

Lo Studio DAMA

Giovanna Masala

SC. Epidemiologia Molecolare e Nutrizionale
Istituto per la Prevenzione Oncologica – ISPO,
Firenze

g.masala@ispo.toscana.it



Workshop

**Dallo screening alla prevenzione primaria:
andata e ritorno**

Gli screening e la promozione della salute

Mantova, 29 maggio 2015

Lo studio **DAMA*** è un trial randomizzato fattoriale condotto in donne in post-menopausa con lo scopo di valutare l'efficacia di un **intervento**, della durata di 24 mesi, **basato sull'aumento dell'esercizio fisico di moderata intensità e/o specifiche modifiche dietetiche**, coerenti con le Raccomandazioni del WCRF 2007, nel ridurre la densità mammografica.

Trial Registration Number: ISRCTN28492718

Responsabile del Progetto: G.Masala - ISPO

***Finanziato dall'Istituto Tumori Toscano, e dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali - contributo concesso alla Regione Toscana nell'ambito del Programma per la Ricerca Oncologica e nella fase di fattibilità dalla Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori.**

Lo Studio DAMA:



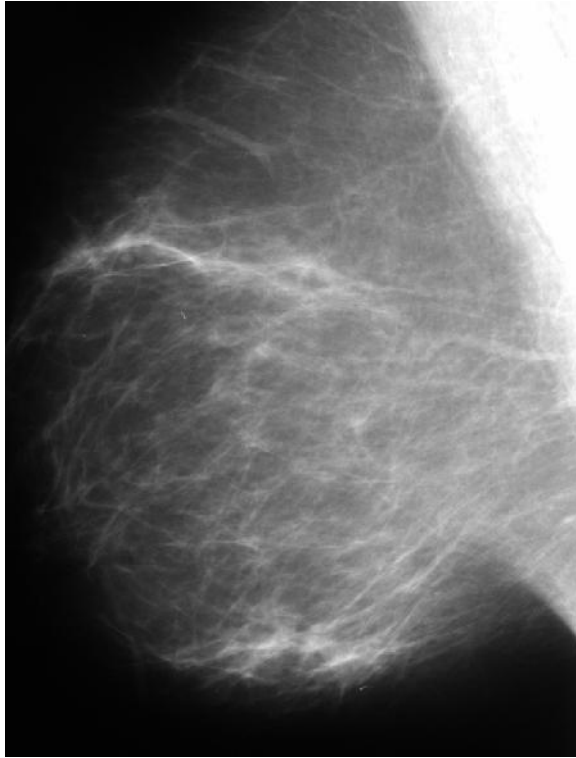
- outcome principale: **variazione della densità mammografia**

calcolata, per ciascuna donna, come differenza tra il valore della densità percentuale stimata nelle mammografie eseguite al follow up e al baseline. La valutazione riguarda separatamente l'efficacia dei due interventi, dieta ed attività fisica.

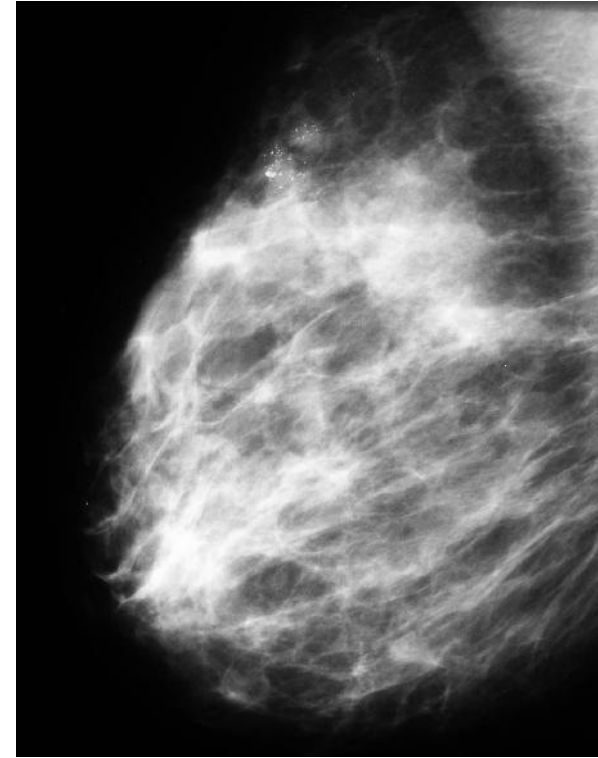
Lo studio offre anche l'opportunità di **testare strategie individuali e di gruppo per modificare abitudini alimentari e livelli di attività fisica.**

