulliparity	1.25 (1.08–1.46)
Age at first birth \geq 30 years	1.20 (1.02–1.42)

Figura 4. Tabella del rischio relativo di sviluppare un cancro al seno per le donne

(Lee *et al.*, 2017)

Inoltre l'aumento della densità del seno può mascherare i tumori nel tessuto denso portando a una minore precisione della mammografia (Lee *et al.*, 2017).

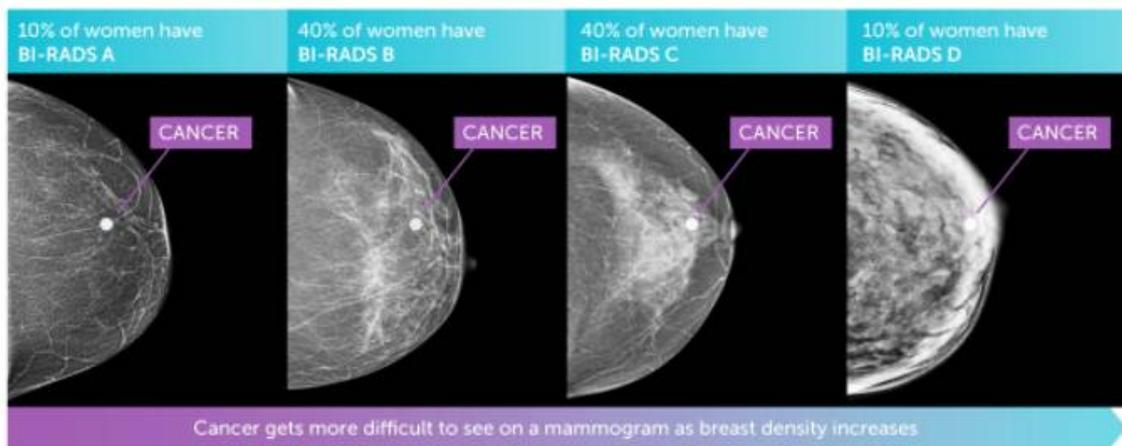


Figura 5. BC CANCER

<http://www.bccancer.bc.ca/screening/breast/breast-health/breast-density>

I livelli di rischio di cancro al seno vengono classificati in quattro categorie significative, che sono state definite dal Comitato Direttivo dello Studio Clinico, seguendo le linee guida disponibili e la letteratura scientifica. La procedura di screening a cui vengono sottoposte le donne rientranti nel braccio basato sul rischio viene pianificata in base alla categoria di appartenenza.

Risk level at 5-years	Low risk	Average risk	High risk	Very high risk
Numerical definition	Risk <1%	1% ≤ Risk <1.67%	1.67% ≤ Risk <6%	Risk ≥6%
Relevant similar situation	Average women less than 45 years old in Europe	Current women aged 50+	- Personal history of BC - Personal history of atypical hyperplasia - Women included in prevention trials	- Germline BRCA1/2 mutations or equivalent situations
Relevant benefit observed in similar situations	No demonstrated benefit of screening	Benefit of mammographic screening	- Benefit from prevention interventions in prevention trials - Benefit from more frequent mammographic screening in similar situations	- Benefit from annual MRI + mammographic screening - Benefit from prevention interventions

Figura 6. Tabella di classificazione del rischio (Protocol MyPeBS V1.2 (IT) - 27.07.2018)

Di seguito il profilo schematico dello studio MyPeBS e il flussogramma seguito in Italia:

