Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 11 giugno 2026

Addendum pubblicato il 17 novembre 2026

LINEE GUIDA PER LO SCREENING E LA DIAGNOSI DEL TUMORE DELLA MAMMELLA (*ADOLOPMENT* LINEE GUIDA EUROPEE) *Addendum al* capitolo donne con seno denso

Data addendum: 10 novembre 2026

Società Scientifiche coinvolte

- AIE Associazione Italiana di Epidemiologia
- AIFM Associazione Italiana di Fisica Medica
- AIOM Associazione Italiana di Oncologia Medica
- AIRO Associazione Italiana di Radioterapia e Oncologia Clinica
- FASTeR Federazione delle Associazioni Scientifiche dei Tecnici di Radiologia
- GISMa Gruppo Italiano Screening Mammografico
- SIAPEC-IAP Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica (Divisione italiana della International Academy of Pathology)
- SICPRE Società Italiana di chirurgia plastica ricostruttiva ed estetica
- SIRM Società Italiana di Radiologia Medica ed Interventistica
- SITI Società Italiana di Igiene Medicina Preventiva e Sanità Pubblica

Comitato Tecnico Scientifico (CTS)

1. Salvatore Scondotto (AIE), Dirigente del Servizio di Sorveglianza ed Epidemiologia Valutativa presso il Dipartimento Attività sanitarie e osservatorio epidemiologico dell'assessorato regionale alla Salute – Regione Siciliana
2. Cannatà Vittorio (AIFM) Fisico, Responsabile Servizio Fisica Sanitaria IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – Roma;
   Trianni Annalisa (AIFM) Fisico, specializzata in fisica sanitaria, Direttrice UO di fisica Sanitaria dell'Azienda Provinciale per i servizi sanitari di Trento (Apss)
3. Francesco Perrone (AIOM), Oncologo, Direttore della Struttura Complessa Sperimentazioni Cliniche dell'Istituto Tumori Pascale di Napoli
4. Carlotta Becherini (AIRO) Oncologa radioterapista, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi - Firenze
5. Pacifici Stefano (FASTER/AITERS) Tecnico Sanitario di radiologia medica (TSRM), Unicamillus International Medical University - Roma
6. Stefano Ferretti GISMa – Anatomo Patologo, Dip. Medicina Traslazionale e per la Romagna, Università di Ferrara Registro Tumori della Regione Emilia-Romagna, Unità funzionale Azienda USL Ferrara
7. Castellano Isabella (SIAPEC) Anatomo Patologo, Dipartimento di Scienze Mediche Università di Torino
8. Maurizio Ressa (SICPRE) Chirurgo plastico, Istituto Tumori Giovanni Paolo II - Bari
9. Federica Pediconi (SIRM) Radiologa, Azienda Ospedaliera Universitaria, Università di Roma La Sapienza
10. Torri Emanuele (SITI) Igienista, presso Provincia autonoma di Trento

Gruppo di Lavoro metodologico (ERT: Evidence Review Team; PRU: PICO Responsible Unit)

1. Bonvicini Laura, Epidemiologa, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia (PRU)
2. Brancato Beniamino, Radiologo, ISPRO, Firenze (PRU)
3. Cinquini Michela, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri-IRCCS (Evidence Review Team)
4. Deandrea Silvia, Epidemiologa, ATS della Provincia di Pavia, DG Welfare Regione Lombardia (PRU)
5. Degrassi Flori, Presidente ANDOS Nazionale (PRU)
6. Giorgi Rossi Paolo, Epidemiologo, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia (PRU)
7. Mantellini Paola, Oncologa, Istituto lo studio la prevenzione e la rete oncologica (ISPRO) Firenze (PRU)
8. Morgano Gian Paolo, Metodologo, European Commission, Joint Research Centre (JRC), Ispra, Italy
9. Parrino Camilla, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri-IRCCS (ERT)
10. Rossi Martina, Segreteria Istituto lo studio la prevenzione e la rete oncologica (ISPRO), Firenze
11. Sardanelli Francesco, Radiologo, Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori Milano Monza Brianza, Milano (PRU)

12. Senore Carlo, Epidemiologo, CPO Piemonte Città della Salute e della Scienza, Torino (PRU)
13. Venturelli Francesco, Epidemiologo, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia (PRU)

Membri del panel mobile

Al fine di facilitare il processo di votazione si è costituito un **Panel mobile**, ovvero un sottogruppo di esperti già appartenenti al Panel che ha espresso interesse alla partecipazione attiva alle plenarie e conseguenti votazioni. Il panel è stato creato su adesione volontaria dei seguenti esperti in materia: Angiolini Catia, Bonifacino Adriana, Bonvicini Laura, Brancato Beniamino, Caumo Francesca, Deandrea Silvia, Degrassi Flori, Giorgi Rossi Paolo, Gori Stefania, Magliocca Carlo, Moschetta Marco, Mosconi Paola, Paci Eugenio, Regini Francesco, Ricci Elena, Sardanelli Francesco, Sassoli de' Bianchi Priscilla, Scatena Cristian, Senore Carlo, Serra Margherita, Venturelli Francesco, Zappa Marco.

SINOSSI PICO MAMMOGRAFIA CON MEZZO DI CONTRASTO (CEM)

Il Comitato Tecnico Scientifico del processo di Adolopment ha individuato come prioritario lo sviluppo di un PICO d*e novo* relativo all'utilizzo della mammografia con mezzo di contrasto (*contrast-enhanced mammography*, CEM) come modalità di screening in donne con seno denso.

A seguito di revisione sistematica della letteratura, il panel e il CTS hanno raggiunto una posizione condivisa secondo la quale il quadro conoscitivo attuale, riconducibile all'analisi *ad interim* di un singolo studio randomizzato controllato (*randomized controlled study*, RCT) (BRAID, Gilbert 2025), non appare sufficientemente maturo per supportare una discussione in plenaria finalizzata alla formulazione di una raccomandazione. Lo stato delle evidenze potrà essere rivalutato a seguito almeno della pubblicazione dei risultati di follow-up del RCT identificato.

I membri di Panel e CTS ritengono che il lavoro svolto abbia consentito di identificare con chiarezza un importante gap conoscitivo e ritengono necessaria la conduzione di un RCT disegnato per rispondere alle principali incertezze emerse dalla revisione sistematica.

Per dettagli sul razionale della posizione del panel e CTS e su indicazioni per la ricerca si veda la Sezione *Justification* e *Research priorities* dell'*Evidence-to-Decision Framework*.

L'attuale *addendum* non modifica le raccomandazioni già pubblicate sul SNLG all'interno del Capitolo Seno Denso del processo di Adolopment italiano ECIBC. Il presente *addendum* non esprime inoltre alcun giudizio sull'impiego clinico della CEM al di fuori dello screening di popolazione in donne asintomatiche con seno denso.