- **Progetti collegati** : valutare l'eventuale effetto degli interventi su marcatori di rischio di tumore della mammella (livelli plasmatici di marcatori dell'infiammazione,) e sui profili di metilazione del DNA (progetto AIRC PI D.Palli - ISPO)

Densità mammografica



Low mammographic breast density



High mammographic breast density

L'aspetto radiografico della mammella deriva dalle diverse caratteristiche delle sue componenti: tessuto adiposo (radio-trasparente) ed epitelio ghiandolare e stroma (radio-opachi)

Densità mammografica

- ✓ indicatore di rischio per t. mammella anche dopo aggiustamento per fattori di rischio noti
- ✓ influenzata da fattori che a loro volta sono fattori di rischio / protettivi per il tumore
- ✓ modificabile



Potenziale variabile surrogato per studiare l'effetto di diversi tipi di interventi di prevenzione per il tumore del seno

- ☞ Informazione potenzialmente disponibile per un elevato numero di donne (partecipanti ai programmi di screening)

Breast Density and Parenchymal Patterns as Markers of Breast Cancer Risk: A Meta-analysis

Valerie A. McCormack and Isabel dos Santos Silva

Department of Epidemiology and Population Health, London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, United Kingdom

Mammographic features are associated with breast cancer risk, but estimates of the strength of the association vary markedly between studies, and it is uncertain whether the association is modified by other risk factors. We conducted a systematic review and meta-analysis of publications on mammographic patterns in relation to breast cancer risk. Random effects models were used to combine study-specific relative risks. Aggregate data for >14,000 cases and 226,000 noncases from 42 studies were included. Associations were consistent in studies conducted in the general population but were highly heterogeneous in symptomatic populations. They were much stronger for percentage density than for Wolfe grade or Breast Imaging Reporting and Data System classification and were 20% to 30% stronger in studies of incident than of prevalent cancer. No differences were observed by

age/menopausal status at mammography or by ethnicity. For percentage density measured using prediagnostic mammograms, combined relative risks of incident breast cancer in the general population were 1.79 (95% confidence interval, 1.48-2.16), 2.11 (1.70-2.63), 2.92 (2.49-3.42), and 4.64 (3.64-5.91) for categories 5% to 24%, 25% to 49%, 50% to 74%, and $\geq 75\%$ relative to <5%. This association remained strong after excluding cancers diagnosed in the first-year postmammography. This review explains some of the heterogeneity in associations of breast density with breast cancer risk and shows that, in well-conducted studies, this is one of the strongest risk factors for breast cancer. It also refutes the suggestion that the association is an artifact of masking bias or that it is only present in a restricted age range. (Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15(6):1159-69)

Digital mammographic density and breast cancer risk: a case–control study of six alternative density assessment methods

Amanda Eng^{1,2†}, Zoe Gallant^{1†}, John Shepherd³, Valerie McCormack⁴, Jingmei Li⁵, Mitch Dowsett⁶, Sarah Vinnicombe^{7,8†}, Steve Allen^{9†} and Isabel dos-Santos-Silva^{1**}

Eng *et al. Breast Cancer Research* 2014, **16**:439

<http://breast-cancer-research.com/content/16/5/439>

Abstract

Introduction: Mammographic density is a strong breast cancer risk factor and a major determinant of screening sensitivity. However, there is currently no validated estimation method for full-field digital mammography (FFDM).

Methods: The performance of three area-based approaches (BI-RADS, the semi-automated Cumulus, and the fully-automated ImageJ-based approach) and three fully-automated volumetric methods (Volpara, Quantra and single energy x-ray absorptiometry (SXA)) were assessed in 3168 FFDM images from 414 cases and 685 controls. Linear regression models were used to assess associations between breast cancer risk factors and density among controls, and logistic regression models to assess density-breast cancer risk associations, adjusting for age, body mass index (BMI) and reproductive variables.