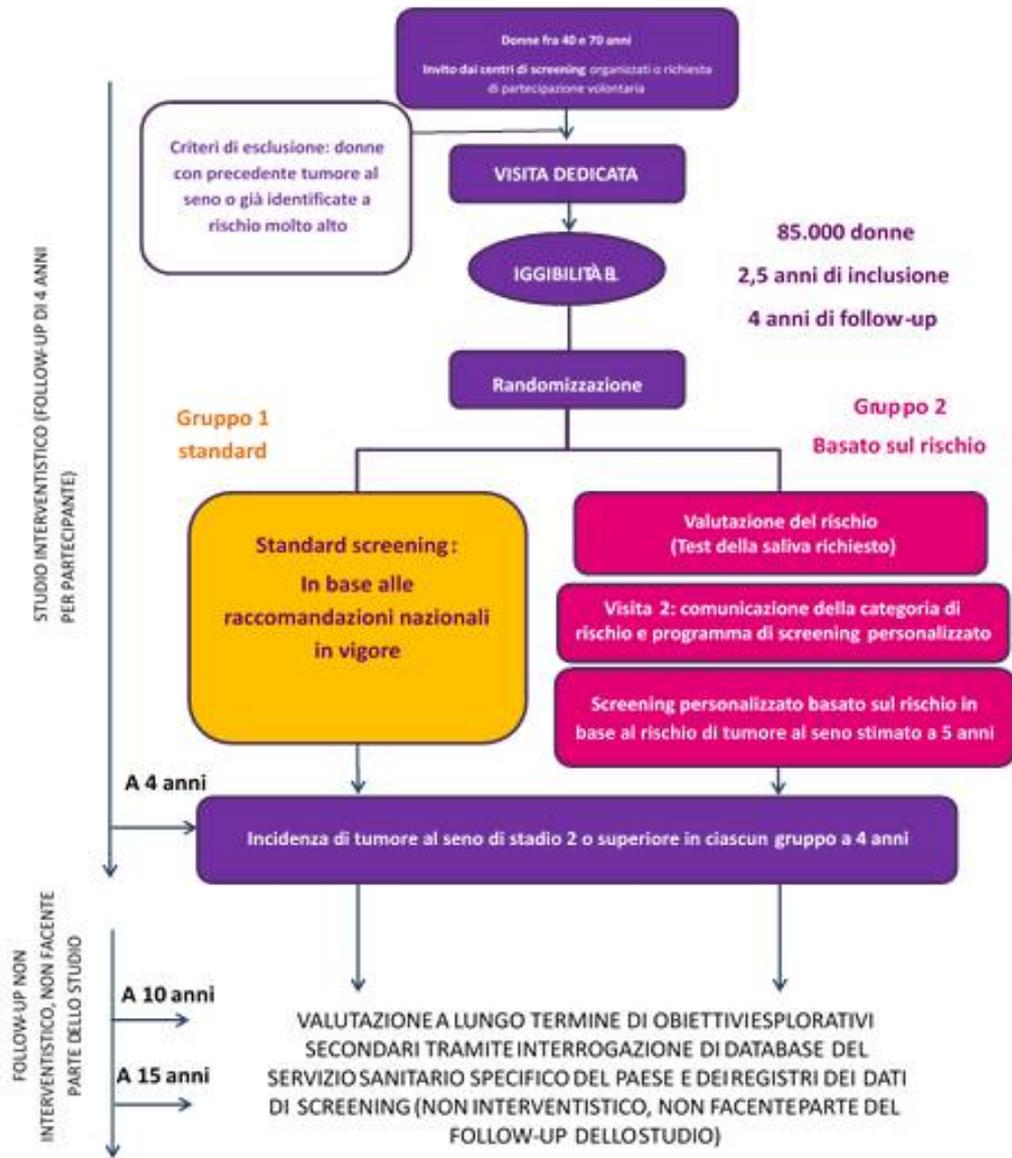


Figura 7. Profilo schematico dello studio MyPeBS
(Protocol MyPeBS V1.2 (IT) 27.07.2018)