Definizione acronimi utilizzati nel documento

BI-RADS: Breast Imaging Reporting & Data System

CEM: Mammografia con mezzo di contrasto

CNEC: Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure

CTS: Comitato Tecnico Scientifico

DBT: Tomosintesi mammaria digitale (Digital Breast Tomosynthesis)

DM: Mammografia digitale (Digital Mammography)

ECIBC: The European Commission Initiative on Breast Cancer

EtD: The GRADE Evidence to Decision frameworks

GDG: The Guideline Development Group

GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (The GRADE method)

HTA: Health Technology Assessment

MRI: magnetic resonance imaging

ONS: Osservatorio Nazionale Screening

PICO: Quesito clinico formulato secondo il framework Popolazione, Intervento, Comparatore, Esiti

PRU: PICO Responsible Unit

SNLG: Sistema Nazionale Linee Guida

METODOLOGIA ADOLOPMENT CAPITOLO DONNE CON SENO DENSO
PICO MAMMOGRAFIA CON MEZZO DI CONTRASTO (CEM)

Quesito clinico e ricerca bibliografica

Quesito clinico

In linea con il processo di Adolopment, il Comitato Tecnico Scientifico ha individuato come prioritario lo sviluppo di un PICO d*e novo* relativo all'utilizzo della CEM come modalità di screening in donne con seno denso (Schünemann HJ 2017).

Il quesito clinico individuato come prioritario dal CTS è il seguente: dovrebbe la mammografia con mezzo di contrasto (*contrast-enhanced mammography*, CEM) vs. la mammografia digitale (DM) o tomosintesi digitale del seno (DBT) essere utilizzata per la diagnosi precoce di cancro della mammella in donne asintomatiche con elevata densità mammaria mammografica nei programmi di screening mammografico?
Per poter impostare la strategia di ricerca della letteratura e definire i criteri di eleggibilità degli studi, il quesito clinico è stato riformulato secondo il framework PICO, come segue:

- **Popolazione (Population)**

La popolazione di interesse era costituita da donne asintomatiche con elevata densità mammaria rilevata in precedenti esami di screening o nell'esame di screening corrente, che partecipavano a un programma di screening per il carcinoma della mammella.
L'elevata densità mammaria era definita mediante un sistema di classificazione riconosciuto, quale quello fornito dall'American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System (ACR BI-RADS), corrispondente alle categorie C (mammelle eterogeneamente dense) o D (mammelle estremamente dense) definite.
Sono state escluse le donne ad alto rischio di carcinoma della mammella, comprese quelle con una storia familiare associata a un rischio di carcinoma della mammella superiore al 20% nell'arco della vita, le donne portatrici di mutazioni patogenetiche ad alta penetranza, incluse quelle dei geni BRCA, e le donne con una storia personale di carcinoma della mammella.

- **Intervento (Intervention)**

L'intervento era rappresentato dalla CEM effettuata come modalità di screening nelle donne con seno denso, non come esame diagnostico in presenza di sospetto clinico o radiologico già identificato.

- **Comparatore (Comparison)**

Il comparatore era rappresentato dalla mammografia digitale (DM) o dalla tomosintesi digitale della mammella (DBT).

Esiti
Relativamente agli esiti di interesse, sono stati adottati quelli individuati come prioritari dal panel ECIBC per le altre raccomandazioni relative al capitolo Donne con seno denso:

1. Mortalità per carcinoma della mammella.
2. Stadio del carcinoma della mammella alla diagnosi.
3. Tasso di diagnosi di carcinoma della mammella.
4. Tasso di carcinomi della mammella di intervallo.
5. Risultati falsi positivi dello screening, con o senza esecuzione di biopsia o altro campionamento tissutale.
6. Tasso di richiamo per ulteriori accertamenti diagnostici.
7. Tasso di mastectomie.
8. Ricorso alla chemioterapia.
9. Eventi avversi gravi, inclusa l'esposizione alle radiazioni ionizzanti e il rischio di tumori radio-indotti correlato alla dose di radiazioni.
10. Dose ghiandolare media ricevuta dalla donna durante l'esame CEM rispetto alla strategia di screening di controllo.
11. Sensibilità.
12. Specificità.

Criteri di eleggibilità e metodologia
Per ciascun quesito clinico, i criteri di eleggibilità sono stati definiti a priori secondo la struttura PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcomes), specificando la popolazione di interesse, l'intervento, il comparatore e gli esiti rilevanti. Sono stati inoltre definiti a priori i disegni di studio eleggibili e i principali criteri di inclusione ed esclusione.
Per la valutazione dell'efficacia erano eleggibili studi randomizzati e studi osservazionali comparativi che valutassero l'impiego della CEM come modalità di screening nella popolazione di interesse e che riportassero almeno uno degli esiti predefiniti.
Sono stati esclusi gli studi condotti al di fuori del contesto di screening definito dal quesito, gli studi disponibili esclusivamente sotto forma di abstract e gli studi non pubblicati in lingua inglese.

Ricerca bibliografica e selezione degli studi per l'efficacia
Per la valutazione dell'efficacia è stata condotta una ricerca bibliografica nelle banche dati MEDLINE ed Embase, aggiornata al 6 luglio 2026, mediante strategie di ricerca adattate alle specifiche banche dati e basate sulla combinazione di termini di vocabolario controllato e parole chiave.
La ricerca ha identificato 2.428 risultati. Dopo una prima selezione sulla base di titolo e abstract, sono stati valutati 153 studi in full-text e uno è stato incluso (BRAID, Gilbert 2025).

Processo di selezione
Lo screening dei titoli e degli abstract e la successiva valutazione dei full-text sono stati effettuati indipendentemente da due revisori. In caso di disaccordo o dubbio in qualsiasi fase della selezione, il consenso è stato raggiunto mediante discussione.
Il processo di identificazione, selezione e inclusione degli studi è stato documentato mediante diagramma di flusso PRISMA (Page MJ 2021) (Figura 1).