Results: Quantra and the ImageJ-based approach failed to produce readings for 4% and 11% of the participants. All six density assessment methods showed that percent density (PD) was inversely associated with age, BMI, being parous and postmenopausal at mammography. PD was positively associated with breast cancer for all methods, but with the increase in risk per standard deviation increment in PD being highest for Volpara (1.83; 95% CI: 1.51 to 2.21) and Cumulus (1.58; 1.33 to 1.88) and lower for the ImageJ-based method (1.45; 1.21 to 1.74), Quantra (1.40; 1.19 to 1.66) and SXA (1.37; 1.16 to 1.63). Women in the top PD quintile (or BI-RADS 4) had 8.26 (4.28 to 15.96), 3.94 (2.26 to 6.86), 3.38 (2.00 to 5.72), 2.99 (1.76 to 5.09), 2.55 (1.46 to 4.43) and 2.96 (0.50 to 17.5) times the risk of those in the bottom one (or BI-RADS 1), respectively, for Volpara, Quantra, Cumulus, SXA, ImageJ-based method, and BI-RADS (*P* for trend <0.0001 for all). The ImageJ-based method had a slightly higher ability to discriminate between cases and controls (area under the curve (AUC) for PD = 0.68, *P* = 0.05), and Quantra slightly lower (AUC = 0.63; *P* = 0.06), than Cumulus (AUC = 0.65).

Conclusions: Fully-automated methods are valid alternatives to the labour-intensive “gold standard” Cumulus for quantifying density in FFDM. The choice of a particular method will depend on the aims and setting but the same approach will be required for longitudinal density assessments.

Tamoxifen-Induced Reduction in Mammographic Density and Breast Cancer Risk Reduction: A Nested Case–Control Study

Jack Cuzick, Jane Warwick, Elizabeth Pinney, Stephen W. Duffy, Simon Cawthorn, Anthony Howell, John F. Forbes, Ruth M. L. Warren

Manuscript received July 30, 2010; revised February 3, 2011; accepted February 18, 2011.

Correspondence to: Jack Cuzick, PhD, Centre for Cancer Prevention, Wolfson Institute of Preventive Medicine, Queen Mary University of London, Charterhouse Square, London, EC1M 6BQ, UK (e-mail: j.cuzick@qmul.ac.uk).

Background Mammographic breast density is a strong risk factor for breast cancer. Tamoxifen, which reduces the risk of breast cancer in [redacted] also reduces mammographic breast density. However, it is not known if tamoxifen-induced reductions in breast density can be used to identify women who will benefit the most from prophylactic treatment with this drug.

Methods We conducted [redacted] a randomized prevention trial of tamoxifen vs placebo. Mammographic breast density was assessed visually and expressed as a percentage of the total breast area in 5% increments. Case subjects were 123 women diagnosed with breast cancer at or after their first follow-up mammogram, which took place 12–18 months after trial entry, and control subjects were 942 women without breast cancer. Multivariable logistic regression was used to adjust for other risk factors. All statistical tests were two-sided.

Results In the tamoxifen arm, 46% of women had a 10% or greater reduction in breast density at their 12- to 18-month mammogram. Compared with all women in the placebo group, [redacted] odds ratio = 0.37, 95% confidence interval = 0.20 to 0.69, $P = .002$), whereas those who took tamoxifen but experienced less than a 10% reduction in breast density had no risk reduction (odds ratio = 1.13, 95% confidence interval = 0.72 to 1.77, $P = .60$). In the placebo arm, there was no statistically significant difference in breast cancer risk between subjects who experienced less than a 10% reduction in mammographic density and subjects who experienced a greater reduction.

Conclusion [redacted]

Determinanti della densità mammografica

- Età
- Stato menopausale
- Numero di figli (nulliparità vs 1, 2, 3,...figli)
- Età al primo figlio
- Terapia ormonale sostitutiva
- Terapie con SERMs (tamoxifene)

- Predisposizione ereditaria (familiarità)

- **Dieta**
- **Attività Fisica**

Int. J. Cancer: 118, 1782–1789 (2006)
© 2005 Wiley-Liss, Inc.