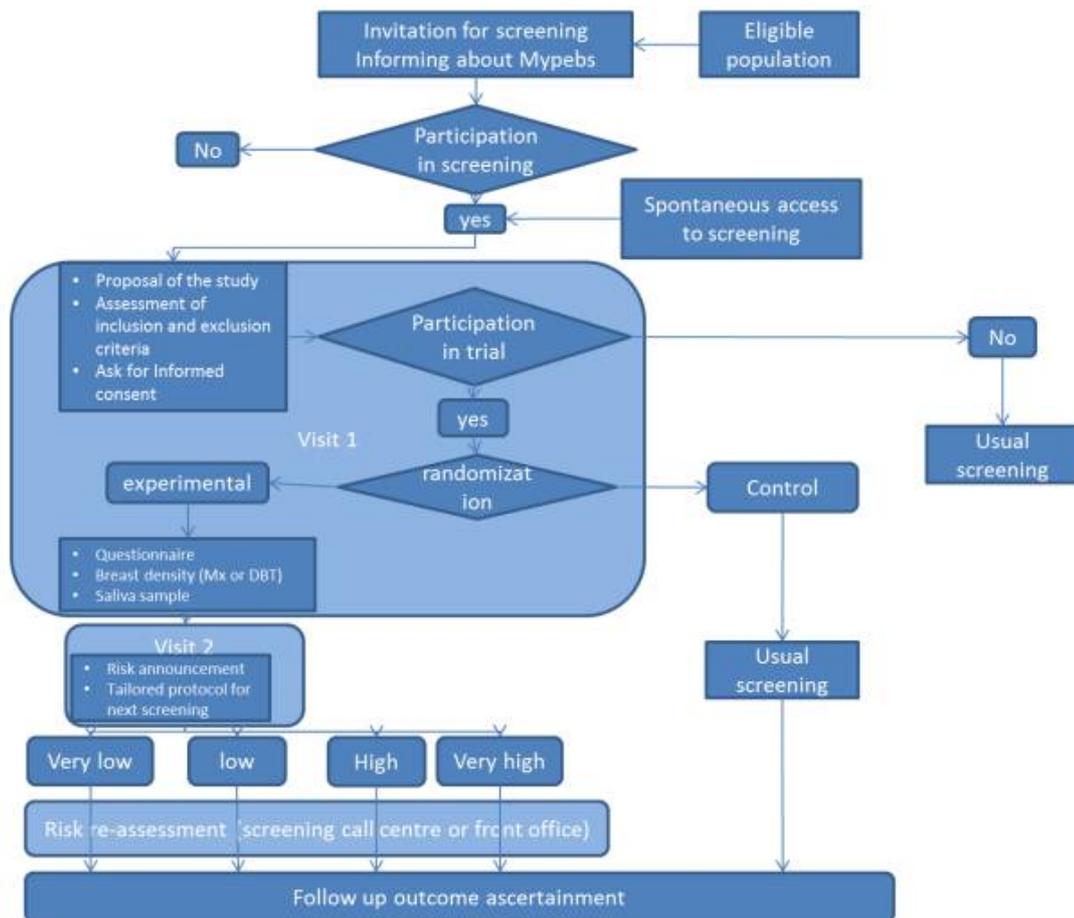


Figura 8. Flussogramma della procedura dello studio MyPeBS in Italia

RAZIONALE DELLO STUDIO

Il protocollo di screening mammografico standard attualmente seguito nei Paesi europei non tiene conto del rischio individuale e tantomeno della reale percezione del rischio stesso che la singola donna ha maturato.

Questa indagine conoscitiva è stata svolta, rispettando i criteri di inclusione e non inclusione dello studio MyPeBS, al fine di verificare l'accettazione di un nuovo protocollo che potrebbe posticipare la mammografia di screening successiva a quattro anni anziché a due anni, così da stimare quante donne partecipano allo screening con una percezione adeguata del proprio rischio di sviluppare un tumore al seno.

Dunque, l'obiettivo principale dello studio è verificare la prevalenza di non accettazione del nuovo protocollo di screening nel campione esaminato durante la fase di invito alla partecipazione volontaria; non accettazione dovuta, in particolar modo, al rischio di sottoporsi a una mammografia successiva dopo quattro anni.

Gli obiettivi secondari sono invece:

- quantificare la prevalenza di accettazione dovuta all'opportunità di sottoporsi a meno mammografie, scoprendo di appartenere a una categoria di basso rischio;

- indagare sulla consapevolezza e, di conseguenza, sulla percezione del rischio di sviluppare un tumore al seno nelle donne sottoposte all'invito di partecipazione volontaria.

MATERIALI E METODI

POPOLAZIONE

Donne della popolazione generale residente nei comuni di Fabriano e Jesi della Regione Marche con assegnazione a Medico di Medicina Generale in Area Vasta 2, che soddisfano i criteri di inclusione allo studio MyPeBS elencati nel paragrafo 1.4, e che pertanto sono state invitate alla partecipazione volontaria.

CAMPIONE E CAMPIONAMENTO

Il campione preso in considerazione per questa indagine è costituito da donne con età compresa tra i 50 e i 64 anni, contattate in maniera consecutiva durante la fase di invito alla partecipazione volontaria allo studio MyPeBS. Le suddette, per poter essere invitate in MyPeBS, dovevano aver eseguito una mammografia entro gli ultimi quattro mesi o essere in procinto di eseguirla entro il mese successivo all'invito. I dati anagrafici e telefonici sono stati acquisiti dai piani di lavoro giornalieri forniti dall'Unità Operativa Complessa ISP Screening Oncologici dell'Area Vasta 2 dell'ASUR Marche, quale struttura erogante la prestazione di mammografia.

APPROVAZIONE COMITATO ETICO

La conduzione dello Studio Europeo MyPeBS è stata approvata dal Comitato Etico Regionale delle Marche (CERM) nella seduta del giorno 12-12-2019 (Prot. 2019 398).