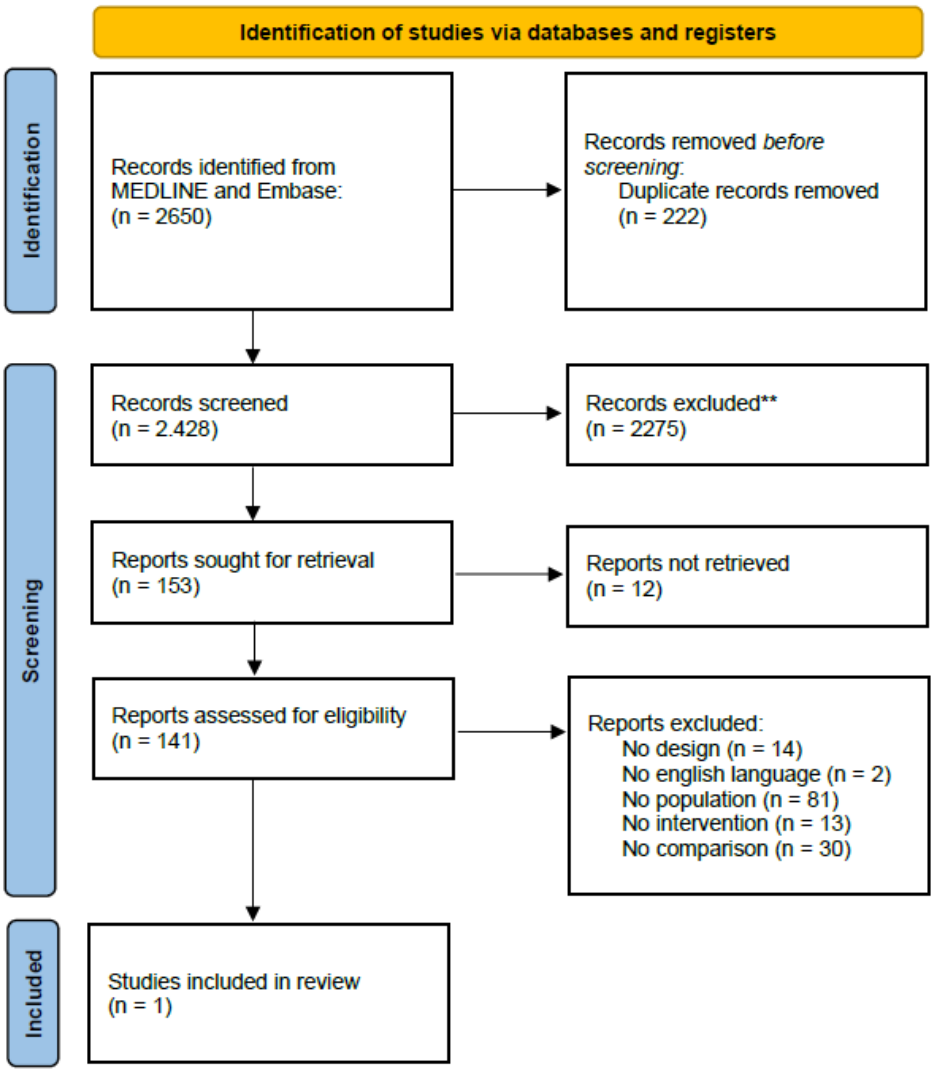


Figura 1. PRISMA flow diagram relativo al processo di selezione degli studi. (Source: Page MJ 2021)

Estrazione dei dati

I dati rilevanti sono stati estratti dagli studi eleggibili da un revisore e successivamente verificati da un secondo ricercatore, al fine di garantirne l'accuratezza. Sono state raccolte le principali caratteristiche degli studi, le caratteristiche della popolazione, gli interventi e i comparatori, gli esiti di interesse e le relative stime dell'effetto.

Valutazione del rischio di bias e della certezza dell'evidenza

Il rischio di bias e la qualità metodologica dello studio randomizzato e controllato incluso sono stati valutati mediante lo strumento Risk of Bias 2 (RoB 2) (Higgins JPT 2011).

La certezza dell'evidenza per ciascun esito di interesse è stata valutata secondo l'approccio GRADE, considerando i domini relativi a rischio di bias, imprecisione, inconsistenza, evidenza indiretta e bias di pubblicazione (Neumann I 2024).

Risultati revisione sistematica della letteratura per criteri non clinici ed evidenze di contesto

Evidenze relative a valori e preferenze, equità, accettabilità e fattibilità
Per l'identificazione delle evidenze relative alle dimensioni di valori e preferenze, equità, accettabilità e fattibilità, è stata condotta una ricerca bibliografica nelle banche dati MEDLINE ed Embase, aggiornata al 6 luglio 2026.
La ricerca ha identificato 124 risultati. Dopo la selezione per titolo e abstract, sono stati valutati 10 studi in full-text e 2 sono stati inclusi (van Nijnatten 2023; Schiaffino 2024). È stato inoltre incluso un lavoro condiviso da un componente della PRU, sottoposto per pubblicazione e relativo ai risultati di una *survey* nazionale, ritenuto informativo per il processo (Di Grezia 2026).

Evidenze relative ai costi
Per la valutazione delle dimensioni relative ai costi, comprese le risorse necessarie e la costo-efficacia, è stata condotta una ricerca bibliografica nelle banche dati MEDLINE ed Embase, aggiornata al 6 luglio 2026. La ricerca ha identificato 51 risultati. Dopo la selezione per titolo e abstract, sono stati valutati 7 studi in full-text e 2 sono stati inclusi (Azcona Sàenz 2025; Neeter 2026).

Valutazione delle evidenze e posizione PRU, CTS e Panel.

La PICO Responsible Unit (PRU) composta da 9 membri del panel, si è riunita con l'Evidence Review Team (ERT) composto dalle colleghe del Mario Negri nelle date del 23 luglio e dell'8 settembre 2026 per condividere l'impostazione della revisione sistematica e discuterne i risultati (si allegano l'Evidence Profile e l'Evidence to Decision (EtD) table (Alonso-Coello P 2016) presentati l'8 settembre 2026). A seguito della discussione, i membri della PRU hanno concordato che le evidenze attualmente disponibili mettono in luce un incremento rilevante del tasso di identificazione di tumore mammario ma non consentono di stabilire in quale misura tale incremento della *cancer detection* si traduca in un effettivo beneficio clinico o in sovradiagnosi (con versomile conseguente sovratrattamento) per la popolazione di riferimento. La PRU ha raggiunto una posizione condivisa secondo cui il quadro conoscitivo attuale non appare sufficientemente maturo per supportare una discussione in plenaria finalizzata alla formulazione di una raccomandazione. La PRU ha pertanto proposto al CTS di valutare l'opportunità di non procedere, allo stato attuale delle evidenze, con la presentazione del PICO in plenaria e con la formulazione di una raccomandazione. Contestualmente, la PRU ritiene che il lavoro svolto abbia consentito di identificare con chiarezza un importante gap conoscitivo e suggerisce al CTS di considerare la promozione di uno studio randomizzato controllato appositamente disegnato e realizzato nell'ambito dei programmi di screening italiani per rispondere alle principali incertezze emerse dalla revisione sistematica. Tale posizione è stata condivisa dal CTS e successivamente dal Panel i cui membri hanno contribuito alla stesura e validazione del presente *addendum*.

Bibliografia:

Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. BMJ. 2016;353:i2016. Published 2016 Jun 28. doi:10.1136/bmj.i2016

Di Grezia G, Trimboli RM, Alunni F, et al. Contrast Enhanced Mammography in Italy: a survey by the Breast Imaging and Contrast Media sections of the Italian Society of Medical and Interventional Radiology (SIRM) and the Italian Group for Mammography Screening (GISMa).2026.

Gilbert FJ, Payne NR, Allajbeu I, et al. Comparison of supplemental breast cancer imaging techniques-interim results from the BRAID randomised controlled trial. Lancet. 2025;405(10493):1935-1944. doi:10.1016/S0140-6736(25)00582-3

Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Chapter 8: assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration. 2011.

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71. Published 2021 Mar 29. doi:10.1136/bmj.n71

Neeter LMFH, Lobbes MBI, Duvivier KM, et al. Cost-effectiveness of contrast-enhanced mammography compared to conventional imaging in the work-up after screening (RACER trial). Eur Radiol. 2026;36(5):3396-3405. doi:10.1007/s00330-025-12195-8

Neumann I, Schünemann H, editors. The GRADE Book [Internet]. Version 1.0. Milan: GRADE Working Group; 2024 [updated 2024 Sep]. Available from: https://book.gradepro.org. ISBN 979-12-243-3917-5.