Dietary and lifestyle determinants of mammographic breast density. A longitudinal study in a Mediterranean population

Giovanna Masala¹, Daniela Ambrogetti², Melania Assedi¹, Daniela Giorgi³, Marco Rosselli Del Turco² and Domenico Palli^{1*}

❖ densità mammografica **più bassa** in donne con **dieta ricca di verdure, olio di oliva e elevata assunzione di carotenoidi e vitamina C**, mentre **consumi crescenti di bevande alcoliche** erano associati a **densità elevata**

Int. J. Cancer: 124, 1654–1661 (2009)
© 2008 Wiley-Liss, Inc.

Physical activity and mammographic breast density in a Mediterranean population: The EPIC Florence longitudinal study

Giovanna Masala¹, Melania Assedi¹, Daniela Ambrogetti², Francesco Sera¹, Simonetta Salvini¹, Benedetta Bendinelli¹, Ilaria Ermini¹, Daniela Giorgi³, Marco Rosselli del Turco⁴ and Domenico Palli^{1*}

❖ Densità mammografica **più bassa** (soprattutto nelle donne in post-menopausa) **all'aumentare del livello di attività fisica** in generale e nel tempo libero (rappresentato sostanzialmente dal camminare)

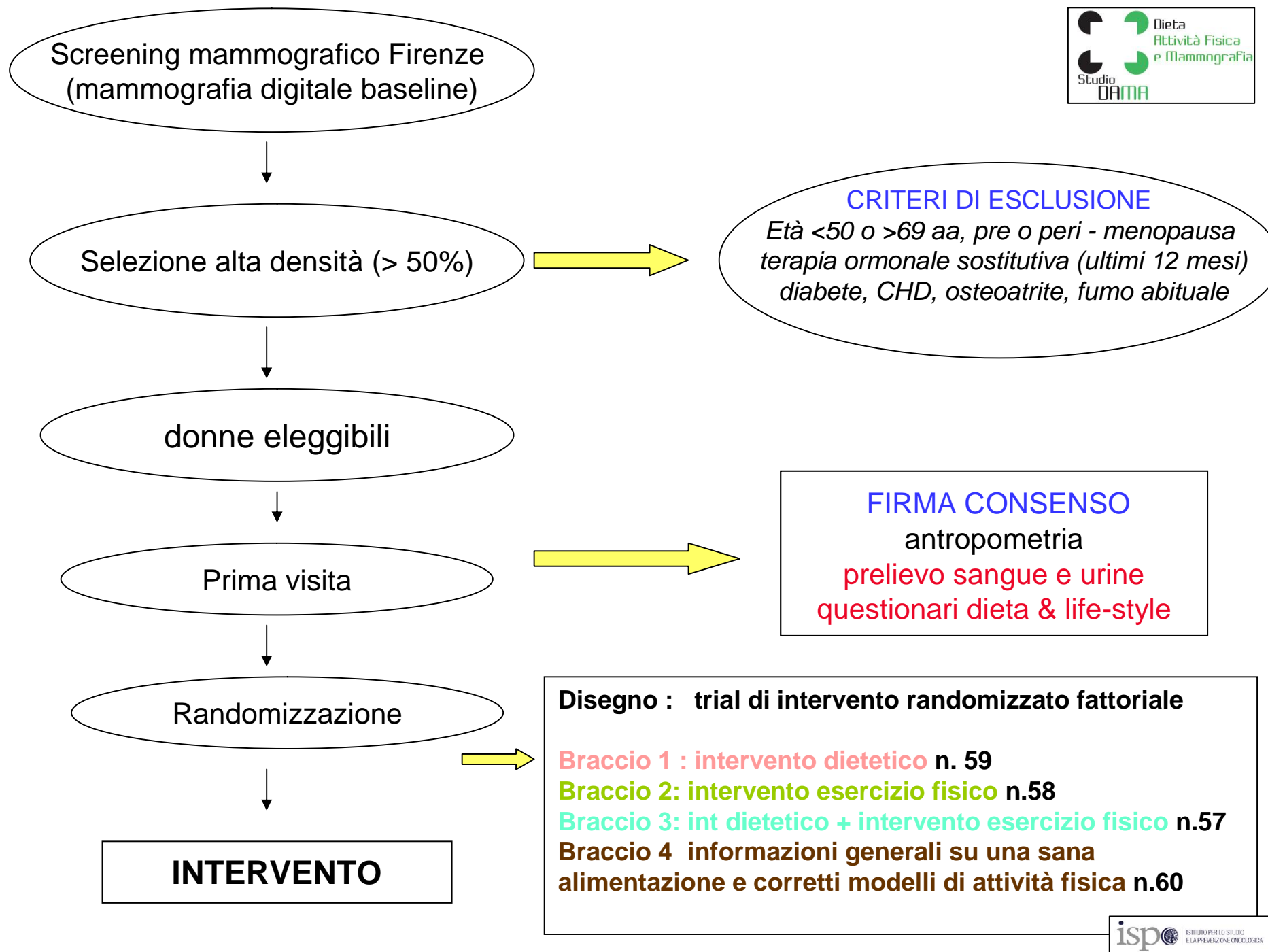
OPEN ACCESS Freely available online

 PLOS ONE

Glycemic Index, Glycemic Load and Mammographic Breast Density: The EPIC Florence Longitudinal Study

Giovanna Masala^{1*}, Melania Assedi¹, Benedetta Bendinelli¹, Ilaria Ermini¹, Daniela Occhini¹, Sabina Sieri², Furio Brighenti³, Marco Rosselli del Turco⁴, Daniela Ambrogetti⁵, Domenico Palli¹

❖ Associazione positiva tra **dieta ad alto carico glicemico** e densità mammografica **elevata**



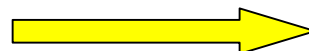
**INTERVENTO
(24 mesi)**



Screening mammografico Firenze
(mammografia digitale fine intervento)