STRUMENTI, SETTING E PERIODO DI ANALISI

Lo strumento utilizzato per la raccolta dei dati è il contatto telefonico durante il quale, dopo la presentazione iniziale, si proponeva alla signora contattata la possibilità, in occasione della recente o imminente mammografia, di partecipare allo studio MyPeBS, fornendole informazioni inerenti allo studio e la procedura di arruolamento. Le signore che, alla prima telefonata, si sono trovate impossibilitate ad ascoltare, sono state ricontattate in seguito, dietro appuntamento concordato e in questo modo, con quasi tutte le donne, si è costruito un colloquio in cui sono state date tutte le risposte ai quesiti posti e nel frattempo sono stati raccolti dati, volontariamente forniti e anonimamente gestiti, circa i motivi dell'accettazione o della non accettazione e indirettamente anche riguardo la percezione del rischio di tumore al seno da parte delle donne stesse.

Nell'immagine seguente viene rappresentata la tempistica in cui la raccolta dei dati si inserisce nel processo di reclutamento. Le signore sono state contattate una settimana prima dell'appuntamento già programmato per la mammografia, oppure circa un mese dopo l'effettuazione dell'esame stesso, quando la categorizzazione del referto in base alla classificazione BI-RADS, di cui al capitolo 1.4, era già avvenuta.



Figura 9. Linea del tempo focalizzata sul range temporale utilizzabile per il contatto telefonico

Il setting di lavoro è stato il reparto di radiologia dell’Ospedale Carlo Urbani di Jesi e l’ambulatorio di screening presso il poliambulatorio di Jesi.

Il periodo di svolgimento della raccolta dati è stato da giugno a settembre 2021.

METODI DI ANALISI STATISTICA

La numerosità del campione è stata calcolata sulla base dell’outcome del rifiuto per non perdere una mammografia. Visto il lavoro di Berardi del 2013 (Berardi *et al.*, 2013), abbiamo assunto che la prevalenza di questo tipo di risposta fosse il 5% del totale delle donne contattate. Al fine di mantenere $\pm 40\%$ l’intervallo di confidenza al 95%, è stato calcolato che fosse necessario un campione di 600 donne.

È stata quindi condotta un’analisi puramente descrittiva, in quanto non era possibile linkare le donne con le loro caratteristiche sociodemografiche socio-demografiche (non previsto dal Protocollo MyPeBS). Sono state calcolate medie e deviazioni standard per le variabili continue, e percentuali per le variabili categoriche. Le proporzioni di risposta all’indagine conoscitiva sono state calcolate sia sul totale del campione (con gli intervalli di confidenza al 95% - IC

95%) e separatamente per l'accettazione e la non accettazione di partecipazione allo studio.

RISULTATI

L'indagine ha incluso 653 donne nate tra il 1957 e il 1970 (con un'età media di anni 55,7 e una deviazione standard di anni 3,6) che rispettavano i criteri di ammissibilità allo studio MyPeBS sopra elencati. Nelle seguenti tabelle sono riassunti i dati raccolti ed elaborati.

Tabella 1. Caratteristiche e proporzione che accetta e non accetta di partecipare (N=653)

Caratteristiche	Proporzione, %*
Età in anni, media (SD)	55.7 (3.6)
Accetta la partecipazione	81.0
Rifiuta la partecipazione	19.0

* Percentuale tranne dove specificato diversamente

Si può osservare che in questo campione, la proporzione di donne che hanno accettato la partecipazione allo studio è stata dell'81%, mentre la proporzione di quante hanno rifiutato la partecipazione è stata del 19%.

Tabella 2. Proporzioni delle risposte sul campione totale (N=653)

Motivazioni	Proporzione, % (IC 95%)
Accettazione	
Lo studio è interessante	40.1 (36.3-44.0)
Pienamente d'accordo sullo studio	36.9 (33.2-40.7)
Vuole conoscere il rischio personale	2.1 (1.2-3.6)
Sarebbe contenta di fare meno mammografie	1.8 (1.0-3.2)
Non accettazione	
Non vuole rischiare di fare una mammografia in meno	3.4 (2.1-5.1)
Non ha tempo	6.3 (4.5-8.4)
Non vuole conoscere il rischio personale (ansia)	3.1 (1.9-4.5)
Lo studio è troppo complicato	2.0 (1.1-3.4)
Non ha internet/email	0.8 (0.2-1.8)
Nessuna motivazione	3.5 (2.2-5.2)

* Percentuale tranne dove specificato diversamente. IC 95% = Intervalli di confidenza al 95%