Sáenz JA, Baltzer PAT, Allajbeu I, et al. Overview of different reimbursement strategies among contrast-enhanced mammography (CEM) expert centers on a global level - A survey study. Eur J Radiol. 2025;191:112315. doi:10.1016/j.ejrad.2025.112315

Schiaffino S, Cozzi A, Clauser P, et al. Current use and future perspectives of contrast-enhanced mammography (CEM): a survey by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI). Eur Radiol. 2024;34(8):5439-5450. doi:10.1007/s00330-023-10574-7

Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. J Clin Epidemiol. 2017;81:101-110. doi:10.1016/j.jclinepi.2016.09.009

van Nijnatten TJA, Lobbes MBI, Cozzi A, Patel BK, Zuley ML, Jochelson MS. Barriers to Implementation of Contrast-Enhanced Mammography in Clinical Practice: AJR Expert Panel Narrative Review. AJR Am J Roentgenol. 2023;221(1):3-6. doi:10.2214/AJR.22.28567

Evidence to Decision framework – Quesito CEM

Dovrebbe la mammografia con mezzo di contrasto (contrast-enhanced mammography, CEM) vs. la mammografia digitale (DM) o tomosintesi digitale del seno (DBT) essere utilizzata per la diagnosi precoce di cancro della mammella in donne asintomatiche con elevata densità mammaria mammografica nei programmi di screening di popolazione?	
POPOLAZIONE:	Donne asintomatiche con elevata densità mammaria mammografica
INTERVENTO:	Screening con mammografia con mezzo di contrasto (contrast-enhanced mammography, CEM)
COMPARATORE:	Screening con mammografia digitale (DM) o tomosintesi digitale del seno (DBT)
ESITI:	Mortalità per carcinoma della mammella, Stadio del carcinoma della mammella alla diagnosi, Tasso di diagnosi di carcinoma della mammella, Tasso di carcinomi della mammella di intervallo, Risultati falsi positivi dello screening, con o senza esecuzione di biopsia o altro campionamento tissutale, Tasso di richiamo per ulteriori accertamenti diagnostici, Tasso di mastectomie, Ricorso alla chemioterapia, Eventi avversi gravi, inclusa l'esposizione alle radiazioni ionizzanti e il rischio di tumori radio-indotti correlato alla dose di radiazioni, Dose ghiandolare media ricevuta dalla donna durante l'esame CEM rispetto alla strategia di screening di controllo, Sensibilità, Specificità.
CONTESTO:	Unione Europea – Italia
PROSPETTIVA:	Popolazione (Sistema Sanitario Nazionale)
BACKGROUND:	I cancro al seno è il secondo tipo di cancro più frequentemente diagnosticato nel mondo (1,67 milioni di casi diagnosticati nel 2012) e si classifica come la quinta causa di morte per cancro in generale (522.000 decessi nel 2012) (Ferlay 2012). I programmi di screening giocano un ruolo cruciale nella diagnosi precoce del cancro al seno; possono aumentare le possibilità di sopravvivenza e ridurre la mortalità specifica per la malattia. La mammografia rimane il miglior metodo per rilevare il cancro al seno in uno stadio precoce. Tuttavia, la mammografia ha una sensibilità e specificità inferiori nelle donne con seni radiologicamente densi (Gilbert 2015). L'uso di diverse strategie di screening, incluse altre modalità di imaging oltre alla mammografia, potrebbe migliorare la rilevazione precoce del cancro al seno nelle donne con una maggiore densità mammografica. Il tessuto mammario denso è composto principalmente da strutture duttali e tessuto connettivo, mentre il tessuto mammario non denso è prevalentemente adiposo. La densità del seno è visibile solo sulle mammografie. A causa della mancanza di evidenze utilizzando la classificazione BI-RADS (Breast Imaging Report and Database System) della densità mammaria edizione 5, il Gruppo di Sviluppo delle Linee Guida (GDG) dell'ECIBC ha deciso di basare la raccomandazione sulla precedente classificazione BIRADS della densità mammaria, assumendo che i risultati siano comparabili per le due versioni. Pertanto, ai fini di questa linea guida clinica, uno dei seguenti criteri classifica un seno come denso: (1) Categoria BIRADS III-IV (2) Negli studi che riportano la densità quantitativa in percentuale, si considera un'area densa del 50% come approssimativamente equivalente a BIRADS III-IV (BIRADS III sarebbe uguale al 50-75%, BIRADS IV maggiore del 75%) 34 (3) Negli studi che riportano le vecchie categorie secondo Wolfe: BIRADS III corrisponde a P2, BIRADS IV corrisponde a DY.
CONFLITTO DI INTERESSI:	Gestione del conflitto di interesse (CoI): Le dichiarazioni di interesse di tutti i membri sono state valutate dal CTS e gestite dall'ONS seguendo la procedura adottata per il Sistema Nazionale Linee Guida. Per nessun membro del panel è stata inibita la partecipazione allo sviluppo delle raccomandazioni.

ASSESSMENT

Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know		

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT

○ Trivial
○ Small
○ Moderate
○ Large
○ Varies
○ Don't know

RESEARCH EVIDENCE

Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)	
				Risk with digital breast tomosynthesis (DBT) or digital mammography	Risk difference with tailored screening with contrast-enhanced mammography
Breast cancer detection rate assessed with: % of women with positive supplemental imaging and histologically confirmed BC	4602 (1 RCT)[1]	⨁⨁⨁◯ Moderate[a,b]	**OR 4.90** (3.23 to 7.39)	Study population	
				390 per 100.000	**1491 more per 100.000** (858 more to 2419 more)
Recall rate assessed with: % of women with a positive result requiring assessment or repeat examination	4602 (1 RCT)[1]	⨁⨁◯◯ Low[a,b,c]	**OR 2.38** (1.44 to 3.90)	Study population	
				4324 per 100.000	**5388 more per 100.000** (1786 more to 10.661 more)
Biopsy rate - no comparative results	4602 (1 RCT)[1]	-	-	In the CEM arm, 89 of 2035 patients underwent biopsy, yielding a biopsy rate of 4.4% (95% CI: 3.5-5.4).	

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

Considerazioni emerse dalla discussione nell'ambito della PRU:
È stato condotto un esercizio di ancoraggio a giudizi espressi in raccomandazioni precedenti nel processo d adolopment basate principalmente su detection rate per effetti desiderabili e recall rate per effetti indesiderabili. I partecipanti hanno condiviso che l'incremento del detection rate appare di entità rilevante, compatibile con giudizio da "moderate" a "large" e comparabile a quelle osservate in precedenti raccomandazioni relative alla risonanza magnetica.
È stata tuttavia evidenziata una rilevante incertezza sull'interpretazione clinica di tali risultati, in particolare per la mancanza di dati conseguenze a valle, tra cui tumori d'intervallo e sovradiagnosi. È stato sottolineato che un marcato aumento del detection rate, in assenza di dati di follow-up sufficienti, renda difficile

Positive predictive value - no comparative results	4602 (1 RCT)[1]	-	-	In the CEM arm, the positive predictive value of recall for additional imaging (PPV1) was 19.8% (95% CI: 14.5-26.1), whereas the positive predictive value of biopsies performed (PPV3) was 43.8% (95% CI: 33.3-54.7).	
Serious adverse effects -no comparative results	4602 (1 RCT)[1]	-	-	In the CEM arm, there were a total of 24 iodinated contrast events (11.8 events per 1000 examinations), with one severe event (0.5 events per 1000 examinations).	
Breast cancer mortality - not reported	-	-	-	-	-
Breast cancer stage - not reported	-	-	-	-	-
Interval breast cancer - not reported	-	-	-	-	-
False-positive screening result - not reported	-	-	-	-	-
Mastectomy - not reported	-	-	-	-	-
Provision of chemotherapy - not reported	-	-	-	-	-
Average glandular dose - not reported	-	-	-	-	-
Sensitivity - not reported	-	-	-	-	-
Specificity - not reported	-	-	-	-	-

References

1. Gilbert, Fiona J, Payne, Nicholas R, Allajbeu, Iris, Yit, Lim, Vinnicombe, Sarah, Lyburn, Iain, Sharma, Nisha, Teh, Will, James, Jonathan, Seth, Archana, Suaris, Tamara, Aggarwal, Reena, Al-Attar, Miaad, Savaridas, Sarah, Antoniou, Antonis, Pharoah, Paul, Duffy, Stephen. Comparison of supplemental breast cancer imaging techniques-interim results from .Lancet (London, England); 2025.

stimare il reale equilibrio tra benefici e possibili effetti indesiderati.
È stata richiamata più volte la necessità di comprendere meglio quanto dell'incremento delle diagnosi si traduca in un beneficio effettivo per le donne e quanto possa invece essere attribuibile a fenomeni di sovradiagnosi e che non siano al momento disponibili evidenze a supporto di questa valutazione.