Visita finale



antropometria
prelievo sangue e urine
questionari dieta & life-style

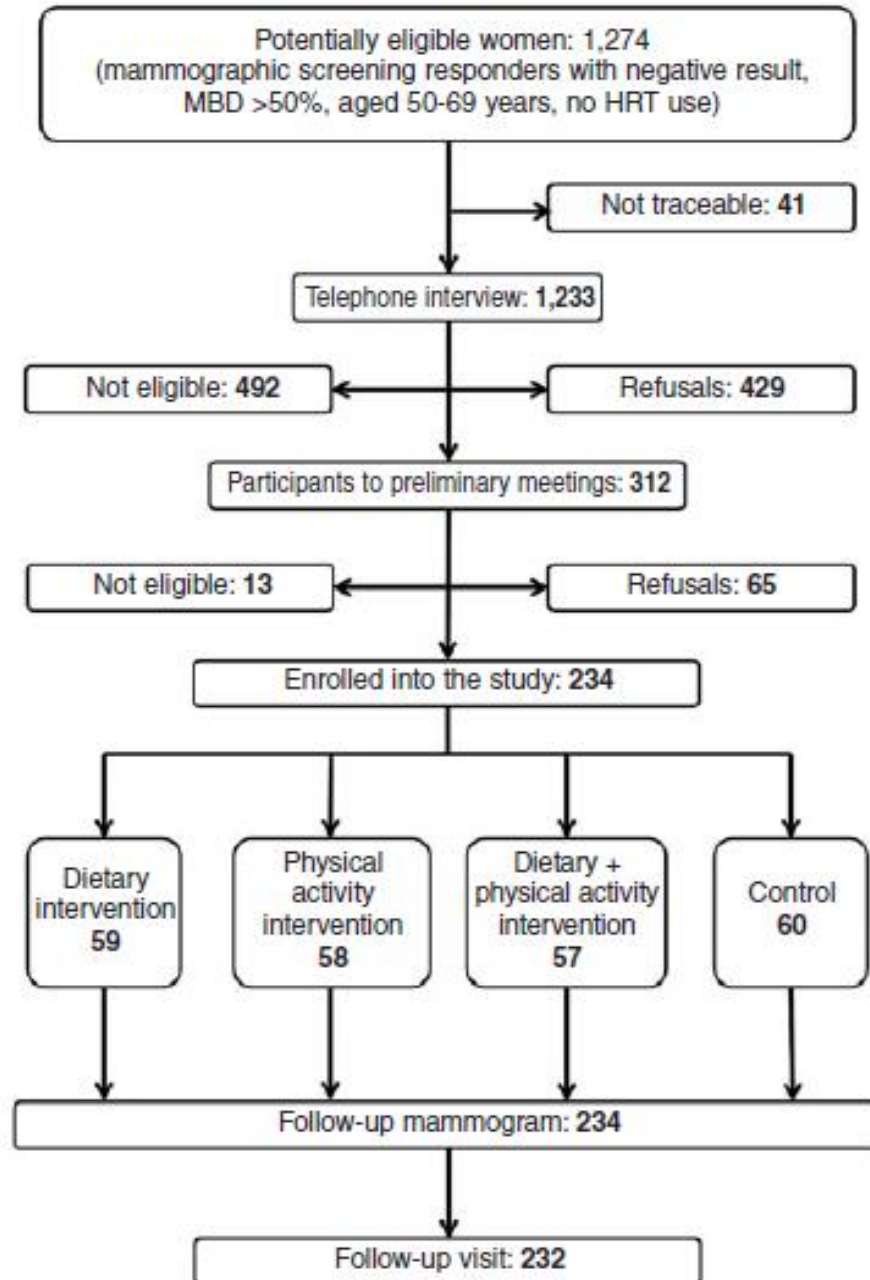


**Valutazione quantitativa mammografie
digitali baseline e fine studio
Analisi statistiche**

The DAMA trial: a diet and physical activity intervention trial to reduce mammographic breast density in postmenopausal women in Tuscany, Italy. Study protocol and baseline characteristics

Giovanna Masala¹, Melania Assedi¹, Saverio Caini¹, Ilaria Ermini¹, Daniela Occhini¹, Maria Castaldo¹, Benedetta Bendinelli¹, Donatella Zagni¹, Donata Tanzini¹, Calogero Saieva¹, Daniela Ambrogetti², and Domenico Palli¹

¹Molecular and Nutritional Epidemiology Unit, and ²Cancer Screening Unit, Cancer Research and Prevention Institute (ISPO), Florence, Italy

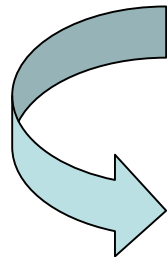


studio di intervento (24 mesi) che propone modifiche della alimentazione e del livello di attività fisica, basate sulle evidenze disponibili, tramite un approccio strutturato che utilizza diversi strumenti:

counseling individuale e diari periodici,

attività in comune di informazione/educazione (incontri di gruppo su benefici dell'attività fisica, educazione alimentare)

attività pratiche.



☐ INTERVENTO ATTIVITA' FISICA – obiettivi