Tabella 3. Motivazioni per la partecipazione (N=529)

Motivazioni	Proporzione, %*
Età in anni, media (SD)	55.5 (3.4)
Lo studio è interessante	49.5
Pienamente d'accordo sullo studio	45.6
Vuole conoscere il rischio personale	2.6
Sarebbe contenta di fare meno mammografie	2.3

* Percentuale tranne dove specificato diversamente

L'età media delle signore che hanno accettato di partecipare è di anni 55,5 con una deviazione standard di anni 3,4. Di loro il 49,5% accettava trovando lo studio interessante; il 45,6% era pienamente d'accordo con lo studio e di conseguenza favorevole alla ricerca scientifica; il 2,6% dichiarava spontaneamente di avere curiosità e piacere di conoscere il proprio livello di rischio; mentre il 2,3% accettava con la speranza di dover sottoporsi a un numero inferiore di mammografie.

Tabella 4. Motivazioni per la non partecipazione (N=124)

Motivazioni	Proporzione, %*
Età in anni, media (SD)	55.8 (3.7)
Lo studio è troppo complicato	10.5
Non vuole rischiare di fare una mammografia in meno	17.7
Non vuole conoscere il rischio personale (ansia)	16.1
Non ha tempo	33.3
Non ha internet/email	4.0
Nessuna motivazione	18.5

* Percentuale tranne dove specificato diversamente

L'età media delle signore che non hanno accettato la partecipazione è di anni 55,8 con una deviazione standard di anni 3,7. Il 10,5% di loro rifiutava di partecipare trovando lo studio troppo complicato; mentre il 17,7% di esse dichiarava di non voler rischiare di fare una mammografia in meno; il 16,1% affermava di non voler conoscere il livello di rischio personale perché la consapevolezza avrebbe creato uno stato d'ansia; il 33,3% non ha tempo, soprattutto per motivazioni di lavoro; il 28,5% non ha fornito spiegazioni in merito al rifiuto; il 4% delle signore dichiarava di non poter partecipare non trovandosi in possesso di smartphone, linea internet e/o indirizzo di posta elettronica.

DISCUSSIONE

RISULTATI PRINCIPALI

In questa indagine conoscitiva, collocata all'interno di un trial randomizzato europeo sullo screening mammografico, sono state raccolte le opinioni delle donne contattate per la partecipazione allo studio, annotando le ragioni, liberamente espresse, per l'accettazione o il rifiuto.

È stato constatato che la maggioranza era d'accordo, mentre circa un quinto delle donne rifiutava.

L'accettazione all'ingresso nello studio principalmente era dovuta al fatto che le signore trovavano lo studio interessante ed erano pienamente d'accordo con gli obiettivi da esso perseguiti e con la ricerca scientifica in generale. Mentre il 2,6% delle donne che accettavano erano curiose di conoscere il proprio rischio personale e il 2,3% dichiarava che sarebbe stata contenta, scoprendo di avere un rischio più basso, di sottoporsi a un numero inferiore di mammografie.

Il rifiuto era più spesso motivato dalla mancanza di tempo (per lo più per impegni lavorativi), e solo una piccola minoranza, rispetto al totale delle donne contattate, rifiutava per evitare il rischio di perdere una mammografia di screening. Tale percentuale sale a quasi il 18% se si considerano solo le donne che hanno rifiutato di partecipare, indicando il bisogno di interventi di educazione e sensibilizzazione sulla stratificazione per rischio di tumore.

Tuttavia, in generale, tali risultati fanno ben sperare riguardo la possibilità di estendere uno screening basato sul rischio alla popolazione generale, al di là dello studio attuale. La maggior parte delle donne sembra infatti ben disposta nei confronti dell'idea di conoscere il proprio rischio personale di avere il tumore al seno negli anni a venire. Solo una piccola parte non desidera perdere una

mammografia, anche laddove ciò sia motivato da un'indagine completa basata sull'algoritmo Tyrer-Cuzick (IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool, 2017) e di un'indagine genetica che indaga 300 polimorfismi legati al rischio di tumore al seno.

Molti fattori determinano il rischio di cancro al seno di una donna. Alcuni di loro sono genetici e si riferiscono alla storia familiare, altri si basano su fattori personali come la storia riproduttiva e la storia medica. È necessario combinare questi fattori per fornire un miglior determinante complessivo del rischio. Il modello Tyrer-Cuzick si serve di un algoritmo che, combinando i fattori di rischio genetici e personali di ogni singola donna, fornisce una stima personalizzata del rischio (Tyrer *et al.*, 2004).