Explanations

a. Random sequence generation and allocation concealment not specified. Even if withdrawals were unbalanced between the two arms and no independent outcome assessment was done, certainty was not downgraded for limitations in study design as they did not impact the study results

b. The certainty of evidence was downgraded by one level for indirectness, as the screening intervals differ between the UK (three years) and Italy (two years). Approximately 11% of enrolled patients had a lifetime breast cancer risk >=18%. Moreover, the experimental arm involves CEM only after a negative DM result, rather than simply combining DM and CEM

c. The certainty of evidence was downgraded by one level for imprecision, due to the low number of events and the large confidence intervals, compatible both with a trivial and a substantial effect against CEM

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT

- ○ Large
- ○ Moderate
- ○ Small
- ○ Trivial
- ○ Varies
- ○ Don't know

RESEARCH EVIDENCE

Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)	
				Risk with digital breast tomosynthesis (DBT) or digital mammography	Risk difference with tailored screening with contrast-enhanced mammography
Breast cancer detection rate assessed with: % of women with positive supplemental imaging and histologically confirmed BC	4602 (1 RCT)[1]	⨁⨁⨁◯ Moderate[a,b]	**OR 4.90** (3.23 to 7.39)	Study population	
				390 per 100.000	**1491 more per 100.000** (858 more to 2419 more)
Recall rate assessed with: % of women with a positive result requiring assessment or repeat examination	4602 (1 RCT)[1]	⨁⨁◯◯ Low[a,b,c]	**OR 2.38** (1.44 to 3.90)	Study population	
				4324 per 100.000	**5388 more per 100.000** (1786 more to 10.661 more)

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

Considerazioni emerse dalla discussione nell'ambito della PRU:
È stato condotto un esercizio di ancoraggio a giudizi espressi in raccomandazioni precedenti nel processo d adolopment basate principalmente su detection rate per effetti desiderabili e recall rate per effetti indesiderabili.
I partecipanti hanno condiviso che l'incremento del recall rate appare di entità rilevante, compatibile con giudizio "large". Si commenta inoltre che l'incremento del recall rate deve essere interpretato congiuntamente all'aumento della capacità diagnostica.

Biopsy rate - no comparative results	4602 (1 RCT)[1]	-	-	In the CEM arm, 89 of 2035 patients underwent biopsy, yielding a biopsy rate of 4.4% (95% CI: 3.5-5.4).	
Positive predictive value - no comparative results	4602 (1 RCT)[1]	-	-	In the CEM arm, the positive predictive value of recall for additional imaging (PPV1) was 19.8% (95% CI: 14.5-26.1), whereas the positive predictive value of biopsies performed (PPV3) was 43.8% (95% CI: 33.3-54.7).	
Serious adverse effects -no comparative results	4602 (1 RCT)[1]	-	-	In the CEM arm, there were a total of 24 iodinated contrast events (11.8 events per 1000 examinations), with one severe event (0.5 events per 1000 examinations).	
Breast cancer mortality - not reported	-	-	-	-	-
Breast cancer stage - not reported	-	-	-	-	-
Interval breast cancer - not reported	-	-	-	-	-
False-positive screening result - not reported	-	-	-	-	-
Mastectomy - not reported	-	-	-	-	-
Provision of chemotherapy - not reported	-	-	-	-	-
Average glandular dose - not reported	-	-	-	-	-
Sensitivity - not reported	-	-	-	-	-
Specificity - not reported	-	-	-	-	-

References

1. Gilbert, Fiona J, Payne, Nicholas R, Allajbeu, Iris, Yit, Lim, Vinnicombe, Sarah, Lyburn, Iain, Sharma, Nisha, Teh, Will, James, Jonathan, Seth, Archana, Suaris, Tamara, Aggarwal, Reena, Al-Attar, Miaad, Savaridas, Sarah, Antoniou, Antonis, Pharoah, Paul, Duffy, Stephen. Comparison of supplemental breast cancer imaging techniques-interim results from .Lancet (London, England); 2025.

Explanations

a. Random sequence generation and allocation concealment not specified. Even if withdrawals were unbalanced between the two arms and no independent outcome assessment was done, certainty was not downgraded for limitations in study design as they did not impact the study results

b. The certainty of evidence was downgraded by one level for indirectness, as the screening intervals differ between the UK (three years) and Italy (two years). Approximately 11% of enrolled patients had a lifetime breast cancer risk >=18%. Moreover, the experimental arm involves CEM only after a negative DM result, rather than simply combining DM and CEM

c. The certainty of evidence was downgraded by one level for imprecision, due to the low number of events and the large confidence intervals, compatible both with a trivial and a substantial effect against CEM

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	La certezza complessiva delle evidenze è stata valutata come bassa a causa dell'evidenza indiretta e dell'imprecisione delle stime.	Considerazioni emersi dalla discussione nell'ambito della PRU: Tra gli elementi discussi sono stati richiamati: la differenza tra l'intervallo di screening utilizzato nello studio principale (3 anni) e quello adottato nel contesto italiano (2 anni); alcune caratteristiche del disegno dello studio utilizzato come principale fonte di evidenza, come l'inclusione di donne con mammografia negativa e il limitato numero di eventi osservati.

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	Non sono state identificate evidenze di ricerca rilevanti.	

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	L'uso della CEM in donne con seno denso e mammografia negativa determina un aumento del tasso di identificazione dei carcinomi mammari (RD +1,5%; IC95% 0,9-2,4%). Si osserva inoltre un aumento del tasso di richiamo (RD +5,4%; IC95% 1,8-10,7%).	In assenza di dati sui carcinomi di intervallo e sui round successivi, non è al momento valutabile se tale incremento rappresenti un'anticipazione diagnostica clinicamente rilevante o sovradiagnosi.

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	**Data dell'ultima ricerca: luglio 2026** Un'indagine nazionale online italiana (1), condotta su 262 radiologi esperti nell'imaging mammario, ha identificato diversi requisiti strutturali per una più ampia implementazione della CEM, tra cui la disponibilità di apparecchiature mammografiche dotate di tecnologia CEM e di specifici percorsi di rimborso. I volumi di esami attualmente effettuati erano generalmente bassi, con la maggior parte dei centri che eseguiva meno di 30 esami al mese, suggerendo che per integrare la CEM nello screening di popolazione potrebbero essere necessarie significative risorse infrastrutturali aggiuntive, capacità organizzative e personale adeguatamente formato. Un'indagine (2), condotta tra i membri della European Society of Breast Imaging provenienti da numerosi Paesi europei ed extraeuropei, ha identificato requisiti rilevanti in termini di risorse per l'implementazione della CEM. Tra i non utilizzatori, il 37,3% ha riferito una carenza di risorse per acquisire o aggiornare sistemi compatibili con la CEM, mentre il 18,4% ha segnalato l'assenza di uno specifico sistema di rimborso. L'implementazione della CEM comporta inoltre la somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto iodato e, nella maggior parte dei centri, l'esecuzione di esami aggiuntivi per la valutazione della funzionalità renale prima dell'esame. Una revisione narrativa (3) indica che l'implementazione della CEM richiede risorse tecnologiche, cliniche e umane aggiuntive. La possibilità di eseguire la CEM può richiedere un aggiornamento software dei moderni sistemi di mammografia digitale oppure un aggiornamento hardware dei sistemi più datati. La procedura richiede inoltre l'accesso venoso, la somministrazione di mezzo di contrasto iodato, la valutazione della funzionalità renale quando indicata, la formazione del personale e la disponibilità di personale adeguatamente formato per il monitoraggio delle reazioni al mezzo di contrasto. Secondo il Nomenclatore tariffario nazionale italiano (Decreto Ministeriale 25 novembre 2024), la tariffa nazionale di rimborso per la FFDM bilaterale è di 34,85 €, mentre quella per la FFDM unilaterale è di 22,95 €. Per la CEM, le tariffe corrispondenti sono rispettivamente di 55,76 € e 36,72 €. Pertanto, la differenza tariffaria incrementale della CEM rispetto alla FFDM è di 20,91 € per gli esami bilaterali e di 13,77 € per quelli unilaterali.	Sono stati identificati due studi che non rispondevano pienamente ai criteri del PICO, ma che sono stati ritenuti potenzialmente utili per valutare i costi e le risorse necessarie per l'implementazione della CEM. Uno studio (4) condotto nei Paesi Bassi riporta che il percorso diagnostico con CEM ha utilizzato un numero inferiore di esami di imaging rispetto all'imaging convenzionale. Nel trial RACER, il costo dei singoli esami era di 103,37 € per la CEM bilaterale, 103,37 € per la DBT unilaterale, 71,67 € per la FFDM bilaterale e 358,01 € per la RM mammaria diagnostica. Lo studio riporta inoltre che il gruppo sottoposto a CEM ha effettuato un numero inferiore di esami, di aspirazioni di cisti e di citologie mediante agoaspirato, ma un numero maggiore di biopsie ecoguidate rispetto al gruppo sottoposto a imaging convenzionale. Uno studio (5) analizza l'implementazione della CEM, i costi e le strategie di rimborso in 20 centri esperti a livello mondiale (Europa, Nord America, Sud America, Oceania e Asia). Il prezzo riportato per una procedura CEM era inferiore a 100 € nel 35% dei centri e compreso tra 100 e 200 € in un ulteriore 35% dei centri, mentre la RM mammaria risultava più costosa della CEM in tutti i centri tranne due. Lo studio riporta inoltre che la CEM comprende diverse componenti, tra cui la mammografia, il mezzo di

		contrasto e la somministrazione endovenosa del mezzo di contrasto, che possono essere oggetto di modalità di rimborso separate o integrate. Il costo della prestazione diagnostica viene generalmente calcolato in base al centro diagnostico in cui viene effettuata e all'eventuale utilizzo del mezzo di contrasto. I costi possono infatti variare a seconda che l'interpretazione dell'esame avvenga in un centro che dispone già delle apparecchiature e dei materiali necessari oppure in una struttura che richiede specificamente l'impiego del mezzo di contrasto. In quest'ultimo caso, il costo della prestazione è maggiore, anche solo per la presenza di un anestesista dedicato.

Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	La certezza delle evidenze relative alle risorse necessarie per l'implementazione della CEM è bassa. Le evidenze si basano principalmente su indagini, report di centri esperti e revisioni narrative, con una sostanziale variabilità nei costi, nei sistemi di rimborso e nella disponibilità di risorse nei diversi contesti sanitari. Sebbene gli studi individuino coerentemente la necessità di risorse tecnologiche, cliniche e umane aggiuntive, le evidenze sull'utilizzo comparativo delle risorse e sui costi rimangono limitate e potrebbero non essere ampiamente generalizzabili.	Considerazioni emerse dalla discussione nell'ambito della PRU: La revisione condotta ha evidenziato alcuni aspetti rilevanti dal punto di vista organizzativo: disponibilità di apparecchiature compatibili; esigenze organizzative dedicate legate formazione del personale e alla gestione della somministrazione del mezzo di contrasto, inclusa valutazione della funzionalità renale e del rischio allergologico. È stato sottolineato che i costi riportati in letteratura derivano prevalentemente da contesti già organizzati per l'utilizzo di mezzi di contrasto (cliniche ospedaliere) e che l'eventuale implementazione della metodica in centri screening esterni al contesto ospedaliero potrebbe comportare ulteriori costi e requisiti

		organizzativi e professionali legati alla gestione del mezzo di contrasto. Si è discusso del fatto che la sostenibilità dipenderebbe fortemente dal modello organizzativo adottato. Durante la discussione sono stati inoltre evidenziati possibili risparmi derivanti dalla sostituzione o riduzione di altre procedure diagnostiche in alcuni contesti, come le mammografie in caso di allungamento dell'intervallo o esami ecografici nel follow up di donne operate al seno.

Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies	**Data dell'ultima ricerca: luglio 2026**	E' stato identificato uno studio che non rispondeva pienamente ai criteri del PICO, ma che è stato ritenuto potenzialmente utile per valutare i costi e le risorse necessarie per l'implementazione della CEM. Lo studio (4), condotto nei Paesi Bassi, riporta che l'utilizzo della CEM come principale modalità di imaging nel percorso diagnostico delle donne richiamate dopo lo screening per il carcinoma mammario ha comportato costi ospedalieri complessivi inferiori rispetto all'imaging convenzionale, con costi medi rispettivamente di 1.079 € e 1.195 € per paziente. La differenza media è stata di 117 € a favore della CEM, sebbene non statisticamente significativa.

Equity

What would be the impact on health equity?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	**Data dell'ultima ricerca: luglio 2026** Un'indagine online (1) suggerisce la possibile presenza di disuguaglianze geografiche nell'accesso alla CEM in Italia. Solo cinque regioni (Lombardia, Toscana, Abruzzo, Sicilia e Sardegna) hanno riferito la disponibilità della CEM attraverso un percorso dedicato di prescrizione/rimborso, indicando una disponibilità frammentata sul territorio nazionale. Tali differenze regionali nell'accesso potrebbero contribuire a creare opportunità diseguali di beneficiare della CEM qualora questa fosse introdotta come modalità di screening supplementare. Un'indagine (2), condotta tra i membri della European Society of Breast Imaging, ha evidenziato disparità nell'implementazione della CEM nei diversi contesti europei. La carenza di risorse per acquisire o aggiornare sistemi compatibili con la CEM è risultata particolarmente frequente nell'Europa meridionale e orientale, mentre l'assenza di uno specifico sistema di rimborso è stata segnalata più frequentemente nell'Europa meridionale. L'utilizzo della CEM è risultato inoltre concentrato nei centri accademici e nei centri con elevati volumi di attività, suggerendo che l'accesso alla CEM potrebbe essere meno equo nei diversi contesti sanitari. Una revisione narrativa (3) suggerisce che la CEM potrebbe migliorare l'accesso all'imaging mammario nelle comunità con servizi insufficienti, dove la disponibilità della RM è limitata. Poiché la CEM può essere eseguita utilizzando apparecchiature mammografiche, potrebbe ridurre la necessità per le pazienti di recarsi presso un'altra struttura e diminuire i tempi di attesa rispetto alla RM.	L'equità può essere influenzata dalla possibilità dei diversi centri di dotarsi delle apparecchiature necessarie e di sostenerne i relativi costi. La disuguaglianza, pertanto, non dipende esclusivamente dalla disponibilità della macchina in sé, ma soprattutto dall'organizzazione dei singoli centri e dalla loro capacità di investire nelle risorse necessarie. Ne consegue che i pazienti potrebbero avere un accesso differente alla prestazione a seconda del centro presso il quale si rivolgono. Considerazioni emersi dalla discussione nell'ambito della PRU: È emerso che l'accesso alla metodica appare attualmente disomogeneo e che rimangono aperte problematiche relative a rimborsi, percorsi assistenziali e disponibilità di personale dedicato. È stato osservato che le differenze di accesso alla tecnologia tra i territori sembrano dipendere soprattutto dagli aspetti organizzativi più che dalla sola disponibilità tecnologica.