Incrementare la quantità di attività fisica (attività ricreative):

- almeno 1 ora di attività moderata al giorno
- almeno 1 ora di attività più intensa /settimana
- Ridurre le attività sedentarie



- ✓ **Colloqui individuali** e **Diari di attività fisica** periodici
- ✓ **Materiale informativo, contapassi, esercizi da eseguire a casa**
- ✓ **Incontri di gruppo:** *educazione al movimento, autovalutazione livello sforzo e allenamento, consigli e indicazioni pratiche per raggiungere gli obiettivi dello studio*
- ✓ **Attività di ginnastica a corpo libero settimanale condotta da operatori dello studio**
- ✓ **Passeggiate di gruppo** su percorsi cittadini e nei dintorni della città





.....QUANDO FUORI PIOVE.....

Breve guida per lo svolgimento di esercizi a casa



Stretching e defaticamento (C)

C1) Posizione supina con le gambe piegate. Avvicinare una gamba alla volta al petto (cingendola con le braccia) e rimanere nella posizione per almeno 20 secondi. Si espira durante l'avvicinamento dell'arto e poi si continua a respirare naturalmente.



C2) Posizione di partenza come l'esercizio precedente. Avvicinare entrambe le gambe al petto (cingendole con le braccia), rimanendo nella posizione "a pallina" per almeno 20 secondi. In questa posizione si può dondolare dolcemente a destra e a sinistra.