Questo algoritmo è contenuto in un programma per PC che fa sì che si possa accedere gratuitamente, tramite un sito web, ad un test che ogni donna può effettuare (MagView©, 2020).

PUNTI DI FORZA E DI DEBOLEZZA DELL'INDAGINE

I punti di forza di questa indagine conoscitiva sono i seguenti:

- L'alta numerosità del campione, che quindi può definirsi moderatamente rappresentativo della popolazione da cui esso proviene.
- La novità rappresentata da un'indagine che prende in considerazione gli aspetti psico-sociali implicati nell'accettazione o nel rifiuto alla partecipazione a uno studio che potrebbe favorire l'introduzione di una nuova strategia di prevenzione contro un tumore che ha uno spaventoso impatto sulla popolazione femminile, sia dal punto di vista epidemiologico che dal punto di vista psicologico.

I punti di debolezza sono invece i seguenti:

- Per la raccolta dei dati non è stato utilizzato un questionario validato e le informazioni ottenute non sono accurate. La motivazione di queste mancanze è da ricondurre all'urgenza di iniziare lo studio e al fatto che i colloqui con le signore contattate non poteva protrarsi oltre limiti accettabili sia per le tempistiche dettate dall'urgenza dello studio, sia per gli impegni delle signore stesse.
- Ipoteticamente è stata sovrastimata o sottostimata la proporzione di accettazione alla partecipazione, dato che in questa indagine non viene inclusa la proporzione di donne che effettuano lo screening opportunistico (mediante pagamento di ticket o privatamente).

CONFRONTO CON STUDI PRECEDENTI

Numerosi studi riconoscono l'importanza di screening basati sulla stratificazione del rischio di sviluppare tumori. Infatti, una maggiore conoscenza dei fattori di rischio del cancro al seno permette di definire programmi di screening basati sui diversi livelli di rischio delle donne. Ciò consente anche la gestione del rischio attraverso strategie di prevenzione primaria, ad esempio programmazione di stili di vita adeguati o prescrizione di farmaci per la riduzione del rischio. Tuttavia, la futura attuazione dello screening e della prevenzione basati sul rischio richiederà cambiamenti significativi nella pratica e nella politica attuali. Saranno necessari protocolli standardizzati specifici per paese per quanto riguarda la valutazione e la comunicazione del rischio e la fornitura di raccomandazioni eterogenee di screening e prevenzione, monitorando il principio di solidarietà nella politica sanitaria (Rainey *et al.*, 2020).

L'aderenza delle donne alla mammografia è un argomento fondamentale per quanto riguarda la salute delle donne. Le percezioni, le conoscenze e le

convinzioni delle donne riguardo al cancro e allo screening, insieme ad aspetti del sistema sanitario, possono influenzare fortemente le pratiche preventive. Molte donne dichiarano di venir raramente istruite dai professionisti della salute circa. Si ritiene invece doveroso da parte degli operatori sanitari investire su fattori incoraggianti e ridurre i fattori deterrenti per ottimizzare le pratiche di screening (Berardi *et al.*, 2013).

Pertanto, per rendere questo progresso fattibile, occorreranno interventi politici idonei a fornire un'adeguata formazione, soprattutto ai medici di medicina generale e ai ginecologi. La maggior parte di loro attualmente favorisce lo screening aggressivo del cancro al seno per le donne dai 40 ai 79 anni di età, comprese le donne con breve aspettativa di vita, mentre dovrebbero essere educati a dare raccomandazioni su misura per la mammografia in base al rischio di cancro individualizzato, allo stato di salute e alle preferenze (Yasmeen *et al.*, 2012).

La comunicazione delle informazioni riguardo lo screening per il cancro al seno dovrebbe essere chiara, completa e univoca così da mitigare l'ansia che accompagna le donne che dovrebbero sottoporsi alle mammografie. L'ansia è un fattore intrinseco di ogni procedura di screening e nello specifico di quella per il cancro al seno. Le fonti sono diverse: la paura generalizzata del cancro, la paura degli esami dello screening, la paura degli esiti dello screening e anche la paura di doversi sottoporre, nel caso di esiti dubbi o positivi a ulteriori esami. Ed è qui che si comprende l'utilità di un medico adeguatamente formato che sappia fornire le informazioni giuste e necessarie e che indirizzi la paziente verso una procedura di indagine personalizzata in base alle caratteristiche individuali, evitando così eccessivo stress alla donna.