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	**Data dell'ultima ricerca: luglio 2026** Un'indagine nazionale online italiana (1) ha rilevato opinioni eterogenee riguardo all'accettabilità della CEM per lo screening delle donne con mammelle dense. Solo il 22,6% dei partecipanti ha ritenuto la CEM sia accettabile sia fattibile, mentre il 22,6% l'ha considerata accettabile ma non fattibile. Percentuali inferiori l'hanno ritenuta fattibile ma non accettabile (6,8%) oppure né accettabile né fattibile (5,3%). Nel complesso, questi risultati indicano un consenso limitato riguardo al ruolo della CEM. Una revisione narrativa (3) descrive diversi vantaggi pratici della CEM che potrebbero favorirne l'accettabilità da parte delle pazienti, tra cui la possibilità di evitare lunghi tempi di attesa e gli spostamenti verso le strutture che effettuano la RM. La CEM richiede l'accesso venoso e la somministrazione di mezzo di contrasto iodato; inoltre, è necessaria una valutazione del rischio di allergia al mezzo di contrasto e della funzionalità renale, aspetti che potrebbero influire sull'accettabilità della procedura.	Considerazioni emersi dalla discussione nell'ambito della PRU: sono stati discussi sia i possibili vantaggi pratici della metodica sia gli elementi che potrebbero limitarne l'adozione, tra cui la necessità del mezzo di contrasto e delle valutazioni preliminari associate.

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	**Data dell'ultima ricerca: luglio 2026** Un'indagine nazionale online italiana (1) ha rilevato che la fattibilità dell'implementazione della CEM nei programmi organizzati di screening di popolazione appare attualmente limitata. L'indagine ha evidenziato bassi volumi di esami e un'integrazione eterogenea nei percorsi clinico-assistenziali, con la CEM spesso descritta come una procedura occasionale, riservata a casi selezionati o non ancora inserita nei protocolli standard. La limitata disponibilità di apparecchiature, la variabilità delle modalità di rimborso e le barriere organizzative potrebbero pertanto rappresentare importanti ostacoli all'implementazione su larga scala.	

	Uno studio (5) riporta che tutti i 20 centri esperti intervistati a livello mondiale avevano implementato la CEM, con il 45% che la utilizzava per lo screening supplementare. Tuttavia, il 45% dei partecipanti ha riferito difficoltà relative al rimborso della CEM, tra cui il mancato rimborso di alcune componenti, l'incertezza riguardo alle modalità appropriate di fatturazione, l'assenza di codici di rimborso per alcune indicazioni, ritardi nell'approvazione a livello regionale o nazionale e il limitato interesse da parte delle compagnie assicurative. Gli autori riportano inoltre che l'introduzione di codici tariffari nazionali dedicati, in grado di coprire tutti gli aspetti della CEM, potrebbe contribuire a sostenerne l'implementazione. Un'indagine (2) ha rilevato che solo il 50% dei radiologi europei esperti nell'imaging mammario ha riferito di utilizzare la CEM. Tra i non utilizzatori, il 37,3% ha segnalato la carenza di risorse per acquisire o aggiornare sistemi compatibili con la CEM, mentre l'utilizzo della CEM risultava principalmente concentrato nei centri accademici e in quelli con elevati volumi di attività. Gli autori hanno inoltre identificato la mancanza di standardizzazione come una barriera all'implementazione su più ampia scala. Una revisione narrativa (3) ha identificato diversi ostacoli all'implementazione della CEM nella pratica clinica di routine. Questi includono modifiche al flusso di lavoro, valutazione dei rischi correlati al mezzo di contrasto, possibile necessità di eseguire test della funzionalità renale, formazione aggiuntiva del personale, accesso venoso e presenza di personale adeguatamente formato durante la somministrazione del mezzo di contrasto. Tali requisiti potrebbero scoraggiare in particolare l'implementazione nei centri con personale e risorse limitati. Inoltre, i sistemi per l'esecuzione di biopsie guidate dalla CEM non erano ancora ampiamente disponibili e il rimborso rappresentava una criticità.	

CONCLUSIONS

Recommendation

Il panel e il CTS hanno raggiunto una posizione condivisa secondo cui il quadro conoscitivo attuale non appare sufficientemente maturo per supportare una discussione in plenaria finalizzata alla formulazione di una raccomandazione.

Justification

Le evidenze disponibili su effetti desiderabili e non desiderabili provengono da un'analisi ad interim di un singolo trial clinico randomizzato (BRAID, Gilbert 2025) che evidenzia un incremento del tasso di identificazione dei carcinomi mammari (RD +1,5%; IC95% 0,9-2,4%) e un aumento del tasso di richiami associato all'utilizzo della CEM (RD +5,4%; IC95% 1,8-10,7%). L'aumento del tasso di identificazione è considerato come effetto desiderabile e l'entità osservata di tale incremento è compatibile con un giudizio da "moderate" a "large" in coerenza con i giudizi espressi in precedenti raccomandazioni. Non sono disponibili informazioni comparative sugli altri esiti individuati come prioritari, tra cui il tasso di cancri di intervallo e tasso di identificazione in round successivi al primo, necessarie per poter determinare se tale aumento rappresenti un'anticipazione diagnostica clinicamente rilevante o sia attribuibile a sovradiagnosi. L'aumento del tasso di richiami è considerato come effetto non desiderabile e l'entità osservata di tale incremento è compatibile con un giudizio da "moderate" a "large" in coerenza con i giudizi espressi in precedenti raccomandazioni.

I risultati del follow up relativi al secondo round dell'RCT incluso, attualmente oggetto di presentazione a congressi ma non disponibili in pubblicazione sottoposta a revisione tra pari, potranno fornire informazioni utili ad interpretare il significato clinico dell'incremento del tasso di identificazione osservato nel primo round, cioè se ad esso conseguirà una diminuzione dei cancri di intervallo e dei cancri identificati nei round successivi, come auspicabile, e se il totale di cancri individuato nei due bracci tende ad avvicinarsi, escludendo un aumento rilevante di sovradiagnosi; al contrario se si conferma un eccesso di diagnosi nel braccio sperimentale, non si potrà escludere che vi sia un aumento della sovradiagnosi. Anche per l'aumento dei richiami per approfondimenti, il secondo round chiarirà se si conferma o se è un fenomeno ristretto al primo round, quello di prevalenza.

Le informazioni relative ai domini dell'EtD concernenti risorse, costi, equità, accettabilità e fattibilità suggeriscono la presenza di implicazioni organizzative non trascurabili, legate alla necessità di impiego del mezzo di contrasto e della sua somministrazione endovenosa, alla disponibilità di personale adeguatamente formato e alla disomogeneità degli attuali modelli organizzativi.

A seguito della discussione, i membri del Panel e del CTS concordano che le evidenze attualmente disponibili mettono in luce un incremento rilevante del tasso di identificazione ma che non consentono di stabilire in quale misura tale incremento rappresenti un'anticipazione diagnostica clinicamente rilevante o sia attribuibile a sovradiagnosi.

Subgroup considerations

Nessuna considerazione espressa.

Implementation considerations

Nessuna considerazione espressa.

Monitoring and evaluation

Nessuna considerazione espressa.

Research priorities

I membri di Panel e CTS ritengono che il lavoro svolto abbia consentito di identificare con chiarezza un importante gap conoscitivo e ritengono necessaria la conduzione di uno studio randomizzato controllato (RCT) pragmatico, appositamente disegnato per rispondere alle principali incertezze emerse dalla revisione sistematica. Per fornire dati di contesto, tale studio dovrebbe essere auspicabilmente condotto nell'ambito dei programmi di screening italiani con randomizzazione delle donne con seno denso, senza esclusione delle donne con mammografia positiva e con intervallo biennale. Il disegno dell'RCT dovrebbe prevedere l'analisi dei risultati su almeno due round di screening per valutare incidenza cumulativa e tasso di cancri intervallo. Sarebbe inoltre utile raccogliere informazioni relative alle caratteristiche e allo stadio dei tumori diagnosticati nei diversi round di screening. La natura pragmatica del RCT innestato nei programmi di screening italiani dovrebbe facilitare la raccolta di informazioni relative a fattibilità, risorse e impatto organizzativo nei diversi modelli di screening italiani, utile ad informare il processo di sviluppo delle raccomandazioni.

Bibliografia:

1. Di Grezia, Graziella, Trimboli, Rubina,Manuela, Alunni Fegatelli, Danilo, Magnaldi, Silvia, Deandrea, Silvia, Caumo, Francesca, Pediconi, Federica. Contrast Enhanced Mammography in Italy: a survey by the Breast Imaging and Contrast Media sections of the Italian Society of Medical and Interventional Radiology (SIRM) and the Italian Group for Mammography Screening (GISMa).2026.

2. Schiaffino, Simone, Cozzi, Andrea, Clauser, Paola, Giannotti, Elisabetta, Marino, Maria Adele, van Nijnatten, Thiemo J A, Baltzer, Pascal A T, Lobbes, Marc B I, Mann, Ritse M, Pinker, Katja, Fuchsjäger, Michael H, Pijnappel, Ruud M, (EUSOBI), European,Society,of,Breast,Imaging. Current use and future perspectives of contrast-enhanced mammography (CEM): a .European radiology; 2024.

3. van Nijnatten, Thiemo J A, Lobbes, Marc B I, Cozzi, Andrea, Patel, Bhavika K, Zuley, Margarita L, Jochelson, Maxine S. Barriers to Implementation of Contrast-Enhanced Mammography in Clinical Practice: .AJR. American journal of roentgenology; 2023.

4. Neeter, Lidewij M F H, Lobbes, Marc B I, Duvivier, Katya M, Raat, H P J Frank, Smidt, Marjolein L, Wildberger, Joachim E, Essers, Brigitte A B. Cost-effectiveness of contrast-enhanced mammography compared to conventional .European radiology; 2026.

5. Sáenz, Javier Azcona, Baltzer, Pascal A T, Allajbeu, Iris, Rose, Allison, Aribal, Erkin, Balleyguier, Corinne, Bellini, Chiara, Bitencourt, Almir G V, James, Jonathan J, Kornecki, Anat, Lobbes, Marc B I, Morais Bonini, Ruth Helena, Patel, Bhavika K, Pediconi, Federica, Phillips, Jordana, Lucero, Javier Rodríguez, Sarquis, Flavia Beatriz, Taylor, Donna Blanche, Silva, Marcela Uchida, Souza, Rodrigo Alcantara, van Nijnatten, Thiemo J A. Overview of different reimbursement strategies among contrast-enhanced .European journal of radiology; 2025.

Appendice 1 – Summary of findings

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	tailored screening with contrast-enhanced mammography	digital breast tomosynthesis (DBT) or digital mammography alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Breast cancer detection rate (assessed with: % of women with positive supplemental imaging and histologically confirmed BC)												
1[1]	randomised trials	not serious[a]	not serious	serious[b]	not serious	none	39/2035 (1.9%)	10/2567 (0.4%)	**OR 4.90** (3.23 to 7.39)	**1491 more per 100.000** (from 858 more to 2419 more)	⊕⊕⊕◯ Moderate[a,b]	CRITICAL
Recall rate (assessed with: % of women with a positive result requiring assessment or repeat examination)												
1[1]	randomised trials	not serious[a]	not serious	serious[b]	serious[c]	none	197/2035 (9.7%)	111/2567 (4.3%)	**OR 2.38** (1.44 to 3.90)	**5388 more per 100.000** (from 1786 more to 10.661 more)	⊕⊕◯◯ Low[a,b,c]	CRITICAL
Biopsy rate - no comparative results												
1[1]	randomised trials						In the CEM arm, 89 of 2035 patients underwent biopsy, yielding a biopsy rate of 4.4% (95% CI: 3.5-5.4).				-	CRITICAL
Positive predictive value - no comparative results												
1[1]	randomised trials						In the CEM arm, the positive predictive value of recall for additional imaging (PPV1) was 19.8% (95% CI: 14.5-26.1), whereas the positive predictive value of biopsies performed (PPV3) was 43.8% (95% CI: 33.3-54.7).				-	CRITICAL

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	tailored screening with contrast-enhanced mammography	digital breast tomosynthesis (DBT) or digital mammography alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Serious adverse effects -no comparative results												
1[1]	randomised trials						In the CEM arm, there were a total of 24 iodinated contrast events (11.8 events per 1000 examinations), with one severe event (0.5 events per 1000 examinations).				-	CRITICAL
Breast cancer mortality - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Breast cancer stage - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Interval breast cancer - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
False-positive screening result - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Mastectomy - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Provision of chemotherapy - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Average glandular dose - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Sensitivity - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Specificity - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL

CI: confidence interval; OR: odds ratio

Explanations

a. Random sequence generation and allocation concealment not specified. Even if withdrawals were unbalanced between the two arms and no independent outcome assessment was done, certainty was not downgraded for limitations in study design as they did not impact the study results

b. The certainty of evidence was downgraded by one level for indirectness, as the screening intervals differ between the UK (three years) and Italy (two years). Approximately 11% of enrolled patients had a lifetime breast cancer risk >=18%. Moreover, the experimental arm involves CEM only after a negative DM result, rather than simply combining DM and CEM

c. The certainty of evidence was downgraded by one level for imprecision, due to the low number of events and the large confidence intervals, compatible both with a trivial and a substantial effect against CEM

References

1.Gilbert, Fiona J, Payne, Nicholas R, Allajbeu, Iris, Yit, Lim, Vinnicombe, Sarah, Lyburn, Iain, Sharma, Nisha, Teh, Will, James, Jonathan, Seth, Archana, Suaris, Tamara, Aggarwal, Reena, Al-Attar, Miaad, Savaridas, Sarah, Antoniou, Antonis, Pharoah, Paul, Duffy, Stephen. Comparison of supplemental breast cancer imaging techniques-interim results from the BRAID randomised controlled trial..Lancet (London, England); 2025.