C3) Da posizione seduta avvicinare le piante dei piedi tra loro. Tenere il busto eretto, le spalle basse e mettere le mani sulle ginocchia spingendole delicatamente verso il basso. Mantenere la posizione per almeno 20 secondi.



Materiale informativo

Pedometri

Guida per svolgimento di esercizi a casa

Diari periodici

INTERVENTO ALIMENTARE



Dieta basata principalmente su **alimenti di origine vegetale**, a **basso indice glicemico** e **ricca in sostanze antiossidanti e fibre**, povera di alimenti e condimenti di origine animale e di alimenti “pronti”, **povera di acidi grassi saturi e acidi grassi “trans”** e con **ridotti consumi di bevande alcoliche**. **Uso esclusivo di olio extravergine di oliva** come grasso di condimento e cottura.



✓ **Colloqui individuali e Diari alimentari periodici**

➤ **Materiale informativo** (incluso ricette e menù tipo)

✓ **Incontri di gruppo** su dieta e prevenzione delle malattie, valore nutrizionale dei cibi, bilancio energetico, raccomandazioni dietetiche, lettura delle etichette, motivazione al cambiamento, preparazione e condivisione menù

➤ **Lezioni di cucina** con cuochi esperti dello studio (e consumo dei pasti preparati)

- **valorizzare ricette conosciute e modificare**, ove necessario, **i piatti tradizionali**, per renderli compatibili con le indicazioni dello studio, in modo da rendere più sostenibile il cambiamento.

- usare **facilmente reperibili a livello locale**

- proporre anche **piatti basati su ingredienti meno noti e ricette provenienti da altri paesi**, ma utili per seguire le raccomandazioni

ispoc ISTITUTO PER LO STUDIO E LA PREVENZIONE ONCOLOGICA

SS1 Servizio Sanitario Nazionale

Dieta
Attività Fisica
e Mammografia

Studio
DAMA

“Uno Studio randomizzato per ridurre la densità mammografica in post-menopausa”

OBIETTIVI NUTRIZIONALI: INFORMAZIONI, CONSIGLI E MITI DA SFATARE

LILT

Dieta
Attività Fisica
e Mammografia

Studio
DAMA

In sintesi...

Bere almeno 8 bicchieri di ACQUA al giorno.

Consumare 2 porzioni di VERDURA (cruda o cotta) nel 2° piatto e 3-5 porzioni di FRUTTA al giorno.

Introdurre le colazioni e ai pasti CEREALI integrali anche in sbicchi.

Consumare LEGUMI 3-4 volte alla settimana. LATTE e YOGURT 1 volta al giorno.

Consumare almeno 3 porzioni di PESCE alla settimana e massimo 2 porzioni di CARNI BIANCHE alla settimana.

Consumare al massimo 2 porzioni di FORMAGGIO alla settimana. Consumare non più di un paio di UOVA alla settimana.

Non consumare più di una porzione di CARNE ROSSA alla settimana. Evitare le CARNI CONSERVATE. Eliminare lo ZUCCHERO e non superare una porzione di DOLCE alla settimana.

Chi non ha l'abitudine di bere alcolici non cominci!
Chi beve VINO o BIRRA, non ne consumi più di un bicchiere al giorno.

LEGUMI

I legumi sono i semi commestibili contenuti nel baccello di piante appartenenti alla famiglia delle Leguminose. Fra i più comuni ricordiamo i fagioli, i ceci, le lenticchie, i piselli; tra quelli più particolari ricordiamo le cicerchie e la soia, di origine orientale. Sono principalmente costituiti da carboidrati complessi (amido), rappresentano una buona fonte di fibre e forniscono minerali, sostanze biologicamente attive ad azione protettiva e vitamine, in particolar modo quelle idrosolubili; i lipidi sono invece poco rappresentati.

I legumi secchi hanno inoltre un elevato contenuto proteico e, consumati insieme ai cereali, forniscono una combinazione di aminoacidi completa che ha lo stesso valore di quella delle proteine animali.



Miti da sfatare

Il consumo di quantità rilevanti di legumi può provocare disagi intestinali, ma la loro assunzione regolare ne facilita la graduale scomparsa.

OBIETTIVI

- Incrementare gradualmente la frequenza di consumo dei legumi mirando a consumarli 3-4 volte alla settimana.
- Imparare a consumare i legumi come secondo piatto e non come contorno.
- Consumare qualche volta alla settimana zuppe o minestre a base di legumi e cereali.



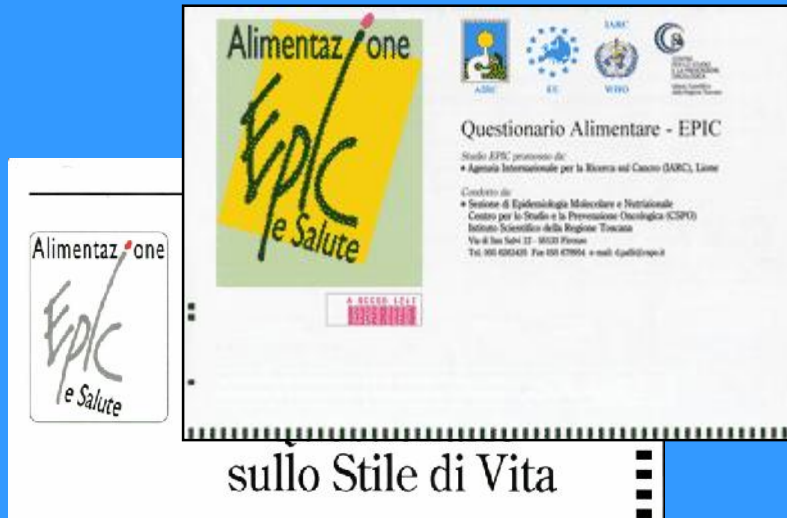
Materiale informativo
Raccolte di ricette
Diari alimentari periodici





Cambiamento stile di vita – risultati preliminari

1° QUESTIONARIO



sullo Stile di Vita

24 mesi d'intervento



2° QUESTIONARIO



sullo Stile di Vita

CONCLUSIONI

- ❖ In questo studio randomizzato in donne sane in post-menopausa, **un programma strutturato, di media intensità e di lunga durata**, volto alla modifica delle abitudini alimentari e/o del livello di attività fisica, ha effettivamente prodotto una serie di **cambiamenti significativi** rispetto ad un intervento a bassa intensità.
- ❖ Da una analisi preliminare **questi cambiamenti sembrano mantenersi (anche se attenuati) a medio termine**.
- ❖ Le abitudini alimentari e di attività fisica sono state monitorate con **questionari specifici per le abitudini alimentari italiane, validati e utilizzati in studi osservazionali**. Questo tipo di strumento è spesso utilizzato anche in studi di intervento.

Altri strumenti utilizzati in questo campo sono i diari ripetuti o i cosiddetti “*short focused questionnaires*” che presentano alcuni limiti riguardanti rispettivamente i costi o la minore applicabilità in interventi ad ampio raggio.

Conclusioni

E' importante avviare e sostenere progetti che mirino a validare gli strumenti e ad identificare i protocolli più appropriati per gli interventi nella popolazione generale o in specifici sottogruppi a rischio aumentato.

I programmi di intervento dovrebbero tenere conto del **contesto locale** (abitudini tradizionali, infrastrutture e ambiente di vita) e degli **aspetti motivazionali**.

E' indispensabile la **valutazione degli interventi** non solo a breve ma anche a medio / lungo termine.

E' importante monitorare i cambiamenti nelle popolazioni bersaglio con strumenti validati e adeguati alla complessità dei vari aspetti (dieta, attività fisica, parametri antropometrici)

SVILUPPI FUTURI

➤ Sviluppo di programmi di intervento e di materiali ad hoc per altre fasce / gruppi di popolazione o in contesti specifici

- Richiesta diffusa di interventi *ad hoc* per le **donne operate al seno** (Contatti e attività in corso con associazioni di pazienti e centri impegnati nelle attività di riabilitazione)

- intervento in **donne giovani a rischio aumentato per familiarità** (Progetto di fattibilità)

➤ Attività di **divulgazione e educazione su stili di vita “salutari”** (Iniziative presso biblioteche comunali e incontri con gruppi di popolazione)