CONCLUSIONI

In questo studio abbiamo analizzato le motivazioni che portano le donne della Provincia di Ancona ad accettare o rifiutare la possibilità di uno screening basato sul proprio rischio di avere un tumore al seno, al posto della mammografia biennale standard. La maggior parte delle donne si è dimostrata aperta a questa possibilità, e solo una minoranza ha rifiutato, adducendo più spesso motivazioni di tempo piuttosto che di non voler rischiare di perdere una mammografia qualora fossero classificate come a rischio basso. Tali risultati dovrebbero far riflettere circa la possibilità, nel caso si dovesse estendere il protocollo di MyPeBS su larga scala, di effettuare un intervento di educazione preventiva rivolta sia alle donne che dovrebbero sottoporsi allo screening, sia ai medici di medicina generale e ai ginecologi, per favorire un'adeguata percezione del rischio, condizione necessaria affinché possa verificarsi una consapevole e responsabile aderenza ad un'eventuale nuova procedura di screening.

BIBLIOGRAFIA

- Anderson EE and Hoskins K., 2012. “Individual Breast Cancer Risk Assessment in Underserved Populations: Integrating Empirical Bioethics and Health Disparities Research.” *Journal of Health Care for the Poor and Underserved* 23 [Crossref], [Web of Science ®], [Google Scholar].
- Azim HA Jr, De Azambuja E, Colozza M, Bines J, Piccart MJ. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol.*, 2011 Sep;22(9):1939-47 [PubMed], [Google Scholar].
- BC CANCER (<http://www.bccancer.bc.ca/screening/breast/breast-health/breast-density>)
- Berardi R, Nacciarriti D, Tamburrano T, Carbonari G, Romagnoli E, Duca M, Burattini M, Silva RR, Cellerino R, Cascinu S; Women’s Council of the City of Senigallia, Ancona, Italy. Compliance with breast and cervical cancer screening programs in women: results from a population-based study. *Tumori*, 2013 Sep-Oct;99(5):565-71 [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar].
- Blanch J, Sala M, Ibáñez J, Domingo L, Fernandez B, Otegi A, Barata T, Zubizarreta R, Ferrer J, Castells X, Rué M, Salas D; INCA Study Group. Impact of risk factors on different interval cancer subtypes in a population-based breast cancer screening programme. *PLoS One*, 2014 Oct 21;9(10):e110207 [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar].
- Brodersen J., Siersma VD, 2013. Long-term psychosocial consequences of false-positive screening mammography. *Ann. Fam. Med.* 11, 106–115 [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar].
- Burton H, Chowdhury S, Dent T, Hall A, Pashayan N, Pharoah P (2013). Public health implications from COGS and potential for risk stratification and screening. *Nat. Genet.* 45, 349–351 [PubMed], [Google Scholar].

- Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S *et al*, MINDACT Investigators. 70 -Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2016 Aug 25;375(8):717-29 [PubMed], [Google Scholar].
- Chatterjee N, Shi J, and Garcia-Closas M, 2016. “Developing and Evaluating Polygenic Risk Prediction Models for Stratified Disease Prevention.” *Nature Reviews Genetics* 17: 392–406 [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar].
- Cox DG, Ragusa S, Pourtau L, Perrier L, Delaloge S. Cost-effectiveness of a Genetic Test for Breast Cancer Risk *Cancer Prev Res* 2014, (4):475 [PubMed], [Google Scholar].
- Dent, T., J. Jbilou, I. Rafi, N. Segnan, S. Törnberg, S. Chowdhury, A. Hall *et al.*, 2013. “Stratified Cancer Screening: The Practicalities of Implementation.” *Public Health Genomics* 16: 94–99. [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
- Fondazione AIOM https://www.fondazioneaiom.it/wp-content/uploads/2019/09/2019_Numeri_Cancro-pazienti-web.pdf.
- Gagnon J, Lévesque E, the Clinical Advisory Committee on Breast Cancer Screening and Prevention, et al. Recommendations on breast cancer screening and prevention in the context of implementing risk stratification: impending changes to current policies. *Curr Oncol.*, 2016 Dec;23(6):e615-e625 [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar].
- Glossario OMS della Promozione della Salute, 1998, (<https://www.who.int/healthpromotion/about/HPR%20Glossary%201998.pdf>).
- Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, Bachelot T, Brain E *et al.*, Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Cancer*, 2018 Apr 13;96:17-24 [PubMed], [Google Scholar].

- Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2013 Jun 4;6:CD001877 [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar].
- Hall AE, Chowdhury S, Hallowell N *et al.*, 2014. “Implementing Risk-Stratified Screening for Common Cancers: A Review of Potential Ethical, Legal and Social Issues.” *Journal of Public Health* 36: 285–291 [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar].
- Hall P and Easton D, 2013. “Breast Cancer Screening: Time to Target Women at Risk.” *British Journal of Cancer* 108: 2202–2204 [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar].
- Hood L, Friend SH, 2011. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 8, 184–187 [PubMed], [Google Scholar].
- Houssami N, Hunter K, 2017. The epidemiology, radiology and biological characteristics of interval breast cancers in population mammography screening. *NPJ Breast Cancer* 3, 12 [PubMed], [Google Scholar].
- IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool, 2017 ([Risk Evaluator Software \(ems-trials.org\)](https://ibis-risk-calculator.magview.com)).
- Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, Cronin KA, MJ, Ryerson B *et al.*, Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. *J Natl Cancer Inst.*, 2017 Sep 1;109(9):djsx030 [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar].
- Lee CI, Chen LE, Elmore JG. Risk-based Breast Cancer Screening Implications of Breast Density. *Med Clin N Am* 101, 2017 725–741 [PubMed], [Google Scholar].
- Lévesque E, Hagan J, Knoppers BM, Simard J. Organizational challenges to equity in the delivery of services within a new personalized risk-based approach to breast cancer screening Pages 38-59. Published online: 27 Nov 2018[PubMed], [Google Scholar].
- MagView©, 2020 (<https://ibis-risk-calculator.magview.com>)

- Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL *et al.* Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1081–1087 [PubMed], [Google Scholar].
- Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*, 2012 Nov 17;380 (9855):1778-86 [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar].
- Mavaddat N, Pharoah PDP, Michailidou K, Tyrer J, Brook MN *et al.*, 2015. “Prediction of Breast Cancer Risk Based on Profiling With Common Genetic Variants.” *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 107 [Crossref], [PubMed], [Google Scholar].
- Michailidou K, Lindström S, Dennis J *et al.*, 2017. “Association Analysis Identifies 65 New Breast Cancer Risk Loci.” *Nature* 551: 92–94 [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar].
- Nelson HD, O’Meara ES, Kerlikowske K, Balch S, Miglioretti D, 2016. Factors Associated With Rates of False -Positive and False-Negative Results From Digital Mammography Screening: An Analysis of Registry Data. *Ann. Intern. Med.* 164, 226 –235 [PubMed], [Google Scholar].
- Onega T, Beaber EF, Sprague BL, Barlow WE *et al.*, 2014. “Breast Cancer Screening in an Era of Personalized Regimens: A Conceptual Model and National Cancer Institute Initiative for Risk-Based and Preference-Based Approaches at a Population Level.” *Cancer* 120: 2955–2964 [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar].
- Pace LE, Keating NL, 2014. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *JAMA* 311, 1327–1335 [PubMed], [Google Scholar].
- Protocol MyPeBS V1.2 (IT) -27.07.2018.

- Rainey L, van der Waal D, Jervaeus A *et al.* European women's perceptions of the implementation and organisation of risk-based breast cancer screening and prevention: a qualitative study. *BMC Cancer* 20, 247, 2020 Mar 24;20(1):247 [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar].
- Shieh Y, Eklund M, Madlensky L, Sawyer SD *et al.*, 2017. "Breast Cancer Screening in the Precision Medicine Era: Risk-Based Screening in a Population-Based Trial." *Journal of the National Cancer Institute* 109. [Crossref], [PubMed], [Google Scholar].
- Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med.*, 2004 Apr 15;23(7):1111-30 [PubMed], [Google Scholar].
- UK Government, Department of Health, 2017. Chief Medical Officer Annual Report 2016: Generation Genome. London, UK: Chief Medical Officer. [Google Scholar]
- von Euler-Chelpin M, Bæksted C, Vejborg I, Lynge E, 2016. Consequences of a false-positive mammography result: drug consumption before and after screening. *Acta Oncol. Stockh. Swed.* 55, 572–576[PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar].
- WHO, Geneva, Equity in health and health care, 1996 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/64546/WHO_HPR_HEP_98.1_ita.pdf?sequence=19&isAllowed=y).
- Milne RL, Kuchenbaecker KB, Michailidou K, Beesley J, Kar S *et al.*, 2017. "Identification of Ten Variants Associated With Risk of Estrogen Receptor Negative Breast Cancer." *Nature Genetics* 49: 1767–1778[PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar].