



**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 4 aprile 2024**

LINEE GUIDA PER LO SCREENING E LA DIAGNOSI DEL TUMORE DELLA MAMMELLA (*ADOLOPMENT* LINEE GUIDA EUROPEE)

Capitolo sull'uso della tomosintesi

Società Scientifiche coinvolte

- AIE Associazione Italiana di Epidemiologia
- AIFM Associazione Italiana di Fisica Medica
- AIMN Associazione Italiana di Medicina Nucleare
- AIOM Associazione Italiana di Oncologia Medica
- AIRO Associazione Italiana di Radioterapia e Oncologia Clinica
- FASTeR Federazione delle Associazioni Scientifiche dei Tecnici di Radiologia
- SIAPEC-IAP Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica (Divisione italiana della International Academy of Pathology)
- SICi Società Italiana di Citologia
- 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. Cannatà Vittorio (AIFM) Fisico, Responsabile Servizio Fisica Sanitaria IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma
2. Castellano Isabella (SIAPEC) Anatomo Patologo, Dipartimento di Scienze Mediche Università di Torino
3. Dardanoni Gabriella (AIE), Epidemiologa, Palermo
4. Francolini Giulio (AIRO) Oncologo radioterapista, Azienda Ospedaliero Univarsitaria Careggi - Firenze
5. Gori Stefania (AIOM), Oncologo, *Direttore Oncologia Medica - Direttore Dipartimento Oncologico - IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella*
6. Magliocca Carlo (SICPRE) Chirurgo plastico, Ospedale Fatebenefratelli – Isola Tiberina, Roma
7. Montemezzi Stefania (SIRM) Radiologo, Direttore U.O.C. di Radiologia BT Direttore DAI Patologia e Diagnostica - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata - Verona
8. Pacifici Stefano (FASTER/AITERS) Tecnico Sanitario di radiologia medica (TSRM), Unicamillus International Medical University - Roma
9. Torri Emanuele (SITI) Igienista, presso Provincia autonoma di Trento
10. Trianni Annalisa (AIFM) Fisico, specializzato in fisica sanitaria, Direttore UO di fisica Sanitaria dell' Azienda Provinciale per i servizi sanitari di Trento (Apss)
11. Pellegrini Antonella (SICi) Biologa, Citologia Diagnostica, AO S. Giovanni-Addolorata, Roma

Gruppo di Lavoro metodologico

1. Battisti Francesca, Igienista, Istituto lo studio la prevenzione e la rete oncologica (ISPRO) Firenze
2. Deandrea Silvia, Epidemiologa, ATS della Provincia di Pavia, DG Welfare Regione Lombardia
3. Ferretti Stefano, Patologo, Dip. Medicina Traslazionale e per la Romagna, Università di Ferrara Registro Tumori della Regione Emilia-Romagna, Unità funzionale Azienda USL Ferrara
4. Giordano Livia, Epidemiologa, CPO Piemonte Città della Salute e della Scienza, TORINO
5. Giorgi Rossi Paolo, Epidemiologo, Azienda Unità Sanitaria Locale, IRCCS di Reggio Emilia
6. Mantellini Paola, Oncologa, Istituto lo studio la prevenzione e la rete oncologica (ISPRO) Firenze
7. Paci Eugenio, Epidemiologo, Firenze
8. Parmelli Elena, Epidemiologa, JRC-ISPRA
9. Rossi Martina, Segreteria Istituto lo studio la prevenzione e la rete oncologica (ISPRO), Firenze
10. Francesco Venturelli, Epidemiologo, Azienda Unità Sanitaria Locale, IRCCS di Reggio Emilia
11. Zappa Marco, Epidemiologo, Firenze

Membri del panel

Daniela Ambrogetti	Radiologa, ISPRO, Firenze
Catia Angiolini	Oncologa, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze
Paola Bellardini	Ginecologa - Direttore UOSD Screening ASL di Latina
Adriana Bonifacino	Presidente IncontraDonna
Laura Bonvicini	Epidemiologa, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia
Beniamino Brancato	Radiologo, ISPRO, Firenze
Lauro Bucchi	Epidemiologo, Registro Tumori dell'Emilia-Romagna, IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) Dino Amadori, Meldola, Forlì
Massimo Calabrese	Radiologo, Direttore UOC Senologia Diagnostica, IRCCS-Policlinico San Martino, Genova
Stefano Campa	Chirurgo plastico, UOC di Chirurgia Senologica – Breast Unit dell'Ospedale San Giovanni Calibita Fatebenefratelli Isola Tiberina di Roma
Capobussi Matteo	Epidemiologo, MMG convenzionato con il SSN – ATS Brianza Metodologo, vice co-chair
Eva Carnesciali	Tecnico Sanitario Radiologia Medica, ISPRO, Firenze
Francesca Caumo	Radiologa, Istituto Oncologico Veneto IOV – IRCCS, Padova, Italia
Leopoldo Costarelli	Patologo, UOC Anatomia Patologica dell'Azienda Ospedaliera S. Giovanni-Addolorata – Roma
Silvia Deandrea	Epidemiologa, Co-chair metodologico, - ATS della Provincia di Pavia - DG Welfare Regione Lombardia
Flori Degrassi	Presidente ANDOS Nazionale
Valeria Fava	Cittadinanzattiva
Prassede Foxi	Biologa, Presidio Ospedaliero di Pescia (Azienda USL Toscana Centro) SOC Anatomia Patologica Pistoia – Pescia
Livia Giordano	Epidemiologa, CPO Piemonte Città della Salute e della Scienza, TORINO
Paolo Giorgi Rossi	Epidemiologo, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia
Paola Golinelli	Fisica medica, Ausl Modena
Icro Meattini	Radioterapista, Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "M. Serio" - Università di Firenze - Radioterapia Oncologica, Dipartimento di Oncologia - Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi (AOUC), Firenze
Marco Moschetta	Radiologo, Responsabile U.O.S.D. Radiodiagnostica ad Indirizzo Senologico “Aldo Moro”, Coordinatore Clinico Breast Care Unit, Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico Bari

Paola Mosconi	Biologo, Dipartimento di Salute pubblica, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – Milano
Eugenio Paci	Epidemiologo, Firenze
Loredana Pau	Vice Presidente EuropaDonna, Milano
Stella Pedilarco	Tecnico Sanitario Radiologia Medica, Responsabile Tecnico UO Radiologia Senologica, Pediatrica, Odontoiatrica Dipartimento Servizi Diagnostici Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano
Francesca Pietribiasi	Patologo, ASL TO5 - Ospedale S. Croce, Moncalieri (TO)
Marco Rosselli del Turco	Radiologo, Firenze
Marzia Salgarello	Chirurgo plastico, Fondazione Policlinico Universitario “Agostino Gemelli” Irccs, Roma
Alfredo Santinelli	Patologo, Direttore UOC di Anatomia Patologica – Azienda Ospedaliera “Ospedali Riuniti Marche Nord”, Pesaro
Gioele Santucci	Tecnico Sanitario Radiologia Medica, Università degli Studi di Bologna Ausl della Romagna
Francesco Sardanelli	Radiologo, Policlinico San Donato, Milano
Priscilla Sassoli de’ Bianchi	Biologa specializzata in Statistica Sanitaria Coordinatore regionale Screening, Regione Emilia-Romagna
Roberto Satolli	Libero professionista, esperto in comunicazione
Cristian Scatena	Patologo, Università di Pisa
Carlo Senore	Epidemiologo, CPO Piemonte Città della Salute e della Scienza, Torino
Margherita Serra	Chirurgo, Policlinico S. Orsola- Malpighi, Dip. della Salute della donna, del bambino e dell’adolescente
Mario Taffurelli	Chirurgo, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna; Direttore Clinico della Breast Unit del Policlinico S. Orsola, Bologna
Francesco Venturelli	Epidemiologo, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia
Marco Zappa	Epidemiologo, Firenze

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: Ambrogetti Daniela,

Bonifacino Adriana, Bonvicini Laura, Brancato Beniamino, Bucchi Lauro, Calabrese Massimo, Carnesciali Eva, Caumo Francesca, Deandera Silvia, Degrassi Flori, Giordano Livia, Giorgi Rossi Paolo, Moschetta Marco, Paci Eugenio, Pau Loredana, Pedilarco Stella, Sardanelli Francesco, Sassoli de' Bianchi Priscilla, Senore Carlo, Venturelli Francesco, Zappa Marco.

Revisori esterni

Alfonso Frigerio, Radiologo e Oncologo

Luigi Bisanti, Epidemiologo

SINOSSI RACCOMANDAZIONI TOMOSINTESI

Quesito 1. *Dovrebbe la tomosintesi vs. la mammografia digitale essere utilizzata nei programmi di screening organizzato per la diagnosi precoce di cancro della mammella in donne asintomatiche?* **Raccomandazione:**

Per donne asintomatiche con un rischio medio di cancro della mammella, il panel italiano suggerisce di utilizzare la tomosintesi oppure la mammografia digitale nei programmi di screening organizzato per la diagnosi precoce di cancro della mammella (Conditional recommendation for either the intervention or the comparison, low certainty of evidence). **Raccomandazione su condizione sia per intervento che per comparatore.**

Per la giustificazione della raccomandazione e le considerazioni per la sua implementazione (disponibilità di risorse, sottogruppi di popolazione, monitoraggio e ricerca) si veda la sezione Conclusions dell'Evidence-to-Decision Framework.

Quesito 2. *Dovrebbe la tomosintesi in aggiunta a mammografia digitale vs. la sola mammografia digitale essere utilizzata nei programmi di screening organizzato per la diagnosi precoce di cancro della mammella in donne asintomatiche?* **Raccomandazione:** Per donne asintomatiche con un rischio medio di cancro della mammella, il panel italiano adotta la raccomandazione del Gruppo di Sviluppo delle Linee Guida (GDG) ECIBC e suggerisce di non usare la tomosintesi in aggiunta a mammografia digitale nei programmi di screening organizzato per la diagnosi precoce di cancro della mammella (Conditional recommendation against the intervention, very low certainty of evidence). **Raccomandazione su condizione contro l'intervento.**

Quesito 3. *Dovrebbe la tomosintesi vs. la mammografia digitale essere utilizzata nei programmi di screening organizzato per la diagnosi precoce di cancro della mammella in donne asintomatiche con elevata densità mammaria mammografica rilevata in precedenti esami di screening?* **Raccomandazione** Per donne asintomatiche con elevata densità mammografica rilevata in precedenti esami di screening, il panel italiano suggerisce di utilizzare la tomosintesi rispetto alla mammografia digitale nel contesto di programmi di screening organizzato di popolazione. **Raccomandazione su condizione a favore dell'intervento.**

Per la giustificazione della raccomandazione e le considerazioni per la sua implementazione (disponibilità di risorse, sottogruppi di popolazione, monitoraggio e ricerca) si veda la sezione Conclusions dell'Evidence-to-Decision Framework.

Considerazioni per sottogruppi: Laddove le condizioni non permettessero l'implementazione per le donne con densità mammaria BI-RADS categorie C+D, si può considerare un'implementazione prioritaria per donne con densità mammaria BI-RADS categoria D.

Quesito 4. *Dovrebbe uno screening personalizzato con la tomosintesi in aggiunta a mammografia digitale vs. la sola mammografia digitale essere utilizzato nei programmi di screening organizzato per la diagnosi precoce di cancro della mammella in donne con elevata densità mammaria mammografica rilevata per la prima volta con mammografia digitale nell'ambito screening?*

Raccomandazione: Per donne asintomatiche con elevata densità mammografica rilevata per la prima volta con mammografia digitale (DM), il panel italiano adotta la raccomandazione del Gruppo di Sviluppo delle Linee Guida (GDG) ECIBC e suggerisce di non utilizzare uno screening personalizzato con la tomosintesi in aggiunta a mammografia digitale nel contesto di programmi di screening organizzato di popolazione. (Conditional recommendation against the intervention, very low certainty of evidence). **Raccomandazione su condizione contro intervento.**

	Adattata	Adottata
Quesito 1	X	
Quesito 2		X
Quesito 3	X	
Quesito 4		X

Per i due quesiti adottati direttamente dalle linee guida europee, che riguardano l'uso di tomosintesi in aggiunta alla mammografia digitale, non sono stati prodotti EtD arricchiti dei dati di contesto in quanto questa modalità di adozione della tomosintesi non è in questo momento proposta né praticata in Italia.

METODOLOGIA ADOLPMENT RACCOMANDAZIONI TOMOSINTESI

Evidenze di contesto

Per il processo di Adattamento Italiano delle raccomandazioni ECIBC sulla tomosintesi, la PRU Tomosintesi ha utilizzato principalmente le evidenze prodotte nell'ambito del progetto MAITA.

MAITA è un progetto finanziato dal Ministero della Salute. Fra i suoi obiettivi c'è quello di supportare il processo di adozione delle linee guida europee sull'uso della tomosintesi nei programmi di screening del cancro della mammella attraverso l'analisi congiunta dei risultati dei principali trial italiani sull'argomento, e la valutazione di impatto economico e organizzativo dell'introduzione della tomosintesi nel contesto italiano. Nell'ambito del progetto MAITA sono state inoltre utilizzate evidenze ricavate da un aggiornamento della revisione della letteratura effettuato dal GDG ECIBC per la formulazione delle linee guida europee.

Oltre ai dati sintetizzati dal progetto MAITA, il panel ha analizzato il report HTA sull'introduzione della tomosintesi nello screening prodotta dall'Azienda Sanitaria di Trento.

Definizione acronimi utilizzati nel documento

BI-RADS: Breast Imaging Reporting & Data System

BIA: Budget Impact Analysis

CCA: Cost Consequence Analysis

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

ONS: Osservatorio Nazionale Screening

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

PRU: PICO Responsible Unit

SNLG: Sistema Nazionale Linee Guida

INDICE

METODI DI LAVORO PER LE LINEE GUIDA ITALIANE PER LO SCREENING E LA DIAGNOSI DEL CANCRO DELLA MAMMELLA (ADOLOPMENT DELLE LINEE GUIDA EUROPEE).....	11
1. Introduzione e Razionale	11
2. Obiettivo	11
3. Metodologia	12
4. Revisione esterna.....	27
5. Applicabilità.....	27
6. Aggiornamento della LG: tempi e modalità	27
7. Conflitti di interesse editoriale	27
8. Bibliografia	28
9. Regole per il panel.....	33
EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK - QUESITO 1.....	37
Assessment	38
Summary of judgements.....	64
Type of recommendation.....	66
Conclusions	66
Appendice 1 - summary of findings table	70
Bibliografia	72
EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK - QUESITO 3.....	74
Assessment	76
Summary of judgements.....	92
Type of recommendation.....	93
Conclusions	93
Appendice 1 - Summary of findings table ECIBC.....	97
Bibliografia	99
APPENDICE: EVIDENZE PER DONNE IN FASCIA D'ETÀ 45-49 ANNI.....	100
Bibliografia	108
COMMENTI REVISORI ESTERNI.....	111

METODI DI LAVORO PER LE LINEE GUIDA ITALIANE PER LO SCREENING E LA DIAGNOSI DEL CANCRO DELLA MAMMELLA (ADOLOPMENT DELLE LINEE GUIDA EUROPEE)

1. Introduzione e Razionale

Le Linee guida europee sullo screening mammografico (1) esistono da oltre 20 anni e forniscono agli Stati Membri le indicazioni per l'organizzazione dei programmi di screening, come richiesto dalla Raccomandazione del Consiglio dell'Unione europea del 2 dicembre 2003. A partire dal 2016, le raccomandazioni (*European Breast Cancer Guidelines on Screening and Diagnosis* – in seguito Linee Guida Europee) (2) sono sviluppate con il metodo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) e il framework GRADE Evidence to Decision (EtD) (3), lo stesso richiesto dal Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) per l'accettazione di linee guida nel sistema previsto dalla legge 24/2017 ("Legge Gelli").

Quindi, considerata la disponibilità di linee guida di riferimento dal punto di vista istituzionale e comunitario che presentano anche le caratteristiche richieste per l'inclusione nel sistema italiano, e la contestuale assenza di documenti analoghi sviluppati a livello nazionale, si è ritenuto utile attivare un processo di adozione e adattamento attraverso una procedura di adolopment (4), così come raccomandato dal Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC) (5).

Nei precedenti capitoli, il panel per l'adozione e adattamento delle linee guida sullo screening mammografico, sulla base delle evidenze elaborate per le linee guida europee, suggerisce che la mammografia sia offerta alle donne a partire dai 45 anni fino ai 74 anni di età. La raccomandazione è forte per le donne tra i 50 ed i 69 anni mentre nelle due fasce estreme (45-49, 70-74) è una raccomandazione 'con riserva', cioè il panel ha concluso che gli effetti desiderabili del fare una mammografia in queste fasce di età superano probabilmente gli effetti indesiderabili, ma esiste ancora un margine di incertezza.

2. Obiettivo

Il progetto si pone l'obiettivo finale di migliorare la qualità dello screening mammografico organizzato in Italia favorendo l'erogazione di attività clinica in accordo alle migliori evidenze. Per ottenere questo risultato è necessario favorire l'adozione e l'implementazione delle raccomandazioni delle linee guida nei programmi di screening italiani, sia a livello di politiche regionali sia a livello di prassi nelle realtà locali, attraverso la diffusione istituzionale di raccomandazioni adattate o adottate

dalle Linee Guida Europee, o sviluppate de-novo con la stessa metodologia, in coerenza con l'assetto metodologico e istituzionale di SNLG.

Utilizzatori target:

- Ministero della Salute
- Regioni
- Conferenza Stato-Regioni
- Coordinamento interregionale di prevenzione
- Aziende Sanitarie e Ospedaliere Universitarie
- Associazioni di cittadini e pazienti.

3. Metodologia

3.1 La governance del processo

Il promotore dell'iniziativa è l'Osservatorio Nazionale Screening (ONS), la società scientifica referente è il Gruppo Italiano Screening Mammografico (GISMa). Il processo di adolopment si avvale di un Comitato Tecnico Scientifico (CTS) composto dalle seguenti società scientifiche:

- AIE Associazione Italiana di Epidemiologia
- AIFM Associazione Italiana di Fisica Medica
- AIMN Associazione Italiana di Medicina Nucleare
- AIOM Associazione Italiana di Oncologia Medica
- AIRO Associazione Italiana di Radioterapia e Oncologia Clinica
- FASTeR Federazione delle Associazioni Scientifiche dei Tecnici di Radiologia
- SIAPEC-IAP Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica (Divisione italiana della International Academy of Pathology)
- SICi Società Italiana di Citologia
- 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

La composizione del CTS include tutte le società scientifiche accreditate dal Ministero, la cui area è interessata dalle raccomandazioni delle Linee Guida Europee, e che hanno aderito all'invito trasmesso ai rispettivi presidenti dall'ONS.

Ciascuna società scientifica ha nominato un proprio rappresentante nel CTS. Il CTS, in linea con quanto richiesto da SNLG, ha contribuito alla definizione dell'ambito di interesse (*scope*) delle linee guida italiane e in funzione di questo ha nominato i membri del Panel, di cui supervisionerà le attività.

Il Panel è il gruppo consultivo indipendente, multidisciplinare e multiprofessionale, composto da esperti di contenuto e membri laici, che ha lo scopo principale di sviluppare le raccomandazioni della linea guida finale. Le regole di lavoro del panel sono riportate in dettaglio in un documento specifico.

Il CTS e il Panel si avvalgono del supporto di un gruppo di coordinamento ed indirizzo, composto da rappresentanti dell'ONS, del GISMa ed esperti coinvolti nello sviluppo delle Linee Guida Europee, che ha la finalità di coordinare ed organizzare le sessioni di lavoro, così come di contribuire alla redazione dei documenti finali, dei verbali e delle varie rendicontazioni. È cura del CTS, supportato dal gruppo di coordinamento e indirizzo, definire le regole a cui il Panel deve attenersi nel percorso di adolopment monitorandone l'aderenza.

3.2 Ambito di interesse delle linee guida (scope)

Le Linee Guida Europee, cioè le linee guida di partenza per il processo di adolopment, sono composte da 74 domande cliniche per un numero simile di raccomandazioni che coprono le seguenti aree/processi del percorso di diagnosi precoce del cancro della mammella:

- Modalità organizzative dei programmi di screening
- Test di primo livello (es. tipo di esame, frequenza, fascia di età)
- Test di secondo livello
- Diagnosi
- Stadiazione preoperatoria
- Modalità di informazione/invito ai programmi di screening e comunicazione dei risultati
- Formazione degli operatori

Dal punto di vista della prospettiva, le Linee Guida Europee adottano sia quella individuale sia quella di popolazione. Le popolazioni di interesse sono rappresentate dalle donne eleggibili per lo screening mammografico e le donne sottoposte ad approfondimento diagnostico, sia per sintomi e/o

segni, per invio dopo una valutazione del rischio o per richiamo da primo livello di screening. Sono esclusi gli individui di sesso maschile, le ricorrenze loco-regionali dopo diagnosi di cancro, il cancro metastatico, il percorso delle donne ad alto rischio, la prevenzione primaria se non come intervento all'interno di un programma di screening. Le linee guida includono sia il contesto pubblico, sia il contesto privato.

Il CTS si è confrontato rispetto all'ambito di interesse (*scope*) delle linee guida candidate all'adoption per valutare se mantenere lo stesso interesse per le linee guida nazionali oppure evidenziare eventuali aree carenti o, al contrario, non prioritarie.

Le conclusioni rispetto all'ambito di interesse delle linee guida italiane sono:

- si conferma la priorità per tutti i processi correlati alla diagnosi e allo screening del tumore della mammella.

Nei paragrafi successivi saranno presentate le modalità per l'inclusione delle raccomandazioni su screening e diagnosi.

3.3 Tempi e organizzazione del lavoro

Tutti i PICO delle Linee Guida Europee verranno considerati per l'adozione o adattamento (v. paragrafo 6). Il CTS ha condiviso l'idea di affrontare inizialmente l'argomento fasce d'età ed intervalli e successivamente la personalizzazione dello screening. A seguire verranno valutate le raccomandazioni relative al secondo livello, valutazione e stadiazione preoperatoria e aspetti organizzativi, comunicazione e formazione.

La formulazione di PICO ex novo sugli argomenti non trattati dalle linee guida europee potrà procedere parallelamente, ma la revisione della letteratura e il percorso di formulazione delle raccomandazioni sarà successivo all'adoption. Il CTS valuterà la proposta di uno o più PICO inerenti al percorso di diagnosi precoce delle neoplasie della mammella per le donne portatrici di protesi (estetica o ricostruttiva) dopo avere valutato i contenuti delle linee di indirizzo prodotte dal progetto FOCUS ON di Senonetwork.

3.4 Temi che ricadono nell'ambito di interesse (scope) delle Linee Guida Europee

Adozione o adattamento delle raccomandazioni

Le raccomandazioni delle *Linee Guida Europee* possono essere “adottate” oppure “adattate”:

- adozione: la direzione e la forza della raccomandazione non sono modificate. Nel caso di raccomandazioni “a condizione” (*conditional recommendations*), in cui le condizioni per preferire un'opzione siano di carattere contestuale (disponibilità di risorse, costo efficacia,

impatto organizzativo) il panel ed il CTS possono declinare quali siano le attuali condizioni del contesto italiano; modifiche sostanziali nel contesto potrebbero portare ad un adattamento della raccomandazione (v. punto successivo)

- adattamento: sono modificate la direzione e/o la forza della raccomandazione.

Il CTS ritiene che le raccomandazioni coerenti sia con la legislazione italiana sia con le pratiche correnti, per cui è quindi improbabile che ci siano discrepanze nei giudizi di fattibilità e accettabilità, abbiano come esito finale l'adozione. Per questo motivo, il CTS sottopone al Panel i diversi PICO accompagnati da una valutazione preliminare non vincolante degli stessi secondo i criteri di coerenza sopra citati e dando una delle due possibili indicazioni: adozione oppure adattamento.

Ruolo e funzioni del PICO Responsible Unit (PRU)

Il PICO responsible unit (unità responsabile di un PICO – PRU) è un gruppo di panelisti che include un metodologo panelista, un membro laico del panel e altri 2/3 panelisti con profilo clinico inerente ai PICO in oggetto o che abbiamo partecipato allo sviluppo dei PICO delle Linee Guida Europee. Possono inoltre partecipare anche i presidenti (chair) o i vicepresidenti (vice chair). I membri di un PRU possono essere candidati dal gruppo di coordinamento o candidarsi spontaneamente.

L'attività del PRU si concretizza nella compilazione dell'EtD per la raccomandazione italiana (finestra “adoption” in GRADEPro inclusi i giudizi sui criteri) che viene inviato al panel per il pre-voto (almeno due settimane prima della plenaria) e nella presentazione del rationale e sintesi delle valutazioni durante la plenaria stessa.

Metodi per giungere alla formulazione della nuova raccomandazione: adattamento

In questo caso, il CTS sottopone al Panel uno o più PICO con l'indicazione di ripercorrere l'EtD in funzione di un adattamento al contesto italiano.

1. I membri del PRU prendono visione degli EtD delle raccomandazioni europee riportate nel sito ECIBC e chiedono tutti i chiarimenti che ritengono necessari in teleconferenza con i membri dell'ECIBC che hanno contribuito alla stesura delle raccomandazioni europee, che fanno anche parte del panel italiano, e che hanno partecipato alla loro stesura, indipendentemente che siano essi stessi membri del PRU o meno.
2. Uno o più membri del PRU effettuano una ricognizione preliminare delle evidenze supplementari e le presentano durante una seconda teleconferenza del PRU, durante la quale il gruppo le valuta e si esprime seguendo il diagramma di flusso 1 per le evidenze recenti relative a effetti desiderabili e indesiderabili (desirable e undesirable effects) e il diagramma

di flusso 2 per le evidenze sugli elementi di contesto (costi, costo-efficacia, accettabilità, fattibilità, valori e preferenze)

3. Sulla base delle decisioni prese nel passaggio numero 2 il PRU procede alla stesura dell'EtD italiano per il pre-voto italiano e formula un nuovo giudizio sui criteri per i PICO che non hanno richiesto un passaggio con il CTS secondo quanto previsto nelle flow-chart. Questa fase può svolgersi interamente in autonomia se non sussistono temi particolari che richiedano un ulteriore confronto del PRU in teleconferenza.
4. Il PRU invia al panel almeno due settimane prima del meeting virtuale la bozza dell'EtD per l'effettuazione di un pre-voto del giudizio sui criteri tramite la funzione Panel Voice del software GradePro.
5. Un membro del PRU introduce rationale e sintesi delle valutazioni all'inizio del meeting del panel.
6. Il panel, guidato dai presidenti, procede nella formulazione della raccomandazione secondo le procedure standard indicate dal metodo GRADE (3).

Come indicato nei diagrammi di flusso riportati in coda al documento, due casi richiedono un confronto con il CTS prima della prosecuzione della stesura dell'EtD italiano:

- Evidenze su effetti desiderabili e indesiderabili provenienti da studi recenti che possono modificare in modo significativo il giudizio del panel italiano: in questo caso, il CTS valuterà se richiedere una revisione sistematica completa di aggiornamento e valutazione delle evidenze, raccordandosi in questo senso con l'aggiornamento della raccomandazione europea organizzato dal JRC.
- Evidenze di contesto che possono modificare in modo significativo una raccomandazione in adozione: in questo caso, il CTS valuta la mozione del PRU rispetto alla propria valutazione di adozione e può modificare o meno il mandato al PRU verso l'adattamento.

Questi casi possono richiedere un posticipo della discussione del PICO in oggetto rispetto a quanto calendarizzato.

Il PRU può inoltre proporre al panel una riformulazione del PICO qualora non venga più considerato utile o pertinente alle necessità di decisioni cliniche. La riformulazione del PICO obbliga a una nuova revisione sistematica e dunque deve essere sottoposta al processo di prioritizzazione. Un PICO può essere riformulato quando, ad esempio, cambia leggermente la popolazione (es. una

raccomandazione fatta per le sole micro-calcificazioni può essere estesa a micro e micro più lesione o viceversa), oppure l'intervento o il comparatore sono leggermente ridefiniti (es. tomo con o senza 2D sintetica può diventare tomo con 2D sintetica) perché la letteratura ha portato a definire il contesto e il razionale del PICO in modo leggermente differente.

Metodi per giungere alla formulazione della nuova raccomandazione: adozione

In questo caso, il CTS sottopone al Panel uno o più PICO con l'indicazione di adottare la raccomandazione delle *Linee Guida Europee*.

1. Si costituisce un PRU che può essere di numerosità inferiore a quello previsto per le raccomandazioni in adattamento
2. Il PRU acquisisce il materiale caricato su GRADEPro durante il processo di sviluppo delle Linee Guida Europee e prepara una bozza della raccomandazione e delle considerazioni (implementazione, monitoraggio, sottogruppi, ricerca) in italiano.

Non viene richiesto un voto espresso su GRADEPro. Durante questa fase di pre-analisi delle raccomandazioni, i membri del panel possono segnalare la necessità di adattare la raccomandazione e la richiesta viene trasmessa al CTS. Se il CTS accetta la mozione, la discussione del PICO viene rimandata ad una seduta successiva e viene nominato un PRU completo.

3.5 Aggiornamento della ricerca bibliografica e integrazione delle evidenze

Per la ricerca bibliografica, ci si è basati sulla revisione condotta dal gruppo ECIBC, che è stata aggiornata dai ricercatori del progetto MAITA e arricchita con i risultati prodotti dall'analisi pooled dei trial italiani inclusi nello studio MAITA. Dato che questi ultimi non erano ancora stati pubblicati al momento della valutazione del PICO, i componenti della PRU hanno ricevuto tutto il materiale dai ricercatori coinvolti in MAITA, incluse le tre pubblicazioni già esistenti sui due trial con maggiore numerosità campionaria (REtomo, Proteus) (6-8), i dati aggregati e i metodi utilizzati per tutte le analisi pooled, in modo da poter effettuare una peer-review autonoma del lavoro prima di considerarli per l'inclusione nelle evidenze da portare al panel. I dati presentati alla PRU sono ora stati pubblicati su rivista peer-review. (9) Su segnalazione del panel e sulla base dell'aggiornamento della revisione della letteratura condotta da ECIBC, aggiornamento effettuato nell'ambito del progetto MAITA (ricerca ECIBC di Gennaio 2020 aggiornata a Luglio 2022), sono quindi stati individuati sei studi da aggiungere a quelli considerati dall'ECIBC per i 2 quesiti passati in adattamento: cinque riguardano gli effetti desiderati e indesiderati per il quesito sulla popolazione generale (10-14) e due gli effetti desiderati e indesiderati per il quesito sulle donne con seno denso.

(14-15) Un lavoro è stato utilizzato per entrambi i PICO. Un altro lavoro pertinente è stato trovato per l'accettabilità. (16) Invece, i lavori trovati nell'aggiornamento della revisione sulla valutazione costo-efficacia, così come quelli già inclusi nella revisione dell'ECIBC, sono stati ritenuti non applicabili dato che gli assunti del modello non sono stati confermati dai dati empirici sui cancri intervallo e sulla detection rate ai round successivi.

Per la sintesi dei risultati dell'aggiornamento della revisione e degli studi MAITA si è adottata la seguente strategia: qualora i risultati confermassero quelli riportati dalla revisione effettuata per l'ECIBC, si è deciso di riportarli come evidenze aggiuntive, senza includerli nella metanalisi. In caso contrario si sarebbe proceduto a effettuare nuovamente la metanalisi includendo i nuovi studi e i trial inclusi in MAITA, questa situazione non si è mai verificata.

3.6 Analisi impatto organizzativo: metodi

Per la valutazione di impatto organizzativo, progetto MAITA, sono state utilizzate diverse strategie di ricerca e sintesi delle informazioni, al fine di valorizzare ed integrare le evidenze presenti in letteratura e le esperienze sul campo dei centri reclutatori dei trial sulla tomosintesi mammaria digitale (DBT) e delle sperimentazioni in corso in Italia.

3.6.1 Intervista strutturata sull'impatto organizzativo ed etico/sociale:

Al fine di raccogliere in maniera sistematica informazioni su aspetti organizzativi emerse dai vari centri partecipanti ai trial sulla DBT, è stato costruito un questionario ad hoc ed è stato sottoposto ai referenti dei centri partecipanti ai trial DBT dopo il termine del reclutamento. Il questionario indaga i problemi organizzativi identificati dalle linee guida Europee. Sono state inoltre aggiunte alcune tematiche specifiche segnalate dai centri partecipanti al progetto durante le riunioni periodiche.

Le tematiche incluse nella versione finale, suddivise in Analisi di impatto organizzativo e impatto etico/sociale, sono:

- a. Controlli di qualità fisica sanitaria – assorbimento risorse e impatto organizzativo su fisica sanitaria;
- b. Impatto su RIS-PACS e Information Technology - riorganizzazione e acquisizione nuovi spazi;
- c. Disponibilità di mammografi con possibilità di acquisizione DBT sul totale di quelli impiegati per lo screening mammografico;
- d. Impatto sui tempi di acquisizione dell'immagine;
- e. Impatto di tempi di lettura e risorse tempo radiologo;

- f. Impatto organizzativo dell'implementazione differenziale della DBT per sottogruppi (ipotesi su 3 scenari: per età <50 DBT e ≥ 50 DM, per densità $\geq D$ DBT e per densità ABC DM, per densità CD DBT e per densità AB DM);
- g. Impatto etico/sociale sull'adesione allo screening e possibili differenze per stato socio-economico.

3.6.2 Indagine su conoscenze e accettabilità della DBT nelle donne:

Per valutare le conoscenze e l'accettabilità da parte delle donne dello screening mammografico e della DBT è stato creato un questionario *ad hoc* che è stato sottoposto alle donne che si presentavano a ISPRO, Firenze, per effettuare la prima mammografia di screening (45 anni).

L'obiettivo principale del questionario era di indagare la conoscenza della DBT tra le donne aderenti allo screening. L'obiettivo secondario era l'analisi delle abitudini delle donne riguardo la mammografia.

Il questionario è stato articolato in tre sezioni. La prima sezione è finalizzata a raccogliere dati sulle abitudini delle utenti sulla mammografia (se si sono sottoposte in precedenza ad una mammografia, dove e per quale motivo). La seconda sezione è finalizzata a valutare la conoscenza della DBT e della densità mammaria in relazione allo screening mammografico da parte delle utenti e le fonti di informazioni utilizzate per informarsi su questo tema. L'ultima parte è finalizzata alla raccolta delle informazioni anagrafiche e socio-demografiche.

3.6.3 Rilevazione dei tempi acquisizione e tempi di lettura:

I tempi di acquisizione della DBT sono stati raccolti sia come solo tempo tecnico di acquisizione dell'immagine, sia come tempo di esecuzione dell'intero esame, dall'ingresso all'uscita della donna, al netto dei tempi legati al contesto sperimentale (es. acquisizione consenso informato).

Il dato è stato richiesto agli esperti dei centri partecipanti come punto dell'intervista strutturata sull'impatto organizzativo ed è stato misurato tramite analisi qualitativa da parte dei tecnici di radiologia, misurato tramite i sistemi RIS-PACS, dove possibile, o rilevato dal dato riportato in scheda tecnica dell'esame.

I tempi di lettura delle immagini acquisite tramite DBT sono stati raccolti secondo due definizioni differenti: il tempo effettivo di singola lettura, rilevato dalle postazioni di refertazione, e il tempo radiologo necessario ad effettuare le letture, che comprende la formazione, i tempi di discussione per il consenso e i tempi di riposo.

In alcuni dei centri partecipanti il dato è stato misurato direttamente dai radiologi in ambito sperimentale durante i trial. Il dato è stato inoltre richiesto agli esperti dei centri partecipanti come punto dell'intervista strutturata impatto organizzativo. È stata poi effettuata una revisione sistematica

rapida (rapid systematic review) della letteratura utilizzando come riferimento per la ricerca le revisioni sistematiche effettuate per le linee guida europee.

I dati raccolti sono stati riportati e sintetizzati in forma narrativa ed utilizzati per informare l'analisi economica, come parametro della Budget Impact Analysis.

3.6.4 Controlli di qualità fisica sanitaria e rilevazione della dose:

Gli aspetti organizzativi rilevanti legati ai controlli di fisica sanitaria e relativo assorbimento di risorse sono stati indagati consultando gli esperti dei centri partecipanti attraverso un punto specifico all'interno dell'Intervista strutturata su impatto organizzativo ed etico/sociale.

La misurazione diretta della dose erogata per proiezione è stata rilevata nel centro di Reggio Emilia utilizzando il dato registrato dalla macchina.

3.6.5 Rilevazione dotazione tecnologie per DM e DBT:

Per la rilevazione della disponibilità di mammografi digitali e di mammografi per cui sia possibile l'aggiornamento per utilizzo come DBT è stata utilizzato un report del Ministero della Salute del 2017 sui dati raccolti dal sistema informativo NSIS (17) e la rilevazione Eurostat 2021. (18) Sebbene il dato Eurostat sia più aggiornato, si riferisce complessivamente alla dotazione di mammografi e non permette una distinzione per quelli con possibilità di utilizzo come DBT. Tale dato viene invece stimato dall'"età" dei mammografi riportata nel report del Ministero della Salute 2017, stimando come potenzialmente aggiornabili a DBT senza necessità di sostituzione della macchina tutti quelli con meno di 10 anni dal primo collaudo.

Per poter avere un dato di confronto più aggiornato e con maggiore dettaglio sono stati inoltre consultati i referenti dei centri partecipanti attraverso un punto specifico all'interno dell'Intervista strutturata su impatto organizzativo ed etico/sociale.

3.6.6 HTA dell'Azienda Sanitaria di Trento

Per la valutazione dell'accettabilità da parte delle donne, dell'impatto del recall rate e detection rate nei round successivi si è incluso come documento di supporto il report HTA di Trento (19) In particolare sono state osservate le serie storiche di partecipazione allo screening, di recall rate e di detection rate, confrontando il periodo precedente all'introduzione della DBT e quello successivo.

3.7 Analisi economica

Dopo la valutazione complessiva della revisione della letteratura su effetti desiderati e indesiderati, vista l'incertezza che si ha sul miglioramento degli esiti a lungo termine ottenibile con la DBT rispetto a DM, si è ritenuto opportuno utilizzare come strumenti di valutazione di impatto economico la

Budget Impact Analysis (BIA) e la *Cost Consequence Analysis (CCA)*, non sviluppando invece una *Cost Effectiveness Analysis*.

3.7.1 Scelta degli scenari:

Per la costruzione della BIA sono stati definiti gli scenari di implementazione più plausibili sulla base delle raccomandazioni delle Linee Guida Europee e dei risultati di MAITA. Si è scelto di valutare l'introduzione della DBT nei programmi di screening per tutte le donne, per età e per densità. Nello specifico gli scenari valutati sono:

- DBT per tutte le donne;
- DBT per donne 45-49, DM per donne >50 anni;
- DBT per donne con seno denso C+D, DM per donne con densità A+B;
- DBT solo per donne con seno denso D, DM per donne con densità A+B+C.

Per tutti gli scenari è stato considerato l'intervallo biennale anche nelle donne 45-49, in linea con quanto raccomandato dalle linee guida Europee.

3.7.2 Fonti dei costi:

Per la quantificazione dei costi relativi alle varie fasi dello screening mammografico, ed in particolare per i costi relativi a esami primo livello, esami secondo livello e biopsie, sono stati utilizzati i costi calcolati dalla indagine svolta nel 2011 da Paola Mantellini e Giuseppe Lippi e pubblicata sul sito dell'Osservatorio Nazionale Screening (ONS).⁽²⁰⁾ Le stime utilizzate per lo screening con DM sono 32,4€ per ciascun primo livello, 83,88€ per ciascun secondo livello e 583,21€ per ciascuna Vacuum Assisted Biopsy (VAB), il cui numero è stato stimato sul totale dei secondi livelli in base ai dati raccolti nel centro di Torino (6,37%).

Per i costi relativi ai trattamenti sono state utilizzate le stime dello studio italiano EPICOST pubblicato da Francisci e collaboratori nel 2020. (21) Il costo medio per intervento è stato calcolato tenendo conto della distribuzione per stadio dei tumori rilevati nel trial RETOMO (6-7) ed è stata fatta una stima del costo di trattamento dei Carcinomi in situ sottraendo ai costi di trattamento dello Stadio I i costi legati alla Chemioterapia. Il costo della chemioterapia sottratto non è il costo di un trattamento chemioterapico per una paziente con tumore in stadio I ma il costo medio assorbito dalla chemioterapia in un gruppo di pazienti con tumori in stadio I. Questo costo medio tiene conto del fatto che non tutte le pazienti ricevono chemioterapia. (Tabella 1)

Tabella 1 – Stima dei costi per trattamento per Budget Impact Analysis

Costi trattamento da Francisci et al 2020 (21) per carcinomi invasivi e stima costi trattamento carcinomi in situ		
Stadio	% in RETOMO	Costo
DCIS	15	5523,49€*
Stadio I	57	5966€
Stadio II	25	7853€
Stadio III	3	10143€
	Costo medio per trattamento (media pesata)	
		6496,68€
*costo di trattamento dei Carcinomi in situ sottraendo ai costi di trattamento dello Stadio I i costi legati alla Chemioterapia.		

3.7.3 Parametri considerati per la BIA:

Per la scelta dei parametri da utilizzare nella BIA si è tenuto conto del fatto che tasso di richiamo e detection rate variano tra primo e secondo round e sono età specifici (fasce 45 anni, 46-49 anni, 50-74 anni). (Tabella 2)

Per costruire la BIA è stato considerato un orizzonte temporale di due round. Per stimare la diminuzione di detection e recall rate al round 2 con DBT sono stati utilizzati i dati del progetto MAITA anche se osservati con DM al secondo round. (6-9)

La modellizzazione della detection rate DM e DBT nelle donne di 45 anni per densità e del tasso di biopsie con DM nelle 45enni per densità è stata effettuata utilizzando come base i tassi di Firenze a cui sono stati applicati gli Odds Ratios osservati nelle donne con densità C+D vs A+B e D vs A+B+C tra le reclutate a Reggio Emilia. Per la Detection Rate della DM nelle donne di 45 anni si è scelto di prendere il dato dalla pubblicazione Puliti et al 2018 per rappresentatività e numerosità della coorte. (22)

Tabella 2 - Parametri utilizzati per Budget Impact Analysis e relative fonti.

Parametro	Fonte	Scenario Tutte le donne			Scenario DBT per densità C+D	Scenario DBT per densità D
		Totale	Reggio Emilia	Torino	Totale	Totale
Popolazione Femminile Italia al 01/01/2022 per età (45-74aa)	DemoISTAT	12.872.071	12.872.071	12.872.071	12.872.071	12.872.071
Adesione	Report ONS	0,6°	0,6°	0,6°	0,6	0,6
Mammografia						
positività DM 45	MAITA	0,1138°	0,1138°	0,1138°	0,0480	0,0689
positività DM 46-49	MAITA	0,0583	0,0404	0,0564	0,0262	0,0382
positività DM 50-74	MAITA	0,0472	0,0375	0,0499	0,0313	0,0372
biopsie DM 45	MAITA	0,0073°	0,0073°	0,0073°	0,0032	0,0030
biopsie DM 46-49	MAITA	0,0053	0,0061	0,0036	0,0035	0,0052
biopsie DM 50-74	MAITA	0,0068	0,0094	0,0062	0,0078	0,0087
detection DM 45	Puliti 2018 (22)	0,0040^°	0,0040	0,0040	0,0020	0,0020
detection DM 46-49	MAITA	0,0030	0,0024	0,0036	0,0026	0,0024
detection DM 50-74	MAITA	0,0058	0,0058	0,0061	0,0044	0,0051
Tomosintesi						
<i>Primo round</i>						
positività DBT 45	MAITA	0,1756°	0,1756°	0,1756°	0,0338	0,0658
positività DBT 46-49	MAITA	0,0700	0,0396	0,0669	0,0470	0,0412
positività DBT 50-74	MAITA	0,0549	0,0375	0,0627	0,0438	0,0399
biopsie DBT 45	MAITA	0,0106°	0,0106°	0,0106°	0,0034	0,0132
biopsie DBT 46-49	MAITA	0,0080	0,0093	0,0057	0,0115	0,0137
biopsie DBT 50-74	MAITA	0,0103	0,0135	0,0093	0,0147	0,0200
detection DBT 45	MAITA	0,0056°	0,0056°	0,0056°	0,0060	0,0065
detection DBT 46-49	MAITA	0,0044	0,0042	0,0043	0,0056	0,0061
detection DBT 50-74	MAITA	0,0090	0,0096	0,0091	0,0108	0,0120
<i>Secondo round</i>						
positività DBT 45	MAITA	0,1756°	0,1756°	0,1756°	0,0344	0,0411
positività DBT 46-49	MAITA	0,0405	0,0339	0,0494	0,0367	0,0364
positività DBT 50-74	MAITA	0,0400	0,0380	0,0408	0,0446	0,0636

biopsie DBT 45	MAITA	0,0106°	0,0106°	0,0106°	0,0034	0,0034
biopsie DBT 46-49	MAITA	0,0031°	0,0031	0,0031	0,0054	0,0079
biopsie DBT 50-74	MAITA	0,008°	0,0080	0,0080	0,0051	0,0085
detection DBT 45	MAITA	0,0056°	0,0056°	0,0056°	0,0060	0,0071
detection DBT 46-49	MAITA	0,0026	0,0019	0,0036	0,0027	0,0032
detection DBT 50-74	MAITA	0,0049	0,0066	0,0042	0,0038	0,0042
Proporzione densità per età						
Proporzione C+D 45-49	MAITA				67,47%	
Proporzione C+D 50-69	MAITA				39,94%	
Proporzione D 45-49	MAITA					18,18%
Proporzione D 50-69	MAITA					6,06%

°Dato invariato tra modelli secondo dati disponibili dati

*Valore modellizzato dai dati MAITA disponibili.

^Da Puliti 2018 (22)

Nella stima dei costi unitari differenziali dell'esame di primo livello sono stati considerati i tempi di lettura e di acquisizione ed il fatto che il secondo livello dopo DBT non fa ingrandimento o DBT aggiuntiva; gli altri costi sono stati considerati invariati. (Tabelle 3, 4)

Tabella 3 - Stima dei costi I livello DBT per Budget Impact Analysis

Stima costo I livello DBT sulla base di differenziale tempi acquisizione e lettura		
	Costo	Fonte
Costo I livello DM	32,40 €	ONS 2011 (20)
Costo radiologo per DM (al minuto)	1,10 €	ONS 2011 (20)
Media pesata minuti lettura e refertazione mammografia digitale	2,67	ONS 2011 (20)
Differenziale tempo di lettura DBT Vs DM	1,7	MAITA Reggio Emilia
Differenziale costo radiologo per doppia lettura DBT rispetto a DM	4,11 €	$[(1,1*2,67*1,7)-(1,1*2,67)]*2$
Costo TSRM per DM (al minuto)	0,43 €	ONS 2011 (20)
Media minuti esecuzione mammografia di I livello scr organizzato	18,15	ONS 2011 (20)
Differenziale tempo acquisizione DBT Vs DM	1,42	MAITA San Donato
Differenziale costo TSRM per esecuzione DBT rispetto a DM	3,25 €	$(0,43*18,15*1,42)-(0,43*18,15)$
Costo stimato I livello DBT	39,76 €	$(32,40€ + 4,11€ + 3,25€)$

Tabella 4 - Stima dei costi I livello DBT per Budget Impact Analysis

Costi unitari	DM	DBT	Differenziale
I livello [^]	32,40 €	39,76 €	23%
II livello [°]	83,88 €	83,88 €	
Costo VAB*	583,21 €	583,21 €	
Costo medio trattamento	6.496,68 €	6496,68 €	
[^] Dettaglio stima costo I livello DBT in box dedicato [°] II livello invariato perché a fronte di aumento del tasso di biopsie in DBT rispetto a DM (0,22 Vs 0,17) m in DBT II livello viene sottratto il costo di imaging (ingrandimento DM o DBT) non necessario *VAB stimate nel 6,37% dei secondi livelli in accordo con dato MAITA			

Sono state effettuate alcune analisi di sensibilità utilizzando solo i dati di Reggio Emilia o solo i dati di Torino sullo scenario generale (implementazione DBT a tutte le donne) per variare recall rate e detection rate in primo e secondo round. (6-9) Non è stata effettuata analisi di sensibilità per gli scenari tailored per densità o età.

3.7.4 Modelli per la cost-consequence:

Un primo modello ha calcolato il costo per cancro intervallo evitato; sebbene la diminuzione dei tumori intervallo non sia risultata significativa, è stato utilizzato il valore puntuale della riduzione osservata sui dati pooled di Reggio Emilia e di Torino nel progetto MAITA, overall o solo in età <50. (6-8) Il differenziale di costi è quello stimato dalla BIA.

Un secondo modello ha calcolato il costo per “lesione anticipata” cioè per lesioni in più trovate al baseline dalla DBT sotto i due scenari (DBT per tutte e DBT solo 45-49).

Gli scenari da valutare per queste analisi sono:

- DBT per tutte le donne;
- DBT per 45-49 da DM per età ≥ 50 .

È stata effettuata un’analisi di sensibilità considerando non tutte le lesioni trovate in più come “anticipate” ma solo quelle che non sono state rilevate nell’incidenza cumulativa successiva. Sono stati quindi valutati sono due scenari estremi: il primo in cui si ipotizza che nessuna lesione trovata dalla DBT e non trovata dalla DM sia sovradiagnosticata; il secondo in cui si considerano sovradiagnosticate tutte le lesioni che non siano compensate dal calo di cancri intervallo e cancri screen detected al round successivo. Lo scenario reale è plausibilmente intermedio ai due.

3.8 Formato previsto delle linee guida finali

Le linee guida saranno disponibili attraverso la pagina di consultazione delle linee guida di SNLG e sul sito dell’Osservatorio Nazionale Screening. Inoltre, le società scientifiche facenti parte del CTS dovranno segnalarle sui loro siti.

3.9 Modalità di comunicazione ad interim e finale

Una volta completato un gruppo di raccomandazioni che costituisca un corpus sensato e di senso compiuto di raccomandazioni, questo viene inviato a SNLG per la valutazione e l’approvazione. I metodi e i risultati delle raccomandazioni saranno anche resi disponibili sotto forma di pubblicazione scientifica nazionale o internazionale.

3.10 Prospettive per lo sviluppo di un “percorso donna”

Un limite dell’approccio delle linee guida “per PICO” è la frammentarietà delle raccomandazioni, che appaiono come indicazioni scollegate e non permettono di delineare un percorso che la donna e i professionisti possano seguire. Il CTS ha discusso della possibilità di ampliare l’ambito di attività del panel al di là dell’adoption dell’ECIBC fino ad arrivare alla proposta di un PDTA nazionale per la prevenzione e la diagnosi del tumore della mammella nelle donne a medio rischio. L’obiettivo sarebbe fornire alla donna e ai portatori di interesse raccomandazioni basate sulla migliore evidenza disponibile, su quali interventi diagnostici o di prevenzione possono essere adottati con l’obiettivo di prevenire o diagnosticare precocemente il tumore della mammella in base alla propria fascia di età. Questa progettualità è stata ritenuta di interesse e sarà ridiscussa ed eventualmente oggetto di un aggiornamento di questo documento metodologico al termine del percorso di adoption delle Linee Guida Europee.

4. Revisione esterna

Il documento che include gli EtD approvati e revisionati dal Panel è stato inviato ad esperti esterni per una revisione del contenuto e dell'interpretazione delle prove a supporto delle raccomandazioni. Sono stati identificati due revisori le cui competenze coprono gli ambiti principali di interesse delle raccomandazioni sottoposte a revisione: un revisore con profilo diagnostico-clinico (radiologo) e un epidemiologo esperto di sanità pubblica. I membri del panel estensori della versione finale degli EtD hanno prodotto un riscontro punto per punto delle osservazioni dei revisori, che hanno dato luogo a modifiche del testo quando ritenute opportune dal Panel. Tutti gli esperti hanno dichiarato il loro conflitto di interessi.

5. Applicabilità

Le raccomandazioni di questa LG sono state elaborate e formulate per rendere direttamente applicabili alla popolazione italiana le evidenze scientifiche sulla diagnosi precoce del cancro della mammella. Il Panel segnala la presenza di fattori potenzialmente ostacolanti quali la persistenza di percorsi di tipo opportunistico e spontaneo per sottoutilizzo dei percorsi organizzati per scarsa conoscenza o problematiche organizzative. Questa LG si propone come primo documento condiviso da tutte le società scientifiche coinvolte nel percorso verso una maggiore standardizzazione e appropriatezza del percorso di diagnosi precoce in Italia.

6. Aggiornamento della LG: tempi e modalità

In considerazione della continua evoluzione delle conoscenze medico scientifiche e della conseguente disponibilità della letteratura d'interesse, l'aggiornamento del documento è previsto in concordanza con l'aggiornamento delle linee guida europee, descritto nel documento ECIBC Guidelines updating strategy workflow (<https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/ecibc/methodologies/guidelines-updating>).

7. Conflitti di interesse editoriale

I membri del panel hanno sottoscritto una dichiarazione su eventuali conflitti di interesse. I membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- Quando fanno parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione.
- Quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da aziende titolari dell'intervento che si sta prendendo in esame.

8. Bibliografia

- 1) N. Perry, M. Broeders, C. de Wolf, S. Törnberg, R. Holland, L. von Karsa, 2006. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth Edition. European Breast Cancer Network (EBCN), Lyon.
- 2) European Commission Initiative on Breast Cancer. Recommendations for the European Breast Cancer Guidelines, <https://ecibc.jrc.ec.europa.eu/recommendations>; 2019
- 3) Alonso-Coello P et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ* 2016 a; 353: i2016; doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i2016a>
- 4) Schünemann HJ et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADEADOLPMENT. *J Clin Epidemiol.* 2017 Jan;81: 101-110. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.09.009. Epub 2016 Oct.
- 5) Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure. Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf
- 6) Pattacini P, Nitrosi A, Giorgi Rossi P, Iotti V, Ginocchi V, Ravaioli S, Vacondio R, Braglia L, Cavuto S, Campari C; RETomo Working Group. Digital Mammography versus Digital Mammography Plus Tomosynthesis for Breast Cancer Screening: The Reggio Emilia Tomosynthesis Randomized Trial. *Radiology.* 2018 Aug;288(2):375-385. doi: 10.1148/radiol.2018172119. Epub 2018 Jun 5. PMID: 29869961.
- 7) Pattacini P, Nitrosi A, Giorgi Rossi P, Duffy SW, Iotti V, Ginocchi V, Ravaioli S, Vacondio R, Mancuso P, Ragazzi M, Campari C; RETomo Working Group. A Randomized Trial Comparing Breast Cancer Incidence and Interval Cancers after Tomosynthesis Plus Mammography versus Mammography Alone. *Radiology.* 2022;303(2):256-266. doi: 10.1148/radiol.211132
- 8) Armaroli P, Frigerio A, Correale L, Ponti A, Artuso F, Casella D, Falco P, Favettini E, Fonio P, Giordano L, Marra V, Milanesio L, Morra L, Presti P, Riggi E, Vergini V, Segnan N. A randomized controlled trial of digital breast tomosynthesis vs digital mammography as primary screening tests: Screening results over subsequent episodes of the Proteus Donna Study. *Int J Cancer.* 2022 Nov 15; !51(10):1778-1790. doi: 10.1002/ijc.34161. Epub 2022 Jun 30

- 9) Giorgi Rossi P, Mancuso P, Pattacini P, Campari C, Nitrosi A, Iotti V, Ponti A, Frigerio A, Correale L, Riggi E, Giordano L, Segnan N, Di Leo G, Magni V, Sardanelli F, Fornasa F, Romanucci G, Montemezzi S, Falini P, Auzzi N, Zappa M, Ottone M, Mantellini P, Duffy SW, Armaroli P; MAITA working group; Comparing accuracy of tomosynthesis plus digital mammography or synthetic 2D mammography in breast cancer screening: baseline results of the MAITA RCT consortium. *Eur J Cancer*. 2024 Mar;199: 113553. doi: 10.1016/j.ejca.2024.113553. Epub 2024 Jan 17. PMID: 38262307.
- 10) Hofvind S, Moshina N, Holen ÅS, et al. Interval and Subsequent Round Breast Cancer in a Randomized Controlled Trial Comparing Digital Breast Tomosynthesis and Digital Mammography Screening. *Radiology*. 2021;300(1):66-76.
- 11) Houssami N, Zackrisson S, Blazek K, et al. Meta-analysis of prospective studies evaluating breast cancer detection and interval cancer rates for digital breast tomosynthesis versus mammography population screening. *Eur J Cancer*. 2021; 148:14-23.
- 12) Heindel W, Weigel S, Gerß J, et al. Digital breast tomosynthesis plus synthesised mammography versus digital screening mammography for the detection of invasive breast cancer (TOSYMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(5):601-611
- 13) Battisti F, Mantellini P, Falini P, et al. Key performance indicators of breast cancer screening programmes in Italy, 2011-2019. *Ann Ist Super Sanita*. 2022;58(4):244-253. doi: 10.4415/ANN_22_04_04
- 14) Kerlikowske K, Su YR, Sprague BL, et al. Association of Screening With Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography With Risk of Interval Invasive and Advanced Breast Cancer. *JAMA*. 2022;327(22):2220-2230.
- 15) Weigel S, Heindel W, Hense HW, Decker T, Gerß J, Kerschke L; TOSYMA Screening Trial Study Group. Breast Density and Breast Cancer Screening with Digital Breast Tomosynthesis: A TOSYMA Trial Subanalysis. *Radiology*. 2023 Feb;306(2):e221006. doi: 10.1148/radiol.221006.
- 16) Gao Y, Babb JS, Toth HK, Moy L, Heller SL. Digital Breast Tomosynthesis Practice Patterns Following 2011 FDA Approval: A Survey of Breast Imaging Radiologists. *Acad Radiol*. 2017;24(8):947-953. doi: 10.1016/j.acra.2016.12.011.
- 17) Ministero della Salute. Rapporto sulla rilevazione 2017 delle apparecchiature sanitarie in Italia. Gruppo di lavoro per il monitoraggio e l'aggiornamento dell'inventario: Ministero

- della Salute, Regioni, Agenas. 2017. Versione 2.0 Disponibile all'indirizzo
https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2678_allegato.pdf
- 18) Eurostat. Medical technology. Code: hlth_rs_equip. Last update of data: 12/07/2022. Last data available: 2021. European Union. 2021. Disponibile all'indirizzo:
http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=hlth_rs_equip&lang=en
- 19) Gherardi S, Masè M, Nollo G, Rigoni M. Tomosintesi digitale e screening dei tumori mammari. Rapid Relative Effectiveness Assessments (RREA). Provincia autonoma di Trento. Versione 1.4: ottobre 2019.
- 20) ONS. I costi dello screening. Libro a cura di Paola Mantellini e Giuseppe Lippi. Osservatorio Nazionale Screening. 2011. Disponibile all'indirizzo
https://www.osservatorionazionale screening.it/sites/default/files/allegati/Mantellini_PDF_navigabile.pdf
- 21) Francisci S, Guzzinati S, Capodaglio G, Pierannunzio D, Mallone S, Tavilla A, Lopez T, Busco S, Mazzucco W, Angiolini C, Zorzi M, Serraino D, Barchielli A, Fusco M, Stracci F, Bianconi F, Ruggie M, Iacovacci S, Russo AG, Cusimano R, Gigli A. Patterns of care and cost profiles of women with breast cancer in Italy: EPICOST study based on real world data. *Eur J Health Econ.* 2020;21(7):1003-1013. doi: 10.1007/s10198-020-01190-z.
- 22) Puliti D, Zappa M, Giorgi Rossi P, Pierpaoli E, Manneschi G, Ambrogetti D, Ventura L, Mantellini P; DENSITY Working Group. Volumetric breast density and risk of advanced cancers after a negative screening episode: a cohort study. *Breast Cancer Res.* 2018;20(1):95. doi: 10.1186/s13058-018-1025-8

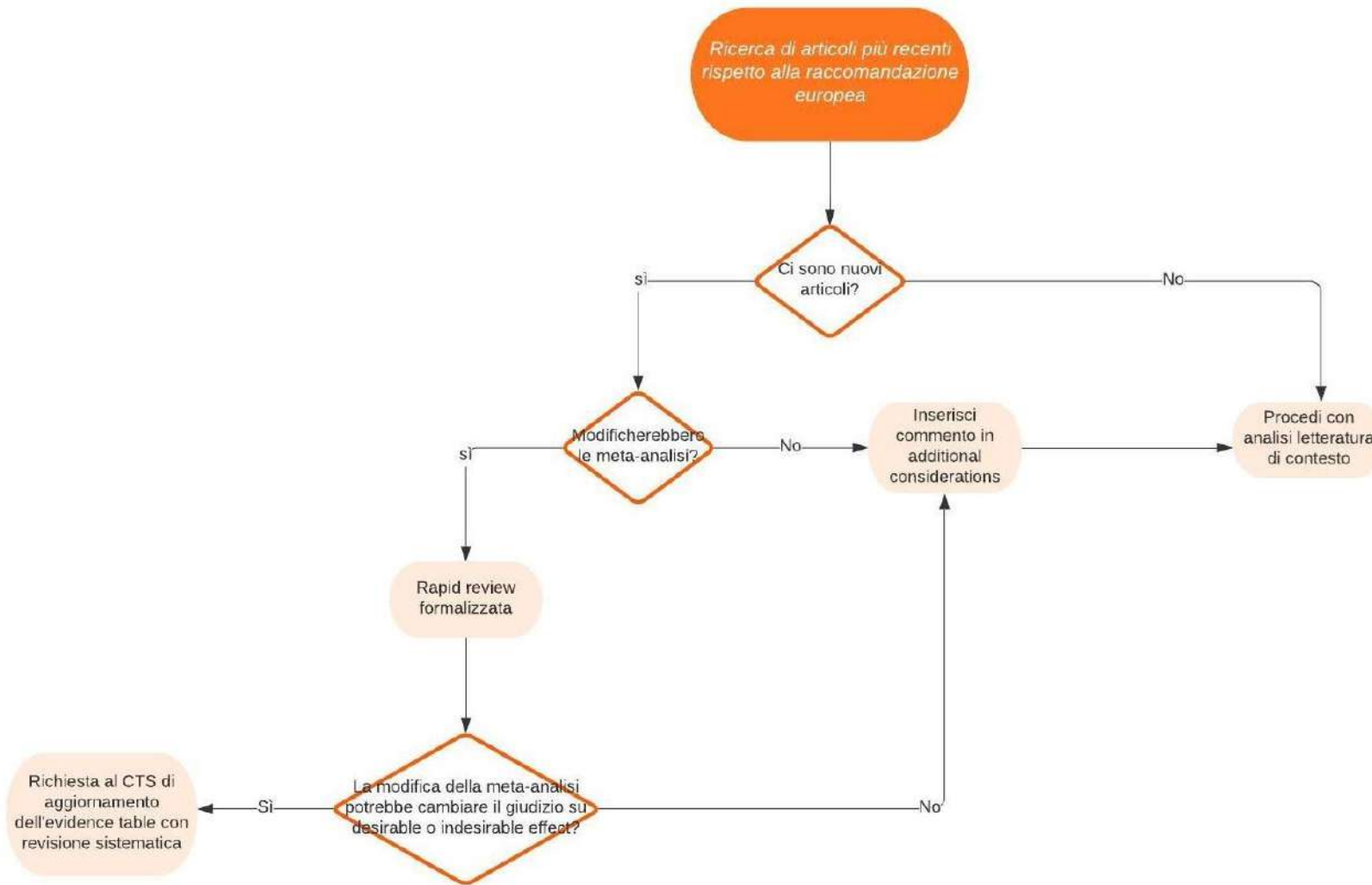


Diagramma di flusso 1: effetti desiderabili e indesiderabili

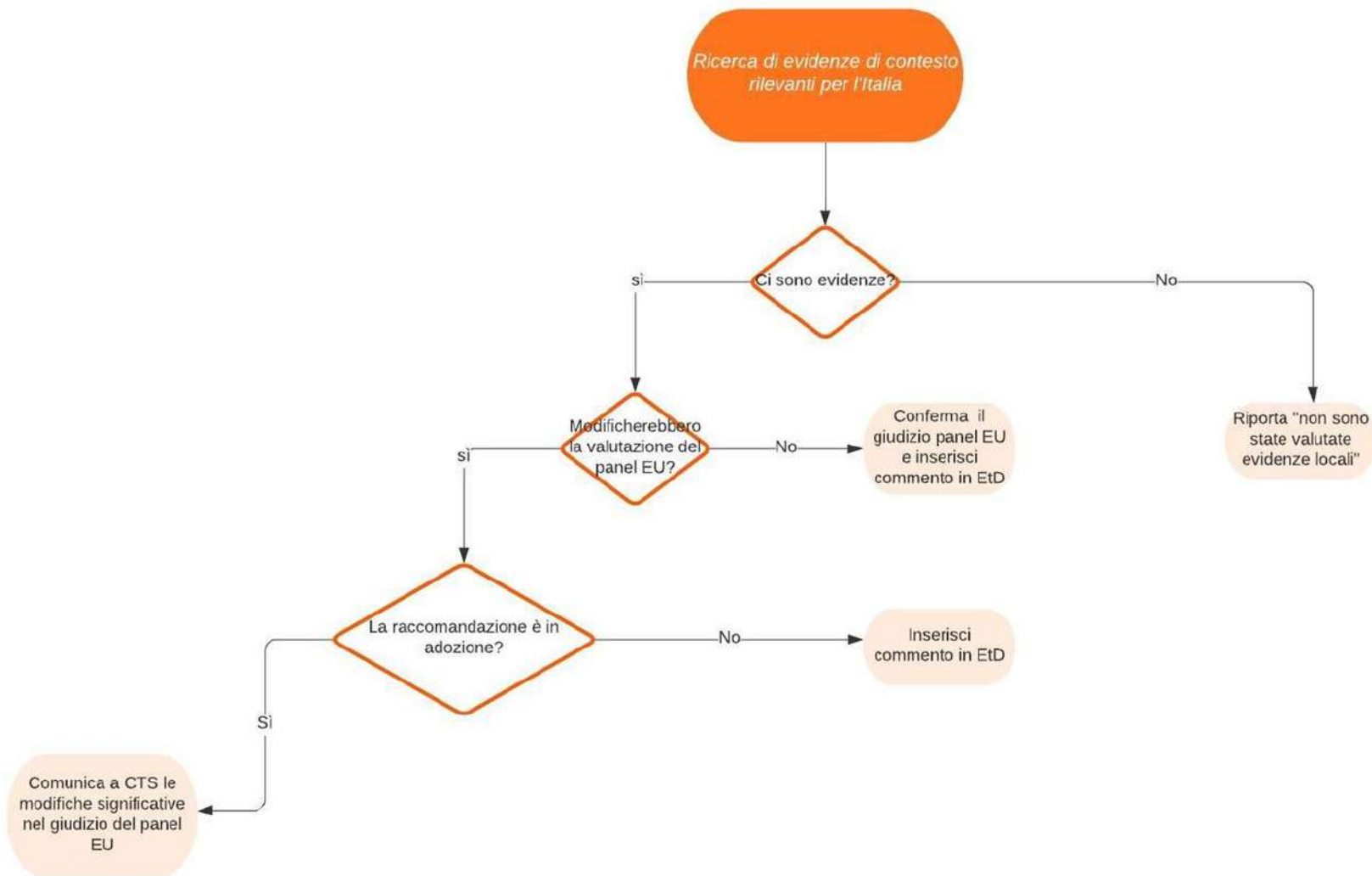


Diagramma di flusso 2: Elementi di contesto

9. Regole per il panel

9.1 Presidente (Chair)

Presidente clinico: Francesco Sardanelli

Presidente metodologico: Francesco Venturelli

Presidente epidemiologico: Carlo Senore

Dal verbale dell'11/11/2020 (Allegato 1) e verbale del 14/02/2023 (Allegato 2).

Il panel prevede tre tipologie di presidente: clinico, epidemiologico e metodologico. I tre soggetti individuati rappresentano competenze, rispettivamente, in ambito diagnostico del cancro della mammella, in ambito screenologico e in metodologia di sviluppo delle linee guida con GRADE.

I presidenti sono scelti tra i membri del panel da parte del CTS su proposta del gruppo di coordinamento e indirizzo e sono eletti nel corso della prima riunione del panel.

Ciascuna plenaria del panel è condotta da uno dei presidenti, a seconda dell'ordine del giorno.

9.2 Modalità di sostituzione dei presidenti e dei membri del panel dimissionari

In caso di dimissioni di un presidente, si ripete la procedura di elezione dettagliata al punto 1 per identificare un sostituto.

9.3 Membri associati/supplementari

Il CTS può individuare delle figure professionali non rappresentate all'interno del panel (ad esempio economista, antropologo, etc.) per ottenere contributi su tematiche specifiche. A queste professionalità saranno applicate le procedure relative al conflitto di interesse.

9.4 Osservatori

Non è prevista la partecipazione di osservatori.

9.5 PICO Responsible Unit - PRU

Il panel può avviare lavori attraverso PRU dedicato ad un singolo PICO o a un gruppo di PICO collegati fra loro. I PRU devono vedere integrate le varie funzioni e competenze, in particolare devono prevedere la partecipazione di chi ha condotto le revisioni e le eventuali integrazioni alla letteratura e gli esperti del panel. In ogni PRU, ci sarà un rapporteur che si farà carico della presentazione delle conclusioni della PRU in plenaria e che, nel caso non siano presenti all'interno della PRU, si rappresenterà con i presidenti ed i vice-presidenti.

9.6 Agenda dei meeting

L'ordine del giorno dei meeting del panel è proposto dall'Osservatorio Nazionale Screening, in accordo con le indicazioni dello Steering Committee.

9.7 Convocazione dei meeting

La convocazione dei meeting è a cura della segreteria ONS. In considerazione anche della particolare situazione sanitaria, saranno inizialmente programmate sessioni in videoconferenza che potranno essere successivamente affiancate o sostituite, se le condizioni lo permettono, da riunioni in presenza.

9.8 Preparazione dei meeting

La prima seduta del panel prevede la candidatura e nomina dei presidenti. Segue quindi una sessione di formazione e a seguire la votazione del primo PICO. A partire dalla seduta successiva, per ogni sessione di plenaria (che può avere in agenda uno o più PICO) la segreteria ONS richiede ai panelisti di indicare l'interesse per la tematica in discussione e di garantire la presenza alla plenaria con effettuazione del pre-voto tramite la funzione Panel Voice del software GradePro nei tempi richiesti. Il CTS insieme al gruppo di coordinamento valuta se il numero di panelisti che hanno dato conferma di adesione per la data può plausibilmente permettere di includere tutte le professionalità ritenute indispensabili dalla specifica tematica dei PICO e una pluralità di prospettive. Se le condizioni non sono verificate si procede a una cooptazione attiva di ulteriori membri del panel.

9.9 Regole di deliberazione del panel

Il panel effettua l'attività propria di formulazione delle raccomandazioni in accordo alle regole del metodo GRADE-Evidence to Decision, delineate nelle pubblicazioni corrispondenti. Per la direzione della raccomandazione e per il giudizio sui criteri dell'EtD è sufficiente la maggioranza semplice, mentre per la forza della raccomandazione è necessaria una maggioranza qualificata (80%).

Perché la votazione sia valida è necessario che sia presente il 50%+1 dei panelisti che hanno dato l'adesione per il PICO in discussione, sia per le votazioni in plenaria sia per le votazioni in pre-voto con il software.

Il Panel è tenuto a deliberare su tutte le raccomandazioni, sia quelle in adattamento che quelle in adozione. La deliberazione sulla raccomandazione in adozione avviene esclusivamente attraverso la funzione di voto del software GRADEPro, tranne nel caso di raccomandazione finale per cui ha espresso disaccordo almeno il 20% dei panelisti. In questo caso, si ritiene il voto elettronico non valido e si procede a votazione in plenaria.

9.10 Verbali delle sedute

I contenuti sono rappresentati dai risultati dell'EtD, con l'aggiunta di eventuali altre decisioni extra EdT. Il verbale è redatto dalla segreteria ONS.

9.11 Protezione dati personali

I dati personali dei membri del panel sono conservati a cura della segreteria ONS in modalità sicura.

9.12 Gestione del conflitto di interesse

Il CTS valuta i moduli di conflitto compilati dai tutti i componenti del panel e assegna, seguendo i principi definiti dal Guidelines International Network (Schunemann et al, 2015) ad ogni dichiarazione uno di tre livelli di potenziale conflitto:

1. minimo o insignificante

2.potenzialmente rilevante

3.rilevante

Ad ogni livello corrispondono le misure da intraprendere secondo la tabella riportata:

La valutazione del conflitto di interesse è specifica per gruppi di PICO collegati fra loro. Si userà il modulo proposto dal Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure dell'Istituto Superiore di Sanità (appendice 5 del Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf).

Per l'analisi dei COI effettuata dal CTS si allega il verbale della riunione del 21/10/2020. L'analisi dei COI è stata inoltre confermata nel mese di settembre 2023 tramite consultazione del CTS via mail. Per nessun membro del panel è stata inibita la partecipazione allo sviluppo delle raccomandazioni; il dott. Giori Rossi si è astenuto dalla votazione su direzione e forza della raccomandazione perché autore di studi inclusi nelle evidenze a supporto dell'adoption.

9.13 Regole sulla confidenzialità

Si richiede al panel di mantenere la confidenzialità sui contenuti delle sedute fino al momento della pubblicazione (release) della raccomandazione. Saranno comunque messi a disposizione sul sito ONS i documenti principali, il cronoprogramma e un aggiornamento puntuale su quali PICO sono stati già trattati.

9.14 Riferimenti

GRADE Guidelines series: <https://www.jclinepi.com/content/jce-GRADE-Series>
Schünemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, et al. Guidelines International Network: Principles for Disclosure of Interests and Management of Conflicts in Guidelines. *Ann Intern Med.* 2015;163(7):548-553. doi:10.7326/M14-1885.

EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK - QUESITO 1

Dovrebbe la tomosintesi vs. la mammografia digitale essere utilizzata nei programmi di screening organizzato per la diagnosi precoce di cancro della mammella in donne asintomatiche?

POPULATION:	Donne asintomatiche che partecipano a un programma organizzato di screening del cancro al seno
INTERVENTION:	tomosintesi (includere immagini 2D sintetiche)
COMPARISON:	mammografia digitale
MAIN OUTCOMES:	Mortalità per cancro al seno, stadio del cancro al seno, tasso di identificazione di cancro al seno, cancri intervallo, tasso di richiami, qualità della vita, mortalità per altre cause, effetti avversi (compresa l'esposizione alle radiazioni, tumori indotti dalle radiazioni correlati alla dose di radiazioni, effetti avversi correlati alla sovradiagnosi, effetti avversi correlati ai falsi positivi).
SETTING:	Unione Europea - Italia
PERSPECTIVE:	Popolazione (Sistema Sanitario Nazionale)
BACKGROUND:	<p>Il cancro al seno è il secondo tumore più comune al mondo e il più frequente tra le donne, con una stima di 2.088.849 nuovi casi di cancro diagnosticati nel 2018 (11,6% di tutti i tumori). (Ferlay, 2018). Il cancro al seno al quarto posto per mortalità tra tutti i tipi di tumore (626.679 decessi). (Ferlay, 2018).</p> <p>I programmi di screening svolgono un ruolo cruciale nella diagnosi precoce del cancro al seno, possono aumentare la sopravvivenza e avere un impatto sulla mortalità per cancro al seno. La mammografia digitale (DM) rimane la metodica di riferimento per individuare il cancro al seno in fase iniziale. La DM è una tecnica di imaging che produce un'immagine 2D di un organo 3D. Inevitabilmente, ciò implica che le lesioni possano essere oscurate dalla sovrapposizione di tessuto denso che può portare a falsi positivi e falsi negativi. La tomosintesi mammaria digitale (DBT) è una tecnica di imaging basata su una serie di immagini del seno a bassa dose di radiazioni, prese da diverse angolazioni e con una singola compressione. La DBT ha il potenziale per superare in parte la sovrapposizione dei tessuti, migliorando così l'individuazione delle lesioni mammarie attraverso la minimizzazione degli effetti di mascheramento osservati nella DM. (Rafferty EA, 2013, Gur D, 2009). La serie di proiezioni viene quindi elaborata da un algoritmo di ricostruzione per stimare l'aspetto 3D del seno che può essere visualizzato in sezioni successive. Nei trial sullo screening mammografico, la tomosintesi è stata utilizzata in aggiunta a un'immagine 2D eseguita con DM, indipendentemente dal fatto che fossero disponibili o meno immagini 2D sintetiche della serie DBT. In questa domanda confrontiamo la DBT con la DM, solo se sono disponibili le 2D sintetiche della serie di dati DBT. Questa raccomandazione è stata aggiornata nel gennaio 2020. Le versioni precedenti della raccomandazione sono disponibili sul sito web.</p>
CONFLICT OF INTEREST:	Gestione del conflitto di interesse (CoI): Le dichiarazioni di interesse di tutti i membri del panel 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; il dott. Giorgi Rossi si è astenuto dalla votazione su direzione e forza della raccomandazione perché autore di studi inclusi nelle evidenze a supporto dell'adoption.

Assessment

Problem																
Is the problem a priority?																
Judgement	Research evidence	Additional considerations														
	Original															
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>Breast cancer is the second most common cancer in the world and, by far, the most frequent cancer among women, with an estimated 2 088 849 new cancer cases diagnosed in 2018 (11.6% of all cancers), it ranks as the fourth cause of death from cancer overall (626 679 deaths) (Ferlay, 2018).</p> <p>DM is widely used in screening and diagnosis of breast cancer. However, some aspects such as superposition of breast tissue limits the sensitivity and specificity of mammography and false-positives and false negatives are an issue (JRC Technical Report PICO 1-3, contract FWC443094012015; available upon request). DBT might provide better imaging and discriminative capacity in these cases.</p>															
	Adolpment															
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know																
Desirable Effects																
How substantial are the desirable anticipated effects?																
Judgement	Research evidence	Additional considerations														
	Original															
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>Date of last search: January 2020</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th rowspan="2">Nº of participants (studies) Follow up</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>Risk with digital mammography</th> <th>Risk difference with (Post-meeting) screening using digital tomosynthesis (including synthesised 2D images)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td colspan="2">Study population</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Nº of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Risk with digital mammography	Risk difference with (Post-meeting) screening using digital tomosynthesis (including synthesised 2D images)					Study population		<p>After reviewing the eligibility criteria, three studies previously included in this question (STORM and MBTST) are only included now in PICO 4 (DBT+DM vs. DM). The GDG agreed that the desirable outcomes are: breast cancer detection, false positive recall for assessment (reduction). Recall for assessment was not considered as a critical outcome because it is already included in the outcome “false positive recall for assessment”</p> <p>During the updating of the searches, in January 2020, one new randomised clinical trial (RCT) was identified (Hofvind 2019).</p> <p>During the update of January 2020, the panel decided to include also unpaired studies for all outcome. The included studies, both paired (i.e. comparison made within participants, all participants underwent 2D mammography and DBT) and unpaired designs (i.e. comparison of separate groups that underwent DBT or 2D</p>
Outcomes	Nº of participants (studies) Follow up					Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)								
		Risk with digital mammography	Risk difference with (Post-meeting) screening using digital tomosynthesis (including synthesised 2D images)													
				Study population												

Breast Cancer Detection ^a	432029 (10 observational studies) ^{1,10,2,3,4,5,6,7,8,9,b,c}	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ^d	RR 1.36 (1.22 to 1.51)	573 per 100,000	206 more per 100,000 (126 more to 292 more)
Breast cancer stage (inferred from invasive cancer detection rate)	217069 (5 observational studies) ^{1,5,6,7,9,b,c}	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ^{d,e}	RR 1.34 (1.19 to 1.51)	Study population 464 per 100,000	158 more per 100,000 (88 more to 237 more)
Invasive cancer /total cancer	1398 (5 observational studies) ^{1,5,6,7,9}	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ^d	RR 0.96 (0.66 to 0.97)	Study population 83 per 100	3 fewer per 100 (28 fewer to 2 fewer)
Breast cancer detection (second round screening with DM alone after a first round of DBT or DM)	72017 (1 observational study) ^{11,f}	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ^d	RR 0.70 (0.56 to 0.88)	Study population 558 per 100,000	167 fewer per 100,000 (245 fewer to 67 fewer)
False positive recall for assessment ^g	428802 (10 observational studies) ^{1,10,2,3,4,5,6,7,8,9,b,c}	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{d,h}	RR 0.80 (0.66 to 0.97)	Study population 4,382 per 100,000	876 fewer per 100,000 (1,490 fewer to 131 fewer)
Interval breast cancer ⁱ	784166 (8 observational studies) ^{11,12,13,14,15,16,17,18,b}	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{d,j}	RR 1.04 (0.90 to 1.20)	Study population 103 per 100,000	4 more per 100,000 (10 fewer to 21 more)
Radiation exposure	0 (3 observational studies) ^{19,20,4,b}	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{k,l}	-	Radiation doses for DBT vary by manufacturer and protocol (Bernardi 2016, Paulis 2015, Wallis 2012). ^m	
Breast cancer mortality - not reported	-	-	-	-	-
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-
Radiation induced cancers-related	-	-	-	-	-

mammography), reported data for test performance outcomes. Results from both types of design were consistent across outcomes, and data was therefore pooled.

Critical outcomes such as breast cancer mortality, quality of life, or other-causes of mortality are still not measured in the included studies.

All included studies except one (Hovda Radiology 2019) only report data from first round DBT. We included only studies that reported both breast cancer detection rate and false positive recall for assessment. If needed we calculated the former using other available data (e.g. recall rate or specificity).

Grade/tumour characteristics/prognostics might clarify the amount of possible overdiagnosis in this group. A systematic review of these characteristics was not pre-planned and results of such search and analysis are not available.

From the total breast cancer detected a proportion will be a desirable health outcome and another proportion of the increased detection will be overdiagnosis. However, the panel suggested that detection rate is a desirable effect. Overdiagnosis, which is part of this number is considered an undesirable effect. The proportion of this is not known conclusively.

The inconsistency of the results of interval cancer (not fitting with the expected direction of the results) suggests that a large proportion of detected cancers may be indeed overdiagnosis. Some members of the panel questioned if the observation of increased interval cancers are indeed creating an inconsistency because of the biology being possibly different.

The GDG decided to include the outcome detection rate evaluated in a second round of screening. The lower detection rate of DBT compared with the first round suggests that tumour diagnosis might be anticipated through DBT rather than over-diagnosed.

As consensus was not reached, voting was conducted among the GDG members to judge how substantial desirable effects are: 1 member voted “small”, **7 members voted “moderate”**, 2 members voted “large”, 6 members voted “don’t know” and 1 abstained.

to radiation dose - not reported					
Other causes of mortality - not reported	-	-	-	-	-

1. Houssami, N ,Lockie,Clemson,Pridmore,Taylor,Marr. Pilot trial of digital breast tomosynthesis (3D mammography) for population-based screening in BreastScreen Victoria. 2019.
2. Skaane P, Bandos,Niklason,Sebuødegård,Østerås,Gullien,Gur,Hofvind. Digital Mammography versus Digital Mammography Plus Tomosynthesis in Breast Cancer Screening: The Oslo Tomosynthesis Screening Trial. Radiology; 2019.
3. Romero Martín S, Raya Povedano JL,Cara García M,Santos Romero AL,Pedrosa Garriguet M,Álvarez Benito M. Prospective study aiming to compare 2D mammography and tomosynthesis + synthesized mammography in terms of cancer detection and recall. From double reading of 2D mammography to single reading of tomosynthesis. Eur Radiol; 2018.
4. Bernardi D, Macaskill P,Pellegrini M,Valentini M,Fantò C,Ostilio L,Tuttobene P,Luparia A,Houssami N.. Breast cancer screening with tomosynthesis (3D mammography) with acquired orsynthetic 2D mammography compared with 2D mammography alone (STORM-2): a population-based prospective study. Lancet Oncol; 2016.
5. Hofvind S, Holen Hildegunn Houssami Sebuødegård Moger Haldorsen Akslen. Two-view digital breast tomosynthesis versus digital mammography in a population-based breast cancer screening programme (To-Be): a randomised, controlled trial. Lancel Oncol; 2019.
6. Hofvind S, Hovda T,Holen ÅS,Lee CI,Albertsen J,Bjørndal H,et al. Digital Breast Tomosynthesis and Synthetic 2D Mammography versus Digital Mammography: Evaluation in a Population-based Screening Program. Radiology; 2018.
7. Freer, P. E., Riegert, J., Eisenmenger, L., Ose, D., Winkler, N., Stein, M. A., Stoddard, G. J., Hess, R. Clinical implementation of synthesized mammography with digital breast tomosynthesis in a routine clinical practice. Breast Cancer Res Treat; 2017.
8. Bernardi, D., Gentilini, M. A., De Nisi, M., Pellegrini, M., Fanto, C., Valentini, M., Sabatino, V., Luparia, A., Houssami, N. Effect of implementing digital breast tomosynthesis (DBT) instead of mammography on population screening outcomes including interval cancer rates: Results of the Trento DBT pilot evaluation. Breast; 2019.
9. Aujero, M. P., Gavenonis, S. C., Benjamin, R., Zhang, Z., Holt, J. S.. Clinical Performance of Synthesized Two-dimensional Mammography Combined with Tomosynthesis in a Large Screening Population. Radiology; 2017.
10. Caumo, F., Zorzi, M., Brunelli, S., Romanucci, G., Rella, R., Cugola, L., Bricolo, P., Fedato, C., Montemezzi, S., Houssami, N. Digital Breast Tomosynthesis with Synthesized Two-Dimensional Images versus Full-Field Digital Mammography for Population Screening: Outcomes from the Verona Screening Program. Radiology; 2017.
11. Hovda, T, Holen, A. S., Lang, K., Albertsen, J. L., Bjorndal, H., Brandal, S. H. B., Sahlberg, K. K., Skaane, P., Suhrke, P., Hofvind, S.. Interval and Consecutive Round

- Breast Cancer after Digital Breast Tomosynthesis and Synthetic 2D Mammography versus Standard 2D Digital Mammography in BreastScreen Norway. *Radiology*; 2019.
12. Bernardi D, Gentilini, De Nisi, Pellegrini, Fanto, Valentini, Sabatino, Luparia, Houssami. Effect of implementing digital breast tomosynthesis (DBT) instead of mammography on population screening outcomes including interval cancer rates: Results of the Trento DBT pilot evaluation. *The Breast*; 2019.
 13. Alsheik, N. H., Dabbous, F., Pohlman, S. K., Troeger, K. M., Gliklich, R. E., Donadio, G. M., Su, Z., Menon, V., Conant, E. F. Comparison of Resource Utilization and Clinical Outcomes Following Screening with Digital Breast Tomosynthesis Versus Digital Mammography: Findings From a Learning Health System. *Acad Radiol*; 2018.
 14. Bahl M, Gaffney S, McCarthy AM, Lowry KP, Dang PA, Lehman CD. Breast Cancer Characteristics Associated with 2D Digital Mammography versus Digital Breast Tomosynthesis for Screening-detected and Interval Cancers. *Radiology*; 2018.
 15. Houssami, N., Bernardi, D., Caumo, F., Brunelli, S., Fanto, C., Valentini, M., Romanucci, G., Gentilini, M. A., Zorzi, M., Macaskill, P. Interval breast cancers in the 'screening with tomosynthesis or standard mammography' (STORM) population-based trial. *Breast*; 2018.
 16. McDonald, E. S., Oustimov, A., Weinstein, S. P., Synnestvedt, M. B., Schnall, M., Conant, E. F. Effectiveness of Digital Breast Tomosynthesis Compared With Digital Mammography: Outcomes Analysis From 3 Years of Breast Cancer Screening. *JAMA Oncol*; 2016.
 17. Skaane, P., Sebuodegard, S., Bandos, A. I., Gur, D., Osteras, B. H., Gullien, R., Hofvind, S.. Performance of breast cancer screening using digital breast tomosynthesis: results from the prospective population-based Oslo Tomosynthesis Screening Trial. *Breast Cancer Res Treat*; 2018.
 18. Conant, E. F., Barlow, W. E., Herschorn, S. D., Weaver, D. L., Beaber, E. F., Tosteson, A. N. A., Haas, J. S., Lowry, K. P., Stout, N. K., Trentham-Dietz, A., diFlorio-Alexander, R. M., Li, C. I., Schnall, M. D., Onega, T., Sprague, B. L.. Association of Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography With Cancer Detection and Recall Rates by Age and Breast Density. *JAMA Oncol*; 2019.
 19. Wallis MG, Moa E, Zanca F, Leifland K, Danielsson M. Two-view and single-view tomosynthesis vs. full-field digital mammography: high-resolution X-ray imaging observer study. *Radiology*; 2012.
 20. Paulis LE, Lobbes MB, Lalji UC, Gelissen N, Bouwman RW, Wildberger JE, et al. Radiation exposure of digital breast tomosynthesis using an antiscatter grid compared with full-field digital mammography. *Invest Radiol*; 2015.
- a. Calculated as the total number of women with positive screening/overall number of screening examinations
 - b. Cohort studies provided partial diagnostic information. The risk of bias was assessed using an ad-hoc modified QUADAS-2 tool
 - c. Hofvind 2019 was a randomised prospective trial
 - d. Concerns for risk of bias due to reference standard was not blinded to the index tests. Additionally, there was variability in the number of readings, readers' experience and number of readers (i.e. single or double) across studies.
 - e. Downgraded due to scarce number of events
 - f. Hovda *Radiology* 2019 was included to assess detection rate outcome evaluated in a second round screening.

	<p>g. Calculated as the number of false positives/overall number of screening examinations - total number of cancers</p> <p>h. Important unexplained heterogeneity ($I^2=97\%$)</p> <p>i. Calculated as the number of false positives/overall number of screening examinations - total number of cancers</p> <p>j. Wide 95%CI and low number of events</p> <p>k. Radiation exposure is a surrogate outcome of "other cancer related to radiation".</p> <p>l. Results were consistent independently of the technology used (Hologic Selenia Dimensions or Siemens Mammomat Inspiration).</p> <p>m. Doses levels are known to vary (diagnostic reference levels are typically country/region and system specific).</p>																	
Adolopment																		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>Ricerca della letteratura aggiornata a luglio 2022.</p> <p>Tasso di identificazione (Detection Rate, DR)</p> <p>Nello studio MAITA, la DBT+DM o 2D sintetica ha identificato il 51% di cancro in più al baseline rispetto alla sola DM (0,79% vs 0,52%; RR 1,51 IC95% 1,30-1,75). (Giorgi Rossi 2024)</p> <p>Il trial tedesco TOSYMA riporta dati in linea con MAITA e gli studi osservazionali inclusi (+48%) (Heindel 2022) ma risultati discordanti rispetto al trial norvegese "To-Be", già incluso nella metanalisi ECIBC sopra riportata, che non ha osservato differenze nel tasso d'identificazione (Hofvind 2019). I risultati di una recente metanalisi degli studi osservazionali prospettici sono in linea con i risultati della metanalisi ECIBC sopra riportata (Houssami 2021).</p> <p>Come evidenza di contesto italiano, si riportano nel grafico i dati del programma di screening di Trento che ha applicato DBT con 2D sintetica a partire dal novembre 2014. Il bacino di utenza è di circa 74.000 donne in età di screening (50-69 anni) (dato al 1° gennaio 2018). Si osserva un aumento della DR pari al 25% nel primo round. Ai round successivi la DR torna ai livelli osservati nel periodo precedente all'implementazione della DBT (Battisti 2022, Gherardi 2019)</p> <div data-bbox="478 889 814 1101" style="text-align: center;"> <p>Tasso di identificazione dei Carcinomi (per 1000 screenate)</p> <table border="1" style="margin: auto;"> <thead> <tr> <th>Anno</th> <th>Tasso di identificazione (per 1000 screenate)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>2012</td><td>5,3</td></tr> <tr><td>2013</td><td>6,0</td></tr> <tr><td>2014</td><td>6,0</td></tr> <tr><td>2015</td><td>8,6</td></tr> <tr><td>2016</td><td>6,4</td></tr> <tr><td>2017</td><td>6,1</td></tr> <tr><td>2018</td><td>5,5</td></tr> </tbody> </table> </div> <p>Cancro di intervallo:</p> <p>Nello studio MAITA il tasso di cancro intervallo è simile nei due bracci (0,15% Vs 0,15%; RR 0,93 IC95% 0,63-1,37). (Giorgi Rossi 2024)</p> <p>Questi risultati sono in linea con due recenti studi, un grande studio osservazionale e una individual data meta analisi, che suggeriscono un piccolo, se non nullo, impatto dello screening DBT sui cancro intervallo: nello studio osservazionale l'incidenza di cancro intervallo (ICR) è stata di 0.57 vs 0.61, differenza, -0.04 (95% CI, -0.14 a 0.06) (Kerlikowske et al 2022) e nella metanalisi ICR 1.56/1000 vs 1.75/1000; differenza -0.15/1000, (95% CI -0.59 a 0.29) (Houssami 2021). Lo studio TO-BE (Hofvind 2021) trova una riduzione del 40% di cancro d'intervallo: 1.4/1000 vs. 2.0/1000; Odd Ratio 0.69 (95%CI 0.39-1.22).</p>	Anno	Tasso di identificazione (per 1000 screenate)	2012	5,3	2013	6,0	2014	6,0	2015	8,6	2016	6,4	2017	6,1	2018	5,5	<p>Si assume che l'aumento di detection sia un effetto desiderabile. In assenza di una riduzione dei cancro d'intervallo e in presenza di una modesta riduzione dei cancro al round successivo questo assunto non è necessariamente valido. Dunque non si ritiene di poter dare un peso discriminante all'aumento di detection come effetto desiderabile.</p> <p>L'anticipazione di cancro a crescita molto lenta potrebbe non essere importante in termini di cambio della prognosi e di riduzione di intensità del trattamento. Ciononostante il panel conferma il valore di effetto desiderabile dell'anticipazione diagnostica.</p> <p>Il panel nota che per gli esiti Cancro intervallo e Cancro in stadio avanzato sono state considerate evidenze provenienti anche da studi che hanno utilizzato DBT+DM nel braccio di intervento. Dato il numero esiguo di lesioni non visibili alla DBT ma visibili alla DM mandate ad approfondimento si considera che gli effetti a valle del test osservati in studi con DBT+DM siano sovrapponibili a quelli osservabili con DBT+2D sintetica.</p> <p>Il panel nota che nel braccio di intervento dello studio MAITA sono incluse sia donne sottoposte a DBT+DM sia donne sottoposte a DBT + 2D sintetica.</p>
Anno	Tasso di identificazione (per 1000 screenate)																	
2012	5,3																	
2013	6,0																	
2014	6,0																	
2015	8,6																	
2016	6,4																	
2017	6,1																	
2018	5,5																	

Cancro in stadio avanzato:

L'incidenza di cancri avanzati ai successivi passaggi di screening era uno dei co-endpoint primari dello studio MAITA e sarà stimato dopo che saranno completati due round di follow up (4.5 anni dalla fine del reclutamento).

L'unico recente studio identificato che ha riportato l'incidenza di cancro avanzato è quello di Kerlikowske 2022. La DBT in questo studio ha rivelato un tasso significativamente inferiore di tumori avanzati rispetto alla mammografia digitale (0.36 vs 0.45; differenze, -0.09; 95% CI, -0.18 to -0.01), però i risultati di questo studio devono essere interpretati con cautela, visto che lo studio non ha un disegno randomizzato e non è possibile distinguere i cancri avanzati diagnosticati al primo round con DBT, che non possono essere stati influenzati dalla DBT stessa nel loro stadio alla diagnosi, da quelli diagnosticati nei round successivi, che rappresentano il vero outcome d'interesse per stimare l'impatto del test di screening sulla prognosi.

Sintesi in Summary of findings Table:

Outcomes	Study	№ of participants (studies)	Effect measure	Relative effect (95% CI)	Risk difference with screening using digital breast tomosynthesis
Breast Cancer Detection	TOSYMA Screening Trial ⁴	99 689	OR	1.48, 95% CI 1.25–1.75	2.3 per 1000; 95%CI 1.3 to 3.3
	Houssami 2021 ⁶		Pooled incidence rates per 1000	9.03; 95% CI 8.53–9.56	/
Breast cancer stage (advance cancer detection rate)	Kerlikowske 2022 ⁷	504150	screening outcomes per 1000 examinations	0.36 DBT vs 0.45 DM	-0.09; 95% CI, -0.18 to -0.01
Interval cancer	Kerlikowske 2022 ⁷	504150	screening outcomes per 1000 examinations	0.57 DBT vs 0.61 DM	-0.04; 95%CI, -0.14 to 0.06
	Houssami 2021 ⁶	129,969 DBT and 227,882 mammography	Pooled rates per 1000 screens	1.56/1000 DBT vs 1.75/1000 DM	-0.15/1000; 95%CI -0.59 to 0.29
	TO-BE ⁵	14 848	Rates per 1000 screened woman OR	1.4/1000 DBT vs 2.0/1000 DM RR 0.69 (95% CI: 0.39, 1.22)	

a. Individual data meta-analysis che include studi presenti nella metanalisi ECIBC sopra riportata.

Bibliografia

1. Battisti F, Mantellini P, Falini P, et al. Key performance indicators of breast cancer screening programmes in Italy, 2011-2019. Ann Ist Super Sanita. 2022;58(4):244-253. doi:10.4415/ANN_22_04_04
2. Gherardi S, Masè M, Nollo G, Rigoni M. Tomosintesi digitale e screening dei tumori mammari. Rapid Relative Effectiveness Assessments (RREA). Provincia autonoma di Trento. Versione 1.4: ottobre 2019.

	<ol style="list-style-type: none"> 3. Giorgi Rossi P, Mancuso P, Pattacini P, et al. Comparing accuracy of tomosynthesis plus digital mammography or synthetic 2D mammography in breast cancer screening: baseline results of the MAITA RCT consortium. <i>Eur J Cancer</i>. 2024;199:113553. doi:10.1016/j.ejca.2024.113553 4. Heindel W, Weigel S, Gerß J, et al. Digital breast tomosynthesis plus synthesised mammography versus digital screening mammography for the detection of invasive breast cancer (TOSYMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. <i>Lancet Oncol</i>. 2022;23(5):601-611. 5. Hofvind S, Moshina N, Holen ÅS, et al. Interval and Subsequent Round Breast Cancer in a Randomized Controlled Trial Comparing Digital Breast Tomosynthesis and Digital Mammography Screening. <i>Radiology</i>. 2021;300(1):66-76. 6. Houssami N, Zackrisson S, Blazek K, et al. Meta-analysis of prospective studies evaluating breast cancer detection and interval cancer rates for digital breast tomosynthesis versus mammography population screening. <i>Eur J Cancer</i>. 2021;148:14-23. 7. Kerlikowske K, Su YR, Sprague BL, et al. Association of Screening With Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography With Risk of Interval Invasive and Advanced Breast Cancer. <i>JAMA</i>. 2022;327(22):2220-2230. 	
--	---	--

Undesirable Effects
How substantial are the undesirable anticipated effects?

Judgement	Research evidence	Additional considerations
-----------	-------------------	---------------------------

Original

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Date of last search: January 2020</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #0070C0; color: white;"> <th style="width: 15%;">Outcomes</th> <th style="width: 15%;">No of participants (studies) Follow up</th> <th style="width: 15%;">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th style="width: 10%;">Relative effect (95% CI)</th> <th style="width: 45%;">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> </tr> <tr style="background-color: #0070C0; color: white;"> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th style="text-align: center;">Risk with digital mammography</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Breast Cancer Detection ^a</td> <td rowspan="2">432029 (10 observational studies)^{1,10,23,4,5,6,7,8,9,b,c}</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">⊕⊕⊕⊗ MODERATE^d</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">RR 1.36 (1.22 to 1.51)</td> <td style="text-align: center;">Study population</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">573 per 100,000</td> <td style="text-align: center;">206 more per 100,000 (126 more to 292 more)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Breast cancer stage (inferred from invasive)</td> <td rowspan="2">217069 (5 observational studies)^{1,5,6,7,9,b,c}</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">⊕⊕⊕⊗ MODERATE^{d,e}</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">RR 1.34 (1.19 to 1.51)</td> <td style="text-align: center;">Study population</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">464 per 100,000</td> <td style="text-align: center;">158 more per 100,000</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	No of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)					Risk with digital mammography	Breast Cancer Detection ^a	432029 (10 observational studies) ^{1,10,23,4,5,6,7,8,9,b,c}	⊕⊕⊕⊗ MODERATE ^d	RR 1.36 (1.22 to 1.51)	Study population	573 per 100,000	206 more per 100,000 (126 more to 292 more)	Breast cancer stage (inferred from invasive)	217069 (5 observational studies) ^{1,5,6,7,9,b,c}	⊕⊕⊕⊗ MODERATE ^{d,e}	RR 1.34 (1.19 to 1.51)	Study population	464 per 100,000	158 more per 100,000	<p>The GDG agreed that the undesirable outcomes are: interval breast cancer, overdiagnosis, and radiation exposure.</p> <p>As consensus was not reached, voting was conducted among the GDG members to judge how substantial undesirable effects are: 7 members voted “small”, 1 member voted “moderate”, 4 members voted “trivial”, 1 member voted “varies”, 3 members voted “don’t know” and 1 abstained.</p>
Outcomes	No of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)																						
				Risk with digital mammography																						
Breast Cancer Detection ^a	432029 (10 observational studies) ^{1,10,23,4,5,6,7,8,9,b,c}	⊕⊕⊕⊗ MODERATE ^d	RR 1.36 (1.22 to 1.51)	Study population																						
				573 per 100,000	206 more per 100,000 (126 more to 292 more)																					
Breast cancer stage (inferred from invasive)	217069 (5 observational studies) ^{1,5,6,7,9,b,c}	⊕⊕⊕⊗ MODERATE ^{d,e}	RR 1.34 (1.19 to 1.51)	Study population																						
				464 per 100,000	158 more per 100,000																					

cancer detection rate)					(88 more to 237 more)
Invasive cancer /total cancer	1398 (5 observational studies) ^{1,5,6,7,9}	⊕⊕⊕? MODERATE ^d	RR 0.96 (0.66 to 0.97)	Study population 83 per 100	3 fewer per 100 (28 fewer to 2 fewer)
Breast cancer detection (second round screening with DM alone after a first round of DBT or DM	72017 (1 observational study) ^{11,f}	⊕⊕⊕? MODERATE ^d	RR 0.70 (0.56 to 0.88)	Study population 558 per 100,000	167 fewer per 100,000 (245 fewer to 67 fewer)
False positive recall for assessment ^g	428802 (10 observational studies) ^{1,10,2,3,4,5,6,7,8,9,b,c}	⊕??? VERY LOW ^{d,h}	RR 0.80 (0.66 to 0.97)	Study population 4,382 per 100,000	876 fewer per 100,000 (1,490 fewer to 131 fewer)
Interval breast cancer ⁱ	784166 (8 observational studies) ^{11,12,13,14,15,16,17,18,b}	⊕??? VERY LOW ^{d,j}	RR 1.04 (0.90 to 1.20)	Study population 103 per 100,000	4 more per 100,000 (10 fewer to 21 more)
Radiation exposure	0 (3 observational studies) ^{19,20,4,b}	⊕⊕?? LOW ^{k,l}	-	Radiation doses for DBT vary by manufacturer and protocol (Bernardi 2016, Paulis 2015, Wallis 2012). ^m	
Breast cancer mortality - not reported	-	-	-	-	-
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-
Radiation induced cancers-related to radiation dose - not reported	-	-	-	-	-
Other causes of mortality - not reported	-	-	-	-	-

1. Houssami, N, Lockie, Clemson, Pridmore, Taylor, Marr. Pilot trial of digital breast tomosynthesis (3D mammography) for population-based screening in BreastScreen Victoria. 2019.
2. Skaane P, Bandos, Niklason, Sebuødegård, Østerås, Gullien, Gur, Hofvind. Digital Mammography versus Digital Mammography Plus Tomosynthesis in Breast Cancer Screening: The Oslo Tomosynthesis Screening Trial. Radiology; 2019.
3. Romero Martín S, Raya Povedano JL, Cara García M, Santos Romero AL, Pedrosa Garriguet M, Álvarez Benito M. Prospective study aiming to compare 2D mammography and tomosynthesis + synthesized mammography in terms of cancer detection and recall. From double reading of 2D mammography to single reading of tomosynthesis. Eur Radiol; 2018.
4. Bernardi D, Macaskill P, Pellegrini M, Valentini M, Fantò C, Ostillio L, Tuttobene P, Luparia A, Houssami N.. Breast cancer screening with tomosynthesis (3D mammography) with acquired orsynthetic 2D mammography compared with 2D mammography alone (STORM-2): a population-based prospective study.. Lancet Oncol; 2016.
5. Hofvind S, Holen Hildegunn Houssami Sebuødegård Moger Haldorsen Akslen. Two-view digital breast tomosynthesis versus digital mammography in a population-based breast cancer screening programme (To-Be): a randomised, controlled trial. Lancel Oncol; 2019.
6. Hofvind S, Hovda T, Holen ÅS, Lee CI, Albertsen J, Bjørndal H, et al. Digital Breast Tomosynthesis and Synthetic 2D Mammography versus Digital Mammography: Evaluation in a Population-based Screening Program. Radiology; 2018.
7. Freer, P. E., Riegert, J., Eisenmenger, L., Ose, D., Winkler, N., Stein, M. A., Stoddard, G. J., Hess, R.. Clinical implementation of synthesized mammography with digital breast tomosynthesis in a routine clinical practice. Breast Cancer Res Treat; 2017.
8. Bernardi, D., Gentilini, M. A., De Nisi, M., Pellegrini, M., Fanto, C., Valentini, M., Sabatino, V., Luparia, A., Houssami, N.. Effect of implementing digital breast tomosynthesis (DBT) instead of mammography on population screening outcomes including interval cancer rates: Results of the Trento DBT pilot evaluation. Breast; 2019.
9. Aujero, M. P., Gavenonis, S. C., Benjamin, R., Zhang, Z., Holt, J. S.. Clinical Performance of Synthesized Two-dimensional Mammography Combined with Tomosynthesis in a Large Screening Population. Radiology; 2017.
10. Caumo, F., Zorzi, M., Brunelli, S., Romanucci, G., Rella, R., Cugola, L., Bricolo, P., Fedato, C., Montemezzi, S., Houssami, N.. Digital Breast Tomosynthesis with Synthesized Two-Dimensional Images versus Full-Field Digital Mammography for Population Screening: Outcomes from the Verona Screening Program. Radiology; 2017.
11. Hovda, T., Holen, A. S., Lang, K., Albertsen, J. L., Bjørndal, H., Brandal, S. H. B., Sahlberg, K. K., Skaane, P., Suhrke, P., Hofvind, S.. Interval and Consecutive Round Breast Cancer after Digital Breast Tomosynthesis and Synthetic 2D Mammography versus Standard 2D Digital Mammography in BreastScreen Norway. Radiology; 2019.
12. Bernardi D, Gentilini, De Nisi, Pellegrini, Fanto, Valentini, Sabatino, Luparia, Houssami. Effect of implementing digital breast tomosynthesis (DBT) instead of mammography on population screening outcomes including interval cancer rates: Results of the Trento DBT pilot evaluation. The Breast; 2019.

13. Alsheik, N. H., Dabbous, F., Pohlman, S. K., Troeger, K. M., Gliklich, R. E., Donadio, G. M., Su, Z., Menon, V., Conant, E. F. Comparison of Resource Utilization and Clinical Outcomes Following Screening with Digital Breast Tomosynthesis Versus Digital Mammography: Findings From a Learning Health System. *Acad Radiol*; 2018.
 14. Bahl M, Gaffney S,McCarthy AM,Lowry KP,Dang PA,Lehman CD. Breast Cancer Characteristics Associated with 2D Digital Mammography versus Digital Breast Tomosynthesis for Screening-detected and Interval Cancers. *Radiology*; 2018.
 15. Houssami, N., Bernardi, D., Caumo, F., Brunelli, S., Fanto, C., Valentini, M., Romanucci, G., Gentilini, M. A., Zorzi, M., Macaskill, P.. Interval breast cancers in the 'screening with tomosynthesis or standard mammography' (STORM) population-based trial. *Breast*; 2018.
 16. McDonald, E. S., Oustimov, A., Weinstein, S. P., Synnestvedt, M. B., Schnall, M., Conant, E. F.. Effectiveness of Digital Breast Tomosynthesis Compared With Digital Mammography: Outcomes Analysis From 3 Years of Breast Cancer Screening. *JAMA Oncol*; 2016.
 17. Skaane, P., Sebuodegard, S., Bandos, A. I., Gur, D., Osteras, B. H., Gullien, R., Hofvind, S.. Performance of breast cancer screening using digital breast tomosynthesis: results from the prospective population-based Oslo Tomosynthesis Screening Trial. *Breast Cancer Res Treat*; 2018.
 18. Conant, E. F., Barlow, W. E., Herschorn, S. D., Weaver, D. L., Beaber, E. F., Tosteson, A. N. A., Haas, J. S., Lowry, K. P., Stout, N. K., Trentham-Dietz, A., diFlorio-Alexander, R. M., Li, C. I., Schnall, M. D., Onega, T., Sprague, B. L.. Association of Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography With Cancer Detection and Recall Rates by Age and Breast Density. *JAMA Oncol*; 2019.
 19. Wallis MG, Moa E,Zanca F,Leifland K,Danielsson M. Two-view and single-view tomosynthesis vs. full-field digital mammography: high-resolution X-ray imaging observer study. *Radiology*; 2012.
 20. Paulis LE, Lobbes MB,Lalji UC,Gelissen N,Bouwman RW,Wildberger JE,et al. Radiation exposure of digital breast tomosynthesis using an antiscatter grid compared with full-field digital mammography. *Invest Radiol*; 2015.
- a. Calculated as the total number of women with positive screening/overall number of screening examinations
 - b. Cohort studies provided partial diagnostic information. The risk of bias was assessed using an ad-hoc modified QUADAS-2 tool
 - c. Hofvind 2019 was a randomised prospective trial
 - d. Concerns for risk of bias due to reference standard was not blinded to the index tests. Additionally, there was variability in the number of readings, readers' experience and number of readers (i.e. single or double) across studies.
 - e. Downgraded due to scarce number of events
 - f. Hovda Radiology 2019 was included to assess detection rate outcome evaluated in a second round screening.
 - g. Calculated as the number of false positives/overall number of screening examinations - total number of cancers
 - h. Important unexplained heterogeneity (I²=97%)
 - i. Calculated as the number of false positives/overall number of screening examinations - total number of cancers
 - j. Wide 95%CI and low number of events
 - k. Radiation exposure is a surrogate outcome of "other cancer related to radiation".

	<p>l. Results were consistent independently of the technology used (Hologic Selenia Dimensions or Siemens Mammomat Inspiration).</p> <p>m. Doses levels are known to vary (diagnostic reference levels are typically country/region and system specific).</p>																	
Adolopment																		
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Ricerca della letteratura aggiornata a luglio 2022.</p> <p>Tasso di richiami falsi positivi: Il tasso di richiamo per falsi positivi nello studio MAITA è maggiore con DBT (5,05% vs 4,43%; RR 1,15 IC95% 1,09-1,22). Vi è però eterogeneità fra centri con aumento del richiamo nello Studio Proteus (Armaroli 2022) e Impeto, mentre non vi è aumento negli altri centri. (Giorgi Rossi et al 2024) Kerlikowske et al riportano un tasso di richiami per falsi positivi inferiore con DBT (6.6 vs 8.3; differenza, -1.7; 95% CI, -2.5 to -0.9) (Kerlikowske 2022). Lo studio TOSYMA non riporta i falsi positivi, ma solo il totale dei richiami e non trova una sostanziale differenza (OR 0-98 (0-92 to 1-03) (Heindel 2022).</p> <p>Si riportano i dati del programma di screening di Trento che ha applicato DBT con 2D sintetica a partire dal novembre 2014. Il bacino di utenza è di circa 74.000 donne in età di screening (50-69 anni) (dato al 1° gennaio 2018). (Battisti 2022, Gherardi 2019). Il tasso di richiami è stato costantemente più basso nel periodo dopo l'implementazione della DBT rispetto al periodo precedente.</p> <div data-bbox="474 1016 886 1263" data-label="Figure"> <p style="text-align: center;">Percentuale di donne richiamate per approfondimenti tra le Invitate:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Anno</th> <th>Percentuale</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2012</td> <td>3.8%</td> </tr> <tr> <td>2013</td> <td>4.4%</td> </tr> <tr> <td>2014</td> <td>3.3%</td> </tr> <tr> <td>2015</td> <td>2.6%</td> </tr> <tr> <td>2016</td> <td>2.3%</td> </tr> <tr> <td>2017</td> <td>2.2%</td> </tr> <tr> <td>2018</td> <td>2.0%</td> </tr> </tbody> </table> </div>	Anno	Percentuale	2012	3.8%	2013	4.4%	2014	3.3%	2015	2.6%	2016	2.3%	2017	2.2%	2018	2.0%	<p>In MAITA si registra un aumento significativo della chirurgia per lesioni benigne: 0.7/1000 donne screenate, in gran parte dovuto alla rilevazione di lesioni a comportamento incerto (B3). L'applicazione di una gestione conservativa delle lesioni B3, come da recenti raccomandazioni (Elfgen 2023), potrebbe ridurre gli effetti indesiderati relativi all'aumento di identificazione di lesioni benigne.</p> <p>Si segnala una variabilità su alcuni di questi parametri all'interno dei dati pooled di Maita nel confronto tra i due contributi maggiori (Pattacini 2018, Armaroli 2022).</p> <p>Come riportato nelle valutazioni sui costi, si riducono gli esami mammografici (in particolare le DBT) di secondo livello nelle donne richiamate.</p> <p>Il panel decide di votare: con 19 voti per moderate, eccetto 1 "don't know" e 1 small</p> <p>Elfgen C, Leo C, Kubik-Huch RA, et al Third International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). Virchows Arch. 2023 Jul;483(1):5-20.</p>
Anno	Percentuale																	
2012	3.8%																	
2013	4.4%																	
2014	3.3%																	
2015	2.6%																	
2016	2.3%																	
2017	2.2%																	
2018	2.0%																	

Sovradiagnosi:

L'aumento di detection al baseline con DBT nello studio MAITA, seguito dal tasso di cancri di intervallo uguale tra due bracci e una modesta diminuzione del tasso di identificazione al secondo round (DBT+DM 0,44% Vs DM 0,52; RR 0,83 IC95% 0,68-1,02), potrebbe suggerire ma non confermare una quota aggiuntiva di sovradiagnosi data dallo screening con DBT rispetto allo screening con DM. L'incidenza cumulativa sui due round è 1.4% vs 1.1% (RR 1.21; 95%CI 1.09-1.35).

I risultati di una recente meta analisi degli studi osservazionali prospettici sono in linea con i risultati sopracitati (Houssami 2021).

L'unico altro studio che recentemente ha pubblicato i dati di follow up, il trial norvegese "To-Be", è sostanzialmente eterogeneo in quanto è l'unico studio che non aveva trovato un aumento del tasso di identificazione al baseline con DBT. ToBe trova una riduzione dei cancri intervallo e un tasso d'identificazione al secondo round simile al primo round, ma avendo utilizzato DBT in entrambi i bracci al secondo round, lo studio non permette di quantificare l'eventuale eccesso di sovradiagnosi che si avrebbe da uno screening con DBT rispetto allo screening con DM (Hofvind 2019, Hofvind 2021).

Si riportano i dati di Trento che mostrano un aumento di DR al primo round con DBT leggermente inferiore ai risultati di MAITA e al round successivo, effettuato nuovamente con DBT, un ritorno alla DR analoga a quella osservata precedentemente con DM. Questo pattern suggerisce che non vi sia un sostanziale aumento della sovradiagnosi rispetto a quella che potrebbe aversi con DM. (Battisti 2022, Gherardi 2019)

Round	Aderenti	Carcinomi	Cancer Detection Rate	Risk Ratio (95% CI)
2013-14	50190	301	6,0‰	1,00 {--; --}
2015-16	53352	402	7,5‰	1,25 (1,08; 1,45)
2017-18	55151	318	5,8‰	0,96 (0,82; 1,12)

Dose di radiazioni:

Nello studio MAITA, la dose mediana di radiazioni per esame nel braccio sperimentale era 1,3 volte superiore a quella nel braccio di controllo, ovvero di 6,40 mGy (IQR, 5,68-7,36 mGy) e 4,84 mGy (IQR, 4,24-5,72 mGy) rispettivamente per DBT e DM (Pattacini 2018).

Similmente, un altro recente trial ha mostrato una differenza significativa tra DBT e FFDM con aumento medio della dose di DBT rispetto a FFDM del 38% (CC: FFDM=1.366 mGy, DBT=1.858 mGy; MLO: FFDM=1.374 mGy, DBT=1.877 mGy) (Gennaro 2018). Al contrario, nello studio MBTST, la dose media di radiazioni ghiandolari era leggermente inferiore nella tomosintesi rispetto alla mammografia digitale (2,3 mGy [SD 0,7] vs 2,7 mGy [0,8]). (Zackrisson 2019)

Sintesi in Summary of findings Table:

Outcomes	Study	Nº of participants	Outcome measure	Point estimate	Risk difference with 95%CI
False positive recall for assessment	MAITA	114,000	%	(5,05% vs 4,43%)	RR 1,15 IC95% 1,09-1,22
	Kerlikowske 2022 ⁹	504427	Rates per 1000 screens	66.2 DBT vs 83.4 DM	-17.2; 95% CI, -25.2 to -9.2
Overdiagnosis	MAITA	104,000	Cumulative incidence	Possibile sovradiagnosi 2.5/1000 (95%CI 1.1-3.9) per donne screenate	
	Houssami 2021 ⁸	129,969 DBT and 227,882 mammography	Pooled rates per 1000 screens	Possibile sovradiagnosi	
Radiation dose	STORM-2 ¹¹	1,208	MGD – mean glandular dose (mGy)	CC: FFDM=1.366 mGy, DBT=1.858 mGy; MLO: FFDM=1.374 mGy, DBT=1.877 mGy	/

Bibliografia

1. Armaroli P, Frigerio A, Correale L, et al. A randomized controlled trial of digital breast tomosynthesis vs digital mammography as primary screening tests: Screening results over subsequent episodes of the Proteus Donna Study. *Int J Cancer*. 2022 Nov 15; 151(10):1778-1790. doi: 10.1002/ijc.34161. Epub 2022 Jun 30
2. Battisti F, Mantellini P, Falini P, et al. Key performance indicators of breast cancer screening programmes in Italy, 2011-2019. *Ann Ist Super Sanita*. 2022;58(4):244-253. doi:10.4415/ANN_22_04_04
3. Gherardi S, Masè M, Nollo G, Rigoni M. Tomosintesi digitale e screening dei tumori mammari. *Rapid Relative Effectiveness Assessments (RREA)*. Provincia autonoma di Trento. Versione 1.4: ottobre 2019.
4. Giorgi Rossi P, Mancuso P, Pattacini P, et al. Comparing accuracy of tomosynthesis plus digital mammography or synthetic 2D mammography in breast cancer screening: baseline results of the MAITA RCT consortium. *Eur J Cancer*. 2024;199:113553. doi:10.1016/j.ejca.2024.113553
5. Heindel W, Weigel S, Gerß J, et al. Digital breast tomosynthesis plus synthesised mammography versus digital screening mammography for the detection of invasive breast cancer (TOSYMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(5):601-611.
6. Hofvind S, Holen Hildegunn Houssami Sebuðdegård Moger Haldorsen Akslen. Two-view digital breast tomosynthesis versus digital mammography in a population-based breast cancer screening programme (To-Be): a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*; 2019.
7. Hofvind S, Moshina N, Holen ÅS, et al. Interval and Subsequent Round Breast Cancer in a Randomized Controlled Trial Comparing Digital Breast Tomosynthesis and Digital Mammography Screening. *Radiology*. 2021;300(1):66-76.
8. Houssami N, Zackrisson S, Blazek K, et al. Meta-analysis of prospective studies evaluating breast cancer detection and interval cancer rates for digital breast tomosynthesis versus mammography population screening. *Eur J Cancer*. 2021;148:14-23.

	<ol style="list-style-type: none"> 9. Kerlikowske K, Su YR, Sprague BL, et al. Association of Screening With Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography With Risk of Interval Invasive and Advanced Breast Cancer. <i>JAMA</i>. 2022;327(22):2220-2230. 10. Pattacini P, Nitrosi A, Giorgi Rossi P, et al. Digital Mammography versus Digital Mammography Plus Tomosynthesis for Breast Cancer Screening: The Reggio Emilia Tomosynthesis Randomized Trial. <i>Radiology</i>. 2018;288(2):375-385. doi:10.1148/radiol.2018172119 11. STORM-2 Gennaro G, Bernardi D, Houssami N. Radiation dose with digital breast tomosynthesis compared to digital mammography: per-view analysis. <i>Eur Radiol</i>. 2018;28(2):573-581. 12. Zackrisson S, Lång K, Rosso A, et al. One-view breast tomosynthesis versus two-view mammography in the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial (MBTST): a prospective, population-based, diagnostic accuracy study [published correction appears in <i>Lancet Oncol</i>. 2019 Jan;20(1):e9]. <i>Lancet Oncol</i>. 2018;19(11):1493-1503. doi:10.1016/S1470-2045(18)30521-7 	
--	--	--

Certainty of evidence
 What is the overall certainty of the evidence of effects?

Judgement	Research evidence	Additional considerations
	Original	
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 		<p>Due to imprecision and inconsistency of the estimates for the critical outcomes prioritised by the GDG the certainty of the evidence is very low.</p>
	Adolopment	<p>Il panel nota che l'evidenza su cancri intervallo si è consolidata con l'aggiunta di dati provenienti da RCT (anche se alcuni con DBT+DM).</p> <p>Inoltre è presente eterogeneità nei tassi di falsi positivi nel contesto italiano, sia all'interno dei centri partecipanti a MAITA, sia fra i dati riportati in MAITA e quelli osservati nel pilota di Trento. Questa eterogeneità conferisce una incertezza sull'entità di effetti indesiderati che si possono verificare durante l'implementazione in diversi contesti.</p>

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
	Original	
<ul style="list-style-type: none"> ● Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability ○ No known undesirable outcomes 	<p>Date of last search: April 2016</p> <p>No specific studies focusing in DBT were identified. The findings, all from mammography studies (JRC Technical Report PICO 10-11, contract FWC443094012015; available upon request), however, are likely to be generalisable to DBT, as both screening tests are associated with similar desirable and undesirable effects.</p> <p>A systematic review shows that participants in mammography screening programmes place a low value on the psychosocial and physical effects of false positive results and overdiagnosis (JRC Technical Report PICO 10-11, contract FWC443094012015). Women generally consider these undesirable effects acceptable (low certainty). However, these findings are of limited value, mainly given the significant concerns regarding the adequacy of the information provided to women, in order to make an informed decision about participation. Also, acceptability of false positive results is based on studies of participants who had already received a false positive result. Their preference may differ from the general population. Another finding is that breast cancer screening represents a significant burden for some women due to the associated psychological distress and inconvenience.</p> <p>Regarding breast cancer diagnosis, there is very limited data available on women' views. One of the main themes identified in the literature is that people disvalue highly the anxiety caused by delays in the receipt of results of diagnostic procedures, or by a lack of understanding of the tests due to suboptimal communication with physicians (moderate certainty). Also, people have a higher overall preference towards more comfortable, brief diagnostic procedures (moderate certainty).</p>	<p>From the studies reviewed there was not much confidence in the findings and there is, therefore, uncertainty in how much people value the main outcomes. The GDG agreed that the increase in breast cancer detection, as well as the variation in recall rate, and the increase in radiation exposure are likely to be valued very differently by women.</p>
	Adolpment	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability ○ No known undesirable outcomes 		<p>I dati dello studio ATS Milano confermano che le donne danno un grande disvalore al cancro d'intervallo (deNard 2022).</p> <p>Il panel valuta che nel contesto italiano la variabilità del valore dato dalle donne agli outcome utilizzati per la quantificazione degli effetti desiderati e indesiderati sia minore.</p> <p>De Nard F, Deandrea S, Bastiampillai AJ, Cavazzana L, Carnevali D, Principi N, Luconi E, Schulz PJ, Castaldi S, Silvestri AR. Percezione, pregiudizi e preferenze informative delle donne milanesi sui limiti dello screening mammografico e sulla sovradiagnosi: indagine think-aloud sul nuovo materiale comunicativo dell'Agenzia di tutela della salute della Città Metropolitana di Milano. Epidemiol Prev. 2021 Jul-Aug;45(4):271-280.</p>
Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
	Original	

<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 	<p>.</p>	<p>To help the panel make a decision on the balance of effects, in addition to the criteria above (desirable and undesirable effects and values), and taking into account that most outcomes were diagnostic accuracy ones, the criteria below from the diagnostic framework were considered:</p> <p>1) Test accuracy: how accurate is the test? High accuracy due to a high detection rate (true positives), low false positive recall for assessment (false positives), and no relevant increase in interval cancer rate (false negatives)</p> <p>2) Desirable effects: how substantial are the desirable anticipated effects? Moderate</p> <p>3) Undesirable effects: how substantial are the undesirable anticipated effects? Small</p> <p>4) Certainty of the evidence of test accuracy: what is the overall certainty of the evidence of test accuracy? Very low</p> <p>5) Certainty of the evidence of test's effects: what is the overall certainty of the evidence for any critical or important direct benefits, adverse effects or burden of the test? Low</p> <p>6) Certainty of the evidence of management's effects: what is the overall certainty of the evidence of effects of the management that is guided by the test results? High from Treatment studies</p> <p>7) Certainty of the evidence of test result/management: how certain is the link between test results and management decisions? High within programs</p> <p>8) Certainty of effects: what is the overall certainty of the evidence of effects of the test? Very low</p> <p>9) How much people value the main outcomes? Important uncertainty or variability</p> <p>As consensus was not reached, voting was conducted among the GDG members to judge if the balance between desirable and undesirable effects favours the intervention or the comparison: 4 members voted "does not favour either", 9 members voted "probably favours the intervention", 3 members voted "don't know" and 1 abstained.</p>
	Adolpment	

<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 	<p>.</p>	<p>Il panel, nella contestualizzazione dei risultati alla realtà Italiana constata un probabile aumento degli effetti indesiderati derivanti dalla mancata riduzione dei falsi positivi, e dall'osservazione di un aumento di trattamenti per lesioni benigne. Inoltre i dati di MAITA a lungo termine reiterano l'incertezza sul valore dell'aumentata detection e confermano la mancanza di riduzione dei tumori intervallo.</p> <p>Il panel discute dunque la possibilità di rivedere il giudizio sul bilancio degli effetti desiderati e indesiderati verso un giudizio meno favorevole all'intervento.</p> <p>il panel decide di votare: probably favor the comparison: 0 does not favor either the two: 12 probably favor the intervention: 9</p>
--	----------	--

Resources required
How large are the resource requirements (costs)?

Judgement	Research evidence	Additional considerations
	Original	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ● Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 	<p>Cost and resources used</p>	<p>Four studies assessing cost and resources used to screen with DBT vs. DM were included (Alsheik2019, Houssami2019, Miglioretti2019, Moger2019). One cost-consequences study (Moger2019) was based on data observed in the To-Be trial from Norway. One cost study (Houssami2019) was based on observational data from a pilot study from Australia. And, two observational studies were performed in the USA.</p> <p>The GDG discussed that the resources required for moving from digital mammography to tomosynthesis includes: costs of the technology, capacity for data storage, and additional time for radiologists to read tomosynthesis images. However, these costs are expected to reduce in the future. Besides, these costs vary depending on the country context. In addition, the evidence is not conclusive regarding potential savings that may occur with DBT due to a reduced recall rate. Therefore, extra costs mentioned above (equipment, additional radiologists time, etc) would probably not be outweighed with a reduction in recall rate.</p> <p>As consensus was not reached, voting was conducted among the GDG members to judge how large are the resources required: 15 members voted “moderate costs”,</p>

Study	Screening using DBT	Screening using DM	Variation	Quality
Cost per screened woman (equipment, examination and reading time)				
1 Cost-consequences trial-based study ¹	Not reported ^b	Not reported ^b	Increase of 8.5 € (8.4–8.6)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a
Cost per screened woman (equipment, examination, reading time, and recall assessment if needed)				
1 Cost-consequences trial-based study ¹	Not reported ^b	Not reported ^b	Increase of 6.2 € (4.6–7.9)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a
Use of additional DM in recalled women				
2 Cost studies ^{1,2}	<u>Norway</u> 81.4% (n= 403 / 495) of recalls had a DM	<u>Norway</u> 82.2% (n= 514 / 625) of recalls had a DM	Non-significant decrease (1.2%) in the use of DM in recalled women	⊕⊕○○ LOW ^{c,d}
	<u>USA</u> The DBT group was less likely to have a DM as workup			
Use of additional DBT in recalled women				
1 Cost-consequences trial-based study ¹	11.5% (n= 57 / 495) of recalls had a DBT	23.2% (n= 145 / 625) of recalls had a DBT	Decrease of 11.7% in the use of DBT in recalled women	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a
Use of additional Ultrasound (US) in recalled women				
1 Cost-consequences trial-based study ¹	96.4% (n= 477 / 495) of recalls had an US	97.9% (n= 612 / 625) of recalls had an US	Non-significant decrease of 1.5% in the use of US in recalled women	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a
Use of biopsy in recalled women				
2 Cost studies ^{1,2}	<u>Norway</u> 52.3% (n= 259 / 495) of recalls had a biopsy	<u>Norway</u> 43.7% (n= 273/625) of recalls had a biopsy	Increase of 4.5% to 8.6% in the use of biopsy in recalled women	⊕⊕○○ LOW ^c
	<u>USA</u> 16.3% (n= 2,822/17,165) of recalls had a biopsy	<u>USA</u> 11.8% (n= 1,708/14,415) of recalls had a biopsy		

1 member voted “negligible costs and savings” and 1 abstained

	<p>DBT: Digital Breast Tomosynthesis. €: Euros. \$: US Dollar. QALY: Quality adjusted life years.</p> <p>Explanations</p> <p>a. There are concerns with regards to indirectness due to the study was conducted in Norway and its results may not be applicable to other European countries. There are not concerns regarding risk of bias, imprecision or inconsistency.</p> <p>b. The cost per screened woman was not reported. However, it was reported that 16% of the increase was due to the additional cost of the DBT equipment, 37% to storage requirements, 12% to connectivity, 19% to additional examination time and 16% to additional reading times.</p> <p>c. Serious indirectness since one of the studies was performed in the USA and the other is from Norway.</p> <p>d. Serious imprecision since numerical data and confidence interval were not shown in the study performed in the USA, and the difference was not statistically significant in the study from Norway.</p> <p>e. Serious indirectness. Study performed in Australia. The results might not be directly applicable to European countries.</p> <p>f. Not concerns regarding imprecision. Data was obtained from more than 20,000 screen readings performed in one year.</p> <p>g. Large prospective study including 106,126 DBT and 221,248 DM examinations in 271,362 women (mean age, 57.5 years) from 2010 to 2017 that were interpreted by 104 radiologists from 53 facilities in the Breast Cancer Surveillance Consortium.</p> <p>h. Very serious indirectness. One single study performed in the USA. The results might not be applicable to European countries.</p> <p>References</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Moger TA, et al. Cost differences between digital tomosynthesis and standard digital mammography in a breast cancer screening programme: results from the To-Be trial in Norway. The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care. 2019. 2. Alsheik N, et al. Comparison of Resource Utilization and Clinical Outcomes Following Screening with Digital Breast Tomosynthesis Versus Digital Mammography: Findings From a Learning Health System. Acad Radiol. 2019; 26(5): 597-605. 3. Houssami N, et al. Pilot trial of digital breast tomosynthesis (3D mammography) for population-based screening in BreastScreen Victoria. The Medical journal of Australia. 2019. 4. Miglioretti DL, et al. Digital Breast Tomosynthesis: Radiologist Learning Curve. Radiology. 2019; 291(1): 34-42. <p>Date of last search: January 2020</p>	
	Adolopment	

<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ● Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 	<p>L'analisi dei costi condotta per MAITA ha stimato un costo per donna sottoposta a screening di 89 e 74 € con DBT e con DM rispettivamente, includendo costi di I e II livello, senza includere i costi degli inviti. Se si includono i costi del trattamento, il costo a donna sottoposta a screening è di 172 e 143€ con DBT e DM, rispettivamente.</p> <p>Due recenti studi olandesi quantificano i costi di I livello per donna screenata con DBT e DM. Il primo stima da 80€ a 96€, per a DBT a seconda dei differenti scenari di implementazione, e 64€ per la DM (Wang 2020); il secondo 96€ per la DBT e 66€ per la DM. (Sankatsing 2020). Lo studio norvegese To-Be stima un aumento dei costi per donna screenata minore (8.5€) dovuto all'utilizzo di DBT rispetto alla DM (Moger 2022).</p> <p>Dai Dati di Trento la stima di costo per donna screenata (1° e 2° livello) va da 59€ a 84€ a seconda del modello organizzativo e di contrattualizzazione delle macchine. (Gherardi 2019).</p> <p>Bibliografia</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Sankatsing VDV, Juraniec K, Grimm SE, Joore MA, Pijnappel RM, de Koning HJ, van Ravesteyn NT. Cost-effectiveness of Digital Breast Tomosynthesis in Population-based Breast Cancer Screening: A Probabilistic Sensitivity Analysis. <i>Radiology</i>. 2020;297(1):40-48. doi: 10.1148/radiol.2020192505 ● Wang J, Phi XA, Greuter MJW, Daszczyk AM, Feenstra TL, Pijnappel RM, Vermeulen KM, Bult N, Houssami N, Lu W, de Bock GH. The cost-effectiveness of digital breast tomosynthesis in a population breast cancer screening program. <i>Eur Radiol</i>. 2020;30(10):5437-5445. doi: 10.1007/s00330-020-06812-x ● Moger TA, Hølen Å, Hanestad B, Hofvind S. Costs and Effects of Implementing Digital Tomosynthesis in a Population-Based Breast Cancer Screening Program: Predictions Using Results from the To-Be Trial in Norway. <i>Pharmacoecon Open</i>. 2022;6(4):495-507. doi: 10.1007/s41669-022-00343-5 ● Gherardi S, Masè M, Nollo G, Rigoni M. Tomosintesi digitale e screening dei tumori mammari. Rapid Relative Effectiveness Assessments (RREA). Provincia autonoma di Trento. Versione 1.4: ottobre 2019. 	<p>Nei centri dove la tomosintesi porta a una riduzione dei richiami, l'aumento dei costi è minore (si veda la stima dei costi a Trento). Una riduzione dei richiami simile a quella osservata a Trento non è stata osservata in nessun centro partecipante allo studio MAITA.</p> <p>Il driver maggiore dell'aumento dei costi è l'aumento dei tempi di lettura che è indipendente dai richiami e che difficilmente può essere riassorbito dalla riduzione dei richiami.</p> <p>Il panel, data la coerenza dei risultati osservati in MAITA rispetto ai dati degli altri studi europei (20% in Italia vs. 10-30% in Norvegia e Paesi Bassi) decide di non variare il giudizio dato dal panel europeo.</p>
--	--	--

Certainty of evidence of required resources

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

Judgement	Research evidence	Additional considerations
	Original	

<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>The certainty of the evidence is moderate regarding cost per screened women, use of additional DBT, ultrasound, and biopsy in recalled women, reading time per mammogram, reading time of double reading, and time of consensus since there are not concerns regarding risk of bias, imprecision or inconsistency. There are concerns with regards to indirectness due to the studies were conducted in Norway, Australia, or the USA and its results may not be directly applicable to all European countries.</p> <p>The certainty of the evidence is low regarding the use of additional diagnostic mammography due to indirectness since one of the studies was performed in the USA and the other in Norway. There is also serious imprecision since numerical data and confidence interval were not shown in the study performed in the USA, and the difference was not statistically significant in the study from Norway.</p> <p>The certainty of the evidence is low regarding the impact of reading volume on the recall rate due to serious indirectness since the evidence is from one single study performed in the USA.</p>	
Adolpment		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies 		<p>Il processo di adolpment ha aggiunto evidenze di contesto italiane che riducono l'incertezza.</p>
Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
	Original	

- 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

One cost-effectiveness study performed in the US (Lowry2019) reported an ICER of \$195,026 to \$270,135 per QALY.

Study	Incremental cost per 1000 women	Incremental effect per 1000 women	ICER	Quality
ICER per QALY				
1 cost-effectiveness CISNET model study	400,000 to 450,000 \$ (Lifetime horizon)	1.97 to 3.27 QALY (Lifetime horizon)	\$195,026 to \$270,135 / QALY	⊕⊕○○ LOW ^{a 1-3}

ICER: Incremental cost-effectiveness ratio.

QALY: Quality adjusted life years.

\$. US Dollar.

1. No serious risk of bias. Markov model study with low risk of bias.
2. Serious indirectness. One single study performed in the USA^a. The results might not be directly applicable to European countries.
3. Serious imprecision. ICERs ranged from \$195,026-\$270,135/QALY for DBT relative to DM. This variation was driven by differences in the sensitivity of the test, which varies according to age and breast density. For instance, DBT Sensitivity in 40-49 years women with dense breast was 75% to 84%. When assuming 4% higher DBT sensitivity, ICERs decreased to \$130,533-\$156,624/QALY. ICERs were sensitive to DBT costs, decreasing to \$78,731-\$168,883 and \$52,918-\$118,048 when the additional cost of DBT was reduced to \$36 and \$26 (from baseline of \$56), respectively.

Reference

a) Lowry KP, et al. Long-term Outcomes and Cost-effectiveness of Breast Cancer Screening with Digital Breast Tomosynthesis in the United States. J Natl Cancer Inst. 2019 Sep 10.

Date of last search: January 2020

One cost-effectiveness study was performed to project the long-term impact of DBT compared to DM for breast cancer screening in the USA. Three Cancer Intervention and Surveillance Modelling Network (CISNET) model simulated women aged ≥40 years undergoing breast cancer screening with either DBT or DM. The time horizon was from 2011 to lifetime. Analyses simulate a 4% increase in sensitivity, which is similar to the results observed in the evidence of effects. However, these results were not obtained from European data since they were from Medicare tariffs. Costs and utilities were discounted at 3% annually. ICERs ranged from USD 195 026- USD 270 135/QALY for DBT relative to DM. When assuming 4% higher DBT sensitivity, ICERs decreased to USD 130 533-USD 156 624/QALY. ICERs were sensitive to DBT costs, decreasing to USD 78 731-USD 168 883 and USD 52 918-USD 118 048 when the additional cost of DBT was reduced to USD 36 and USD 26 (from baseline of USD 56), respectively.

Adolpment

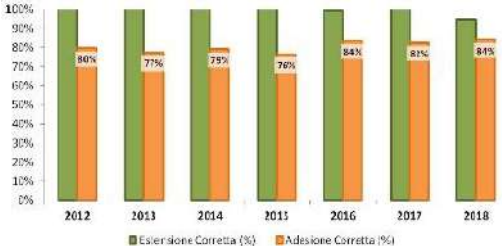
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> No included studies 	<p>In MAITA si è deciso di non condurre un'analisi di costo efficacia vista l'incertezza sulla reale possibilità di ottenere un aumento di vita con lo screening con DBT. Sono state condotte due analisi di costo per evento utilizzando i due eventi proxy di miglioramento della prognosi che si hanno al momento in MAITA: il costo per cancro intervallo evitato e il costo per lesione anticipata.</p> <p>Il costo per cancro intervallo evitato nello scenario di applicazione della DBT a tutta la popolazione è di 195.000 €.</p> <p>Nell'ipotesi che tutte le lesioni trovate in più al baseline con DBT siano lesioni anticipate e non vi sia alcuna sovradiagnosi, il costo per lesione anticipata è di 6500 €.</p> <p>Nell'ipotesi che tutte le lesioni trovate in più nei due round di screening nel braccio con DBT siano lesioni sovradiagnosticate, il costo per lesione anticipata è di 50.000 €.</p> <p>Sono stati individuati due studi di costo efficacia basati su modelli di microsimulazione olandesi e uno norvegese. (Sankatsing 2020, Wang 2020, Moger 2022)</p> <p>Le stime variano da un costo per anno di vita guadagnato di 15.900€ e 31.300 € negli studi olandesi a un risparmio di 1400€ per anno di vita guadagnato nello studio norvegese.</p> <p>I risultati della modellizzazione dei benefici sanitari non è in accordo con i risultati preliminari di MAITA e della letteratura internazionale che riportano scarsa o assente riduzione dei cancri intervallo.</p> <p>Bibliografia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sankatsing VDV, Juraniec K, Grimm SE, Joore MA, Pijnappel RM, de Koning HJ, van Ravesteyn NT. Cost-effectiveness of Digital Breast Tomosynthesis in Population-based Breast Cancer Screening: A Probabilistic Sensitivity Analysis. <i>Radiology</i>. 2020;297(1):40-48. doi: 10.1148/radiol.2020192505 • Wang J, Phi XA, Greuter MJW, Daszczuk AM, Feenstra TL, Pijnappel RM, Vermeulen KM, Buis N, Houssami N, Lu W, de Bock GH. The cost-effectiveness of digital breast tomosynthesis in a population breast cancer screening program. <i>Eur Radiol</i>. 2020;30(10):5437-5445. doi: 10.1007/s00330-020-06812-x • Moger TA, Hølen Å, Hanestad B, Hofvind S. Costs and Effects of Implementing Digital Tomosynthesis in a Population-Based Breast Cancer Screening Program: Predictions Using Results from the To-Be Trial in Norway. <i>Pharmacoecopen</i>. 2022;6(4):495-507. doi: 10.1007/s41669-022-00343-5 	<p>Il panel registra una disomogeneità nel prevailing. Si procede pertanto alla discussione delle evidenze in plenaria che ha portato ad una convergenza dei giudizi del panel verso la conferma del giudizio del panel europeo. Il giudizio si è motivato da un leggero peggioramento del bilancio fra effetti desiderati e indesiderati e un giudizio identico sui costi che porta necessariamente a una minore costo efficacia dell'intervento. Dunque il giudizio del panel non può che essere ancora più "a favore del controllo", ma sempre con una sostanziale incertezza.</p>
--	---	---

Equity		
What would be the impact on health equity?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
	Original	
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Date of last search: April 2016</p> <p>No evidence was identified.</p>	<p>The GDG felt that within screening programmes there may be policy decisions to restrict the programme if there are increased costs and the screening programme is unable to fund universal participation. This could have an influence on equity in either direction.</p>
	Adoption	

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Non sono stati identificati studi recenti in letteratura.</p> <p>Dall'intervista strutturata alle key person effettuata nell'ambito del progetto MAITA è emerso che 3 su 5 intervistati ritengono che non sia plausibile un impatto sull'equità, ma ha anche identificato le seguenti tematiche rilevanti per l'impatto sull'equità:</p> <p>“L'implementazione della DBT nello screening aumenterebbe l'adesione. Le donne spesso scelgono di non aderire allo screening perché eseguono l'esame presso i centri privati o in regime di senologia clinica dove viene proposto l'esame in 3D. Quindi per essere competitivi rispetto allo scenario che esula dallo screening mammografico, la DBT renderebbe di certo quest'ultimo più attrattivo. Sicuramente impatterebbe per lo stato socio economico più elevato che ha la possibilità di eseguire l'esame a pagamento.”</p> <p>“In linea generale donne di livello SES più elevato tendono ad avere una maggiore conoscenza della tomosintesi e in molti casi l'hanno già effettuata in contesti opportunistici e spesso la richiedono. A livello di adesione potrebbe avere, su un sottogruppo di popolazione, un impatto positivo sull'adesione nell'idea che sia un test più evoluto ed attendibile. Su coloro che invece temono un aumento di esposizione radiologica potrebbe rivelarsi un deterrente. Anche su queste tematiche si aprirebbero nuove necessità comunicative che lo screening organizzato dovrebbe gestire.”</p>	<p>Il panel considera anche l'impatto indiretto di una minore sostenibilità del programma di screening che porterebbe a minore estensione dei programmi e dunque una riduzione dell'equità. In altre parole, l'introduzione di una tecnologia che richiede maggiori tempi di lettura può esacerbare le disuguaglianze geografiche già esistenti. Rimane la maggiore equità di accesso rispetto ad una differenza di utilizzo fra screening organizzato e opportunistico.</p> <p>Queste considerazioni variano a seconda delle risorse di radiologi disponibili nel servizio sanitario.</p> <p>Il panel decide di votare. Varia: 10 Probably reduced: 4</p>
---	--	--

Acceptability
Is the intervention acceptable to key stakeholders?

Judgement	Research evidence	Additional considerations
	Original	
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Date of last search: April 2016</p> <p>No specific studies focusing on DBT were identified. The findings, all from DM studies, however, are likely to be generalisable to DBT, as both (DBT and DM) are associated with similar desirable and undesirable effects. However, a systematic review (JRC Technical Report PICO 16-17, contract FWC443094032016; available upon request) found the following barriers associated with breast cancer screening with DM: (a) lack of knowledge and misperceptions regarding preventive medicine and breast health (high certainty of evidence), (b) poor communication skills of healthcare providers (high certainty of evidence), (c) poor accessibility to breast screening, especially among women with disabilities (high certainty of evidence), (d) fear and stress related to the procedure and the possibility of cancer diagnosis (high certainty of evidence), (e) pain and discomfort during the procedure (moderate certainty of evidence), (f) embarrassment and shyness during the procedure (moderate certainty of evidence), (g) lack of support and encouragement from family members, caregivers and social network (moderate certainty of evidence), (h) lack of information regarding the available resources (low certainty of evidence) and (i) low prioritisation of breast cancer screening (low certainty of evidence). Women and relevant stakeholders expressed similar opinions.</p>	<p><u>Participants:</u> There is likely variability in acceptability for women. If there is a higher radiation dose, women may be more concerned. However, radiation dose increase is trivial. Additional compression time for the test and/or additional compressions might be necessary depending on the manufacturer of the device. Women who come for screening may be concerned that if they only have DM, and are not offered DBT, they are not getting the screening technology with the highest detection rate. Women may appreciate the increased confidence in the screening result if there is higher detection of cancers with DBT compared to DM. Participation rates in the trials reviewed are high, which may indicate their general acceptability of DBT.</p> <p><u>Radiologists:</u> DBT may be preferred by radiologists reading screening tests because their certainty in the diagnosis may be higher when using DBT than when using DM.</p> <p><u>Policymakers:</u> In settings with universal healthcare coverage, for directors of hospitals and screening programmes, it may not be an acceptable intervention, despite the increased</p>

		detection capability, because there will likely be increased costs.
	Adolopment	
<p>○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes ● Varies ○ Don't know</p>	<p>Nell'ambito della valutazione di impatto organizzativo svolta all'interno del progetto MAITA, è stato identificato uno studio recente sull'accettabilità della tomosintesi da parte dei radiologi in USA. Il lavoro identifica alcuni temi rilevanti per l'accettabilità, non tutti pertinenti al contesto dello screening organizzato in Italia: disomogeneità nelle indicazioni e nella selezione dei pazienti (non pertinente per lo screening organizzato); uso delle immagini 2D sintetica (rilevante anche per lo screening organizzato); difficoltà nell'accesso a procedure di biopsia a guida stereotassica con DBT (può essere rilevante)(Gao 2017).</p> <p>Le interviste alle key person effettuate nell'ambito del progetto MAITA e le attività di implementazione della lettura durante il trial hanno messo in luce alcune tematiche rilevanti per i radiologi, legate all'incremento dei tempi di lettura, alla difficoltà di ottimizzare il workflow e sull'uso della 2D sintetica. Dall'esperienza del trial RETOMO incluso in MAITA, è stata riportata dai TSMR una minore accettabilità da parte delle donne della DBT+DM con doppia acquisizione a causa della maggiore durata della compressione; il problema non dovrebbe essere rilevante in caso di utilizzo della DBT+2d sintetica oggetto di questo PICO, il tempo di compressione è comunque più lungo con la DBT.</p> <p>I dati di adesione ai trial condotti in Italia per lo studio MAITA sono alti (in tutti i centri è maggiore del 65%, e maggiore dell'80% se si escludono i motivi tecnici per mancata possibilità di randomizzazione), mostrando buona accettabilità da parte delle donne.</p> <p>I risultati della survey sulle conoscenze delle donne 45enni effettuata a Firenze sempre nell'ambito dello studio IMPETO, consorziato in MAITA, mostrano che il 12% delle donne prima del primo invito del programma di screening conosceva la tomosintesi o l'aveva già effettuata.</p> <p>Si riportano i dati di Trento che mostrano un lieve incremento dell'adesione allo screening dopo l'introduzione della DBT dal novembre 2014. (Battisti 2022, Gherardi 2019)</p>  <p>Bibliografia</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Gao Y, Babb JS, Toth HK, Moy L, Heller SL. Digital Breast Tomosynthesis Practice Patterns Following 2011 FDA Approval: A Survey of Breast Imaging Radiologists. <i>Acad Radiol.</i> 2017;24(8):947-953. doi: 10.1016/j.acra.2016.12.011. ● Battisti F, Mantellini P, Falini P, et al. Key performance indicators of breast cancer screening programmes in Italy, 2011-2019. <i>Ann Ist Super Sanita.</i> 2022;58(4):244-253. doi:10.4415/ANN_22_04_04 	<p>Alcune associazioni pazienti riferiscono una forte richiesta da parte delle donne di effettuare la tomosintesi. Il panel ritiene però che gran parte di questa domanda sia indotta da convinzioni trasmesse dalle figure sanitarie di riferimento delle donne. Si sottolinea la necessità di costruire una comunicazione informata e condivisa rivolta alle donne.</p> <p>Per le donne: dati del programma di Trento e dei trial condotti in Italia mostrano una buona accettabilità.</p> <p>Per i radiologi: Maggiore sensazione di sicurezza., comporta accettabilità e attrattività per i radiologi. Difficile stabilire se questo possa aumentare la disponibilità di radiologi alla lettura per i programmi di screening.</p> <p>Per i policy maker: Middle management: vi sono forti perplessità dovute all'aumento dei tempi di lettura.</p> <p>Ulteriori considerazioni emerse durante il processo di peer-review e accolte dal panel: l'aumento dei tempi di lettura potrebbe incidere in modo significativo sull'accettabilità da parte della popolazione afferente qualora inducesse un allungamento dei tempi di refertazione (giorni tra esecuzione esame e ricevimento del referto) che in alcune realtà sono già ora insoddisfacenti con la DM.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> Gherardi S, Masè M, Nollo G, Rigoni M. Tomosintesi digitale e screening dei tumori mammari. Rapid Relative Effectiveness Assessments (RREA). Provincia autonoma di Trento. Versione 1.4: ottobre 2019. 	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
	Original	
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Date of last search: April 2016 No evidence was identified.	The GDG felt that in contexts where there are the resources to support this and where there is access to new technologies that are capable of DBT, it is feasible. For other countries without the technology and resources to support this, it may not be feasible. In addition, although DBT requires some extra training for radiologists, this was not seen by GDG as a major barrier to implementation. The need to establish quality standards for synthesised 2D imaging for implementation was mentioned by the GDG.
	Adolopment	
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Non è stata condotta una revisione sistematica della letteratura. L'analisi condotta nell'ambito dello studio MAITA ha incluso: <ul style="list-style-type: none"> ricognizione delle apparecchiature esistenti nei centri partecipanti e in Italia valutazione dell'impatto sulle attività di controlli di qualità per la fisica sanitaria valutazione dell'impatto sulle infrastrutture informatiche valutazione dell'impatto sulla logistica e organizzazione degli inviti, in particolare negli scenari di con screening personalizzato per densità o per età Valutazione dell'impatto sui tempi di lettura e acquisizione immagini <p>La dotazione di mammografi pro capite in Italia è fra le più alte in Europa, l'età media (66% con meno di 10 anni di vita) (Ministero della Salute 2017, Eurostat 2021) suggerisce che la gran parte dei mammografi sia adattabile a tomosintesi o abbia già la possibilità di effettuare tomosintesi. Questo è confermato anche dalla disponibilità di tomosintesi nei centri di MAITA e dall'andamento del reclutamento a Torino dove la randomizzazione 1:3, prevista proprio per ridurre il carico di DBT, è stata abbandonata per una randomizzazione 1:1.</p> <p>L'adozione della DBT richiede un raddoppio dei tempi dei controlli di qualità nella fase di introduzione e a regime un incremento di circa 8 ore per controllo di qualità semestrale per mammografo. Questi sono minori se la DBT è già in uso per la clinica o i II livelli. Specifica per lo screening è invece l'ottimizzazione dei processi di lettura sulle workstation e refertazione su RIS-PACS che richiede un lavoro una tantum iniziale.</p> <p>La DBT richiede più memoria per la conservazione e soprattutto per la trasmissione delle immagini, è dunque necessario dotare i RIS-PACS di maggiore capacità di archiviazione e servirsene di una rete più veloce. Si stima un aumento del 30% di spazio memoria sul totale di attività del dipartimento diagnostica.</p> <p>L'impatto sulla logistica e organizzazione degli inviti sarebbe rilevante solo in caso di implementazione per fasce di età o per densità. Sono in corso molti studi sperimentali che richiedono la segmentazione della popolazione target</p>	Il panel ha messo in evidenza come l'aumento del tempo di lettura sia particolarmente critico alla luce della carenza di radiologi. Esistono problemi opposti di riguardo alla formazione: necessità di formazione dei radiologi che si sono formati su DM o su film, ma anche difficoltà a lettura con sola DM per i nuovi radiologi che si formano in clinica dove la DBT è molto diffusa e dunque potrebbero avere maggiori difficoltà a passare a una lettura di screening in DM. Ulteriori considerazioni emerse durante la peer-review e accolte dal panel: una riduzione dei tempi di risposta con DBT a lettura assistita con AI potrebbe in prospettiva avere un effetto favorevole all'accettabilità dello screening. Sulla base delle considerazioni espresse sull'equità e sull'accettabilità, il panel rivede il pre-voting e decide di votare: varia: 6 probably no: 7

	<p>negli screening (esempio MISS, MyPeBS, TBST). La complessità organizzativa aumenta, ma la conduzione di questi studi all'interno dei programmi organizzati ne dimostra la fattibilità almeno nei contesti dove i sistemi gestionali sono robusti e flessibili. Nella personalizzazione per densità è emersa la difficoltà di scegliere la modalità del primo esame in donne con densità non nota (si vedano le nuove raccomandazioni ECIBC).</p> <p>L'impatto sui tempi di lettura mostra un aumento di circa il 100% della singola lettura che impatta con una riduzione del 33% delle letture per seduta.</p> <p>È stato segnalato che il tempo di acquisizione dell'immagine pure raddoppia (range +50'' - +4'). Nei centri MAITA l'aumento va dai 10-20'' a 120'', con un impatto sulla riduzione delle mammografie per ora per mammografo che va da nessuna riduzione a un meno 30%. È possibile che parte dell'impatto in termini di riduzione del numero di letture o di acquisizioni sia dovuto al setting sperimentale.</p> <p>Le interviste alle key person effettuate nell'ambito del progetto MAITA hanno messo in luce ulteriori tematiche: I tecnici di radiologia identificano la necessità di una formazione specifica per rispondere alle domande delle utenti in caso di introduzione della nuova tecnologia.</p> <p>I percorsi personalizzati necessitano di informazione per le donne e dunque di particolare formazione per il personale di front office (tecnici, call centre, radiologi). Sono necessarie anche campagne informative dirette alla popolazione target.</p> <p>Bibliografia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ministero della Salute. Rapporto sulla rilevazione 2017 delle apparecchiature sanitarie in Italia. Gruppo di lavoro per il monitoraggio e l'aggiornamento dell'inventario: Ministero della Salute, Regioni, Agenas. 2017. Versione 2.0 Disponibile all'indirizzo https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2678_allegato.pdf • Eurostat. Medical technology. Code: hlth_rs_equip. Last update of data: 12/07/2022. Last data available: 2021. European Union. 2021. Disponibile all'indirizzo: http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=hlth_rs_equip&lang=en 	
--	--	--

Summary of judgements

CRITERIA	ORIGINAL	IMPORTANCE FOR DECISION	ADOLOPMENT	IMPORTANCE FOR DECISION
PROBLEM	Yes		Yes	
DESIRABLE EFFECTS	Moderate		Moderate	
UNDESIRABLE EFFECTS	Small		Moderate	
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low		Low	
VALUES	Important uncertainty or variability		Possibly important uncertainty or variability	
BALANCE OF EFFECTS	Probably favors the intervention		Does not favor either the intervention or the comparison	
RESOURCES REQUIRED	Moderate costs		Moderate costs	

CRITERIA	ORIGINAL	IMPORTANCE FOR DECISION	ADOLOPMENT	IMPORTANCE FOR DECISION
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Low		Moderate	
COST EFFECTIVENESS	Probably favors the comparison		Probably favors the comparison	
EQUITY	Varies		Varies	
ACCEPTABILITY	Varies		Varies	
FEASIBILITY	Varies		Probably no	

Type of recommendation

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ●	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	--	---

Conclusions

Original

Recommendation

For asymptomatic women with an average risk of breast cancer the ECIBC's Guidelines Development Group (GDG) suggests using either digital breast tomosynthesis (DBT) or digital mammography (DM) in the context of an organised screening programme (conditional recommendation, very low certainty of the evidence).

Justification

Overall justification

The GDG agreed that the balance of benefits and harms is probably in favour of DBT but the certainty of the evidence is very low.

New studies reporting data on resource use and cost effectiveness seem to favour DM in several settings.

There is important uncertainty and variability in how much people will value the main outcomes.

Detailed justification

Desirable Effects

The desirable effects considered for this recommendation are breast cancer detection and false positive recall for assessment reduction. The GDG agrees that DBT has higher cancer detection rate. The detected cancers are not all desirable, but are not more than 206/100,000. A proportion of the increased detection, not known conclusively, will probably lead to overdiagnosis, which is considered an undesirable effect. The inconsistency of the results of interval cancer (not fitting with the expected direction of the results) suggests that a large proportion of detected cancers may be indeed overdiagnosis. Some members of the panel questioned if the observation of increased interval cancers is indeed creating an inconsistency because of the biology being possibly different. The GDG also emphasizes that research on the direct outcomes on breast cancer stage at diagnosis and breast cancer mortality are not yet available.

Undesirable Effects

The undesirable effects considered for this recommendation are: interval breast cancer, overdiagnosis, radiation exposure. The GDG judged that they are small.

Balance of effects

Considering the desirable and undesirable effects, the certainty of the evidence available and the values of the main outcome, the GDG judged that the balance probably favours DBT.

Resources required

Considering a new study for this updating, the GDG judged that there are additional moderate costs required with DBT compared to DM. The certainty of the evidence for this study is LOW.

Cost effectiveness

One new study from the US was included for cost-effectiveness. The results of the incremental cost-effectiveness ratio per QALY value (ICER of \$195,026 to \$270,135 per QALY) is above common willingness to pay thresholds. Despite the indirectness of this study, being US data, the GDG judged that the cost-effectiveness probably favours DM.

Adoption

Recommendation

Per donne asintomatiche con un rischio medio di cancro della mammella, il panel italiano suggerisce di utilizzare la tomosintesi oppure la mammografia digitale nei programmi di screening organizzato per la diagnosi precoce di cancro della mammella (raccomandazione su condizione, livello basso di certezza delle evidenze).

È stata raggiunta l'unanimità nel giudizio del panel e l'esito della votazione dei membri del panel senza Col è la seguente:

11 membri hanno votato 'Conditional recommendation for either the intervention or the comparison'

1 membro si è astenuto dalla votazione

Justification

Overall justification

Il panel ha espresso la raccomandazione tenendo conto di un bilanciamento degli effetti desiderabili e non desiderabili, con un basso livello di certezza delle evidenze.

Il consumo di risorse, valutato con dati raccolti nel contesto italiano, sembra favorire l'utilizzo della mammografia digitale.

Il panel riconosce una possibile importante variabilità nel valore attribuito agli outcome considerati.

Alla votazione sulla direzione e la forza della raccomandazione, un componente si è astenuto mentre la restante parte ha votato all'unanimità (11 voti su 12 componenti votanti)

Il panel sottolinea che la raccomandazione è necessariamente transitoria e in attesa di risultati che possano ridurre l'incertezza sui benefici o rischi dell'introduzione della tomosintesi nello screening mammografico.

Detailed justification

Desirable Effects

Gli effetti desiderabili sono stati considerati dal Panel come moderati. Fra questi sono stati considerati l'aumento di detection, seguito da una riduzione dei cancri al round successivo (ma non di cancri intervallo).

Mancano evidenze su quanto l'aumento di detection si traduca in benefici di salute.

Undesirable Effects

Gli effetti indesiderabili sono stati considerati dal Panel come moderati. Fra questi sono stati considerati la possibile sovradiagnosi (incluso l'aumento di lesioni benigne operate, outcome non prioritizzato inizialmente) e un possibile modesto aumento di falsi positivi osservato in alcuni contesti italiani.

Balance of effects

Alla luce delle valutazioni su effetti desiderabili e non desiderabili, il Panel ritiene che il bilanciamento degli effetti non favorisca né l'uso della Tomosintesi (con 2D sintetica) né l'uso della mammografia digitale.

Resources required

Il panel valuta i costi relativi all'implementazione della Tomosintesi (con 2D sintetica) come moderati. Questi sono guidati principalmente dall'aumento dei tempi di lettura e non sono compensati da una riduzione dei falsi positivi (che non si osserva negli studi Italiani).

Cost effectiveness

Non sono disponibili dati locali sulla costo-efficacia. Nell'ambito dell'adoption italiano sono stati utilizzati i risultati di una analisi di cost consequence condotte in Italia. Il panel giudica la cost effectiveness valutata in questo modo come probabilmente in favore dell'uso della Mammografia Digitale.

Acceptability

Il panel giudica che l'accettabilità vari. Per le donne la DBT è accettabile. Per i radiologi è accettabile sebbene aumenti i tempi di lettura. Per i decisori che debbano organizzarne l'implementazione, l'aumento di tempi di lettura la rende poco accettabile

Feasibility

Il panel giudica che al momento attuale la carenza di radiologi renda poco fattibile l'introduzione immediata della DBT, dato l'aumento del tempo di lettura. L'introduzione di sistemi di lettura assistita con AI potrebbe nel medio termine cambiare questo orientamento.

Subgroup considerations

Original

Women with high mammographic breast density are likely to benefit most from the increased detection capability of DBT. The GDG developed a specific recommendation for this subgroup on the use of DBT vs DM in the context of an organised screening programme.

Adoption

È probabile che le donne con un'elevata densità mammografica del seno traggano i maggiori benefici dalla maggiore capacità di rilevamento della DBT. In linea con il GDG delle Linee guida europee, il panel ha sviluppato una raccomandazione specifica per questo sottogruppo sull'uso di DBT vs DM nel contesto di un programma di screening organizzato.

Il panel alla luce di analisi per il sottogruppo specifico delle donne nella fascia d'età 45-49 anni valuta che non ci sia la necessità di esprimere una raccomandazione differente per fasce di età (si veda l'EtD dedicato in Appendice). L'impatto sulle risorse di un'implementazione per le sole donne 45-49 sarebbe ridotto (3.2% del costo totale vs. 20.0% se applicata in tutte le donne).

Implementation considerations

Original

- Evidence will be emerging from ongoing and newly starting screening trials on tomosynthesis that may influence the current recommendations.
- The GDG identified variability in the quality of DBT machines currently available and their methods of capturing images. The Malmö study used a machine that has a wide-angle form of DBT image capture and may result in different breast cancer detection rates and also used a single view DBT format.
- The GDG notes that new quality assurance standards of technologies and screening programmes must be considered in choosing DBT over DM. The GDG emphasised that specific standards for synthesised 2D imaging, and their use in comparison to previously captured DM screening images will be necessary in order to implement this recommendation.
- There will be significantly increased data storage needs for screening programmes using DBT as compared to DM.
- The GDG noted that health equity in access to screening should be considered for countries choosing DBT-based screening programmes, due to different resource settings and the capacity for different countries to be able to pay for DBT over DM which may lead to increased health inequities.

Adolopment

Il panel definisce come condizioni che permettono l'adozione di tomosintesi l'estensione totale dello screening per le donne 45-74 anni e risorse sufficienti per affrontare l'aumento dei tempi di lettura e che sia presente un sistema di monitoraggio accurato.

Il panel sottolinea come in fase di implementazione sia necessario evitare di sottrarre prestazioni raccomandate alle donne target dello screening per implementare la tomosintesi in scarsità di risorse (forza delle raccomandazioni sullo screening con mammografia digitale Vs no screening: "strong" nelle donne 50-69 e "conditional in favor" nelle 45-49 e 70-74).

Il panel rileva la necessità di una corretta comunicazione in caso si intenda applicare la DBT solo alle donne 45-49 anni al momento del passaggio a mammografia 2D sopra i 50 anni. Ciò richiede una formazione adeguata degli operatori che hanno contatto diretto con le donne (come i tecnici sanitari di radiologia medica (TSRM), accoglienza, operatori call centre, radiologi) per garantire una comunicazione accurata.

Monitoring and evaluation

Original

- Quality control/standardisation of the technology for better image storage should be undertaken.
- Standards should be developed for the image quality of tomosynthesis.
- Screening monitoring and evaluation programmes should be able to distinguish test done with DBT and with DM, stratified standard indicators should be computed.

Adolopment

- L'adozione implica che la survey ONS raccolga l'informazione sul test utilizzato e sia in grado di produrre indicatori stratificati per DBT e DM.
- Importante tenere conto della densità nella raccolta dati.

Research priorities

Original

- Evidence will be emerging from ongoing and newly starting screening trials on tomosynthesis that may influence the current recommendations.
- Collecting evidence relevant to implementation challenges of DBT-based screening programmes. To do that, screening programmes should be able to produce stratified indicators (see monitoring and evaluation considerations)
- Research regarding distribution of tumour grade/biology/prognostic measures in the additionally detected cancers might help in clarifying the amount of possible overdiagnosis.
- Further research is needed to build the evidence on benefits and harms of DBT vs DM through comparison of direct outcomes, including impacts of interval cancer incidence, stage of breast cancer at detection and mortality reduction.
- Research investigating the cost-effectiveness of a breast cancer screening programme using DBT is needed to inform decision-making on breast cancer screening.
- Research is needed to define the quality parameters that need to be fulfilled for DBT-based breast cancer screening programmes to be implemented.

Adolopment

- Il panel sottolinea la necessità di prestare attenzione ai risultati emergenti dai trial in corso in Italia e nel resto d'Europa.
- L'implementazione nello screening organizzato comporta la raccolta sistematica di informazioni sulle procedure e gli esiti che possono produrre evidenze a partire dalla pratica corrente
- Ulteriori variabili di stratificazione, in particolare la densità, potrebbero facilitare la produzione di evidenze a partire dall'implementazione nei programmi

Ulteriori considerazioni emerse dalla peer-review e accolte dal panel:

- è necessario indagare le condizioni di implementazioni che possono aumentare la sostenibilità e la fattibilità dell'intervento in tutti i contesti. Come emerso dalla votazione sulla fattibilità, una quota rilevante del panel ritiene che in alcuni contesti l'intervento sia fattibile; i fattori alla base di questa differenza dovrebbero essere indagati in ottica di implementation research.
- potenziale ruolo dell'AI nella gestione delle letture dello screening in DBT. Possibili modifiche di scenario, che impatterebbero anche su fattibilità ed accettabilità, potrebbero derivare dalla prossima disponibilità di software di lettura basati sull'intelligenza artificiale (AI), che dovranno essere convalidati (van Nijnatten 2023), ma che potrebbero portare ad alleggerimento cospicuo dei tempi di refertazione.

Appendice 1 - summary of findings table

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	la tomosintesi con due 2D sintetica	la mammografia digitale	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Breast Cancer Detection ^a												
10 ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10}	observational studies ^{b,c}	serious ^d	not serious	not serious	not serious	none	1569/195336 (0.8%)	1357/236693 (0.6%)	RR 1.36 (1.22 to 1.51)	206 more per 100.000 (from 126 more to 292 more)	⊕ [?] ⊕ [?] ⊕ [?] ⊕ [?] Very low	CRITICO
Breast cancer stage (inferred from invasive cancer detection rate)												
5 ^{1,5,6,7,9}	observational studies ^{b,c}	serious ^d	not serious	not serious	not serious ^e	none	522/82281 (0.6%)	626/134788 (0.5%)	RR 1.34 (1.19 to 1.51)	158 more per 100.000 (from 88 more to 237 more)	⊕ [?] ⊕ [?] ⊕ [?] ⊕ [?] Very low	CRITICO
Invasive cancer /total cancer												
5 ^{1,5,6,7,9}	observational studies	serious ^d	not serious	not serious	not serious	none	522/646 (80.8%)	626/752 (83.2%)	RR 0.96 (0.66 to 0.97)	3 fewer per 100 (from 28 fewer to 2 fewer)	⊕ [?] ⊕ [?] ⊕ [?] ⊕ [?] Very low	
Breast cancer detection (second round screening with DM alone after a first round of DBT or DM)												
1 ^{11,f}	observational studies	serious ^d	not serious	not serious	not serious	none	103/26474 (0.4%)	254/45543 (0.6%)	RR 0.70 (0.56 to 0.88)	167 fewer per 100.000 (from 245 fewer to 67 fewer)	⊕ [?] ⊕ [?] ⊕ [?] ⊕ [?] Very low	CRITICO
False positive recall for assessments^g												
10 ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10}	observational studies ^{b,c}	serious ^d	very serious ^h	not serious	not serious	none	5685/193664 (2.9%)	10303/235138 (4.4%)	RR 0.80 (0.66 to 0.97)	876 fewer per 100.000 (from 1.490 fewer to 131 fewer)	⊕ [?] ⊕ [?] ⊕ [?] ⊕ [?] Very low	CRITICO
Interval breast cancer ⁱ												
8 ^{11,12,13,14,15,16,17,18}	observational studies ^b	serious ^d	not serious	not serious	very serious ^j	none	324/317913 (0.1%)	478/466253 (0.1%)	RR 1.04 (0.90 to 1.20)	4 more per 100.000 (from 10 fewer to 21 more)	⊕ [?] ⊕ [?] ⊕ [?] ⊕ [?] Very low	CRITICO
Radiation exposure												
3 ^{4,19,20}	observational studies ^b	not serious	not serious ^k	not serious ^l	not serious	none	Radiation doses for DBT vary by manufacturer and protocol (Bernardi 2016, Paulis 2015, Wallis 2012). ^m				⊕ ⁺ ⊕ ⁺ ⊕ [?] ⊕ [?] Low	CRITICO
Breast cancer mortality - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Quality of life - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Certainty assessment							Nº of patients		Effect		Certainty	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	la tomosintesi con due 2D sintetica	la mammografia digitale	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Radiation induced cancers-related to radiation dose - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Other causes of mortality - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Spiegazioni

- a. Calculated as the total number of women with positive screening/overall number of screening examinations
- b. Cohort studies provided partial diagnostic information. The risk of bias was assessed using an ad-hoc modified QUADAS-2 tool
- c. Hofvind 2019 was a randomised prospective trial
- d. Concerns for risk of bias due to reference standard was not blinded to the index tests. Additionally, there was variability in the number of readings, readers' experience and number of readers (i.e. single or double) across studies.
- e. Downgraded due to scarce number of events
- f. Hovda Radiology 2019 was included to assess detection rate outcome evaluated in a second round screening.
- g. Calculated as the number of false positives/overall number of screening examinations - total number of cancers
- h. Important unexplained heterogeneity ($I^2=97\%$)
- i. Calculated as the number of false positives/overall number of screening examinations - total number of cancers
- j. Wide 95%CI and low number of events
- k. Results were consistent independently of the technology used (Hologic Selenia Dimensions or Siemens Mammomat Inspiration).
- l. Radiation exposure is a surrogate outcome of "other cancer related to radiation".
- m. Doses levels are known to vary (diagnostic reference levels are typically country/region and system specific).

Bibliografia

Studi inclusi nella Summary of findings:

1. Houssami, N., Lockie, C., Clemson, P., Pridmore, T., Taylor, M., Marr, J. Pilot trial of digital breast tomosynthesis (3D mammography) for population-based screening in BreastScreen Victoria. 2019.
2. Skaane P, Bandos, N., Niklason, S., Sebuodegård, Ø., Østerås, G., Gullien, R., Gur, D., Hofvind, S. Digital Mammography versus Digital Mammography Plus Tomosynthesis in Breast Cancer Screening: The Oslo Tomosynthesis Screening Trial. *Radiology*; 2019.
3. Romero Martín S, Raya Povedano JL, Cara García M, Santos Romero AL, Pedrosa Garriguet M, Álvarez Benito M. Prospective study aiming to compare 2D mammography and tomosynthesis + synthesized mammography in terms of cancer detection and recall. From double reading of 2D mammography to single reading of tomosynthesis. *Eur Radiol*; 2018.
4. Bernardi D, Macaskill P, Pellegrini M, Valentini M, Fantò C, Ostilio L, Tuttobene P, Luparia A, Houssami N. Breast cancer screening with tomosynthesis (3D mammography) with acquired or synthetic 2D mammography compared with 2D mammography alone (STORM-2): a population-based prospective study. *Lancet Oncol*; 2016.
5. Hofvind S, Hølen H, Hildegunn Houssami S, Sebuodegård M, Moger H, Haldorsen A. Two-view digital breast tomosynthesis versus digital mammography in a population-based breast cancer screening programme (To-Be): a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*; 2019.
6. Hofvind S, Hovda T, Hølen H, Ås, L., Lee, C., Albertsen, J., Bjørndal, H., et al. Digital Breast Tomosynthesis and Synthetic 2D Mammography versus Digital Mammography: Evaluation in a Population-based Screening Program. *Radiology*; 2018.
7. Freer, P. E., Riegert, J., Eisenmenger, L., Ose, D., Winkler, N., Stein, M. A., Stoddard, G. J., Hess, R.. Clinical implementation of synthesized mammography with digital breast tomosynthesis in a routine clinical practice. *Breast Cancer Res Treat*; 2017.
8. Bernardi, D., Gentilini, M. A., De Nisi, M., Pellegrini, M., Fanto, C., Valentini, M., Sabatino, V., Luparia, A., Houssami, N.. Effect of implementing digital breast tomosynthesis (DBT) instead of mammography on population screening outcomes including interval cancer rates: Results of the Trento DBT pilot evaluation. *Breast*; 2019.
9. Aujero, M. P., Gavenonis, S. C., Benjamin, R., Zhang, Z., Holt, J. S.. Clinical Performance of Synthesized Two-dimensional Mammography Combined with Tomosynthesis in a Large Screening Population. *Radiology*; 2017.
10. Caumo, F., Zorzi, M., Brunelli, S., Romanucci, G., Rella, R., Cugola, L., Bricolo, P., Fedato, C., Montemezzi, S., Houssami, N.. Digital Breast Tomosynthesis with Synthesized Two-Dimensional Images versus Full-Field Digital Mammography for Population Screening: Outcomes from the Verona Screening Program. *Radiology*; 2017.
11. Hovda, T., Hølen, H., Lang, K., Albertsen, J. L., Bjørndal, H., Brandal, S. H. B., Sahlberg, K. K., Skaane, P., Suhrke, P., Hofvind, S.. Interval and Consecutive Round Breast Cancer after Digital Breast Tomosynthesis and Synthetic 2D Mammography versus Standard 2D Digital Mammography in BreastScreen Norway. *Radiology*; 2019.
12. Bernardi D, Gentilini, M. A., De Nisi, M., Pellegrini, M., Fanto, C., Valentini, M., Sabatino, V., Luparia, A., Houssami, N.. Effect of implementing digital breast tomosynthesis (DBT) instead of mammography on population screening outcomes including interval cancer rates: Results of the Trento DBT pilot evaluation. *The Breast*; 2019.
13. Alsheik, N. H., Dabbous, F., Pohlman, S. K., Troeger, K. M., Gliklich, R. E., Donadio, G. M., Su, Z., Menon, V., Conant, E. F.. Comparison of Resource Utilization and Clinical Outcomes Following Screening with Digital Breast Tomosynthesis Versus Digital Mammography: Findings From a Learning Health System. *Acad Radiol*; 2018.
14. Bahl M, Gaffney S, McCarthy AM, Lowry KP, Dang PA, Lehman CD. Breast Cancer Characteristics Associated with 2D Digital Mammography versus Digital Breast Tomosynthesis for Screening-detected and Interval Cancers. *Radiology*; 2018.
15. Houssami, N., Bernardi, D., Caumo, F., Brunelli, S., Fanto, C., Valentini, M., Romanucci, G., Gentilini, M. A., Zorzi, M., Macaskill, P.. Interval breast cancers in the 'screening with tomosynthesis or standard mammography' (STORM) population-based trial. *Breast*; 2018.
16. McDonald, E. S., Oustimov, A., Weinstein, S. P., Synnestvedt, M. B., Schnall, M., Conant, E. F.. Effectiveness of Digital Breast Tomosynthesis Compared With Digital Mammography: Outcomes Analysis From 3 Years of Breast Cancer Screening. *JAMA Oncol*; 2016.
17. Skaane, P., Sebuodegard, S., Bandos, A. I., Gur, D., Østerås, B. H., Gullien, R., Hofvind, S.. Performance of breast cancer screening using digital breast tomosynthesis: results from the prospective population-based Oslo Tomosynthesis Screening Trial. *Breast Cancer Res Treat*; 2018.
18. Conant, E. F., Barlow, W. E., Herschorn, S. D., Weaver, D. L., Beaber, E. F., Tosteson, A. N. A., Haas, J. S., Lowry, K. P., Stout, N. K., Trentham-Dietz, A., diFlorio-Alexander, R. M., Li, C. I., Schnall, M. D., Onega, T., Sprague, B. L.. Association of Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography With Cancer Detection and Recall Rates by Age and Breast Density. *JAMA Oncol*; 2019.
19. Wallis MG, Moa E, Zanca F, Leifland K, Danielsson M. Two-view and single-view tomosynthesis vs. full-field digital mammography: high-resolution X-ray imaging observer study. *Radiology*; 2012.
20. Paulis LE, Lobbes MB, Lalji UC, Gelissen N, Bouwman RW, Wildberger JE, et al. Radiation exposure of digital breast tomosynthesis using an antiscatter grid compared with full-field digital mammography. *Invest Radiol*; 2015.

Studi inclusi in fase di adolopment:

- Armaroli P, Frigerio A, Correale L, Ponti A, Artuso F, Casella D, Falco P, Favettini E, Fonio P, Giordano L, Marra V, Milanese L, Morra L, Presti P, Riggi E, Vergini V, Segnan N. A randomized controlled trial of digital breast tomosynthesis vs digital mammography as primary screening tests: Screening results over subsequent episodes of the Proteus Donna Study. *Int J Cancer*. 2022 Nov 15; 151(10):1778-1790. doi: 10.1002/ijc.34161. Epub 2022 Jun 30
- Battisti F, Mantellini P, Falini P, et al. Key performance indicators of breast cancer screening programmes in Italy, 2011-2019. *Ann Ist Super Sanita*. 2022;58(4):244-253. doi:10.4415/ANN_22_04_04
- De Nard F, Deandrea S, Bastiampillai AJ, Cavazzana L, Carnevali D, Principi N, Luconi E, Schulz PJ, Castaldi S, Silvestri AR. Percezione, pregiudizi e preferenze informative delle donne milanesi sui limiti dello screening mammografico e sulla sovradiagnosi: indagine think-aloud sul nuovo materiale comunicativo dell'Agencia di tutela della salute della Città Metropolitana di Milano. *Epidemiol Prev*. 2021 Jul-Aug;45(4):271-280.
- Elfgen C, Leo C, Kubik-Huch RA, et al Third International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Virchows Arch*. 2023 Jul;483(1):5-20.
- Eurostat. Medical technology. Code: hlth_rs_equip. Last update of data: 12/07/2022. Last data available: 2021. European Union. 2021. Disponibile all'indirizzo: http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=hlth_rs_equip&lang=en
- Gao Y, Babb JS, Toth HK, Moy L, Heller SL. Digital Breast Tomosynthesis Practice Patterns Following 2011 FDA Approval: A Survey of Breast Imaging Radiologists. *Acad Radiol*. 2017;24(8):947-953. doi: 10.1016/j.acra.2016.12.011.
- Gherardi S, Masè M, Nollo G, Rigoni M. Tomosintesi digitale e screening dei tumori mammari. Rapid Relative Effectiveness Assessments (RREA). Provincia autonoma di Trento. Versione 1.4: ottobre 2019.
- Giorgi Rossi P, Mancuso P, Pattacini P, et al. Comparing accuracy of tomosynthesis plus digital mammography or synthetic 2D mammography in breast cancer screening: baseline results of the MAITA RCT consortium. *Eur J Cancer*. 2024;199:113553. doi:10.1016/j.ejca.2024.113553
- Heindel W, Weigel S, Gerß J, et al. Digital breast tomosynthesis plus synthesised mammography versus digital screening mammography for the detection of invasive breast cancer (TOSYMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(5):601-611.
- Hofvind S, Holen Hildegunn Houssami Sebuødegård Moger Haldorsen Akslen. Two-view digital breast tomosynthesis versus digital mammography in a population-based breast cancer screening programme (To-Be): a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*; 2019.
- Hofvind S, Moshina N, Holen ÅS, et al. Interval and Subsequent Round Breast Cancer in a Randomized Controlled Trial Comparing Digital Breast Tomosynthesis and Digital Mammography Screening. *Radiology*. 2021;300(1):66-76.
- Houssami N, Zackrisson S, Blazek K, et al. Meta-analysis of prospective studies evaluating breast cancer detection and interval cancer rates for digital breast tomosynthesis versus mammography population screening. *Eur J Cancer*. 2021;148:14-23.
- Kerlikowske K, Su YR, Sprague BL, et al. Association of Screening With Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography With Risk of Interval Invasive and Advanced Breast Cancer. *JAMA*. 2022;327(22):2220-2230.
- Ministero della Salute. Rapporto sulla rilevazione 2017 delle apparecchiature sanitarie in Italia. Gruppo di lavoro per il monitoraggio e l'aggiornamento dell'inventario: Ministero della Salute, Regioni, Agenas. 2017. Versione 2.0 Disponibile all'indirizzo https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2678_allegato.pdf
- Moger TA, Holen Å, Hanestad B, Hofvind S. Costs and Effects of Implementing Digital Tomosynthesis in a Population-Based Breast Cancer Screening Program: Predictions Using Results from the To-Be Trial in Norway. *Pharmacoecon Open*. 2022;6(4):495-507. doi: 10.1007/s41669-022-00343-5
- Pattacini P, Nitrosi A, Giorgi Rossi P, et al. Digital Mammography versus Digital Mammography Plus Tomosynthesis for Breast Cancer Screening: The Reggio Emilia Tomosynthesis Randomized Trial. *Radiology*. 2018;288(2):375-385. doi:10.1148/radiol.2018172119
- Sankatsing VDV, Juraniec K, Grimm SE, Joore MA, Pijnappel RM, de Koning HJ, van Ravesteyn NT. Cost-effectiveness of Digital Breast Tomosynthesis in Population-based Breast Cancer Screening: A Probabilistic Sensitivity Analysis. *Radiology*. 2020;297(1):40-48. doi: 10.1148/radiol.2020192505
- STORM-2 Gennaro G, Bernardi D, Houssami N. Radiation dose with digital breast tomosynthesis compared to digital mammography: per-view analysis. *Eur Radiol*. 2018;28(2):573-581.
- van Nijnatten TJA, Payne NR, Hickman SE, Ashrafian H, Gilbert FJ. Overview of trials on artificial intelligence algorithms in breast cancer screening – A roadmap for international evaluation and implementation. *European Journal of Radiology* 167 (2023) 111087
- Wang J, Phi XA, Greuter MJW, Daszczuk AM, Feenstra TL, Pijnappel RM, Vermeulen KM, Buls N, Houssami N, Lu W, de Bock GH. The cost-effectiveness of digital breast tomosynthesis in a population breast cancer screening program. *Eur Radiol*. 2020;30(10):5437-5445. doi: 10.1007/s00330-020-06812-x
- Zackrisson S, Lång K, Rosso A, et al. One-view breast tomosynthesis versus two-view mammography in the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial (MBTST): a prospective, population-based, diagnostic accuracy study [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2019 Jan;20(1):e9]. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1493-1503. doi:10.1016/S1470-2045(18)30521-7

EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK - QUESITO 3

Dovrebbe la tomosintesi vs. la mammografia digitale essere utilizzata nei programmi di screening organizzato per la diagnosi precoce di cancro della mammella in donne asintomatiche con elevata densità mammaria mammografica rilevata in precedenti esami di screening?

POPULATION:	Donne asintomatiche che partecipano a un programma organizzato di screening del cancro al seno con elevata densità mammografica rilevata in precedenti esami di screening
INTERVENTION:	tomosintesi (incluse immagini 2D sintetiche)
COMPARISON:	Mammografia Digitale
MAIN OUTCOMES:	Mortalità per cancro al seno, stadio del cancro al seno, tasso di identificazione di cancro al seno, cancri intervallo, tasso di richiami, qualità della vita, mortalità per altre cause, effetti avversi (compresa l'esposizione alle radiazioni, tumori indotti dalle radiazioni correlati alla dose di radiazioni, effetti avversi correlati alla sovradiagnosi, effetti avversi correlati ai falsi positivi)
SETTING:	European Union
PERSPECTIVE:	Popolazione (Sistema Sanitario Nazionale)
BACKGROUND:	<p>Il cancro al seno è il tumore più comune tra le donne, non solo nell'UE, ma in tutto il mondo. Le statistiche dell'European Cancer Information System (ECIS) stimano oltre 350.000 nuovi casi di cancro al seno diagnosticati nel 2020 solo nell'UE-27, pari al 29% di tutte le nuove diagnosi di cancro nelle donne.</p> <p>I programmi di screening svolgono un ruolo cruciale nella diagnosi precoce del cancro al seno, possono aumentare la sopravvivenza e avere un impatto sulla mortalità per cancro al seno. La mammografia digitale (DM) rimane la metodica di riferimento per individuare il cancro al seno in fase iniziale. Tuttavia, la mammografia ha una sensibilità e una specificità inferiori nelle donne con seni radiologicamente densi. (1). L'uso di diverse strategie di screening che includano altre modalità di imaging, oltre alla mammografia, potrebbe migliorare la diagnosi precoce del cancro al seno nelle donne con una maggiore densità mammografica. La tomosintesi mammaria digitale (DBT) è una tecnica di imaging basata su una serie di immagini del seno a bassa dose di radiazioni, prese da diverse angolazioni e con una singola compressione. La DBT ha il potenziale per superare in parte la sovrapposizione dei tessuti, migliorando così l'individuazione delle lesioni mammarie attraverso la minimizzazione degli effetti di mascheramento osservati nella DM. (2), (3). La serie di proiezioni viene quindi elaborata da un algoritmo di ricostruzione per stimare l'aspetto 3D del seno che può essere visualizzato in sezioni successive. Nei trial sullo screening, la tomosintesi è stata utilizzata in aggiunta a un'immagine 2D eseguita con DM 2D, indipendentemente dal fatto che fossero disponibili o meno immagini 2D sintetiche della serie DBT. Il tessuto mammario denso è costituito per lo più da strutture duttali e tessuto connettivo, mentre il tessuto mammario non denso è per lo più grasso. La densità del seno si può valutare solo con la mammografia.</p> <p>A causa della mancanza di evidenze sull'utilizzo della classificazione della densità mammaria BIRADS (Breast Imaging Report and Database System) edizione 5, il GDG ha deciso di basare la raccomandazione sulla precedente classificazione BIRADS della densità mammaria, presumendo che i risultati siano comparabili tra le due versioni. Pertanto, ai fini della presente linea guida clinica, uno dei seguenti criteri viene considerato per classificare un seno come denso:</p> <p>(1) Scala di categoria BIRADS: Punteggio III-IV.</p> <p>(2) Per gli studi che riportano la densità percentuale quantitativa, un'area densa del 50% è approssimativamente equivalente a BIRADS III-IV (BIRADS III sarebbe 50-75% e BIRADS IV sarebbe superiore al 75%).</p> <p>(3) Per gli studi che riportano le vecchie categorie di Wolfe: BIRADS III sarebbe P2 e BIRADS IV corrispondente a DY.</p> <p>Poiché l'aggiunta della DBT alla mammografia raddoppia la dose di radiazioni ricevute dalle donne questa procedura non è raccomandata da questo GDG (si veda la domanda "dovrebbe la DTB più la mammografia vs. la sola mammografia essere usate nello screening" per la quale è stata data una raccomandazione condizionale contraria). L'intervento qui valutato è quello di usare la DBT nelle donne con seno denso in base alle precedenti mammografie (o DBT), permettendo così al programma di screening o al radiologo di passare alla DBT nelle successive mammografie di screening. Classificare le donne in base alla densità misurata nelle mammografie precedenti può introdurre un errore di classificazione, cioè alcune donne che dovrebbero essere sottoposte a screening con DBT, in base alla loro densità mammaria attuale, saranno sottoposte a screening con mammografia e viceversa. Se l'errore di classificazione è elevato, verrebbe meno il razionale dell'intervento e le prove disponibili, basate sull'attuale densità mammografica, non sarebbero applicabili. Se l'errore di classificazione è piccolo, il razionale dell'intervento, come strutturato in questo PICO, sarebbe robusto e le prove raccolte negli studi basati sulla densità mammografica attuale risulterebbero applicabili.</p> <p>Per valutare l'entità dell'errore di classificazione, è stata condotta una revisione della letteratura esistente con una metodologia a palla di neve. Sono stati identificati due grandi studi population-based che stimano quante donne passano da un gruppo ad alta densità a uno a bassa densità e viceversa nell'arco di uno o due cicli di screening (2/4 anni). La stima va dal 10,5% al 14% per il passaggio dal gruppo alta densità a quello bassa densità e dal 6,1% all'11,9% per il passaggio dal gruppo bassa densità a quello alta densità. L'entità osservata dell'errore di classificazione dovuto all'utilizzo della mammografia precedente sarebbe dello stesso ordine della variabilità inter-osservatore osservata tra i lettori. (4) o diversi sistemi di classificazione automatica (5). Questo risultato è coerente con le analisi che confrontano l'accordo tra i lettori e i cambiamenti longitudinali nello studio PROCAS. (6) in cui è stata utilizzata una scala</p>

continua di densità. Pertanto, il GDG ha ritenuto che la classificazione delle donne e l'assegnazione alla DBT o alla mammografia in base alla densità mammaria misurata sulla mammografia ottenuta nel precedente ciclo di screening avrebbe avuto risultati molto simili a quelli di una classificazione basata sulla densità mammografica attuale. Va notato che la densità del seno cambia più rapidamente in peri-menopausa. [Azam 2019; Engman 2019; Gabrielson 2020; Guthrie 2007; Boyd 2002; Kelemen 2008; Krishnan 2017; McCormack 2010; Reeves 2009] e che l'inizio o l'interruzione della terapia ormonale sostitutiva può causare cambiamenti nella densità del seno. [Azam 2019; boyd 2002; Engmann 2019; Gabrielson 2020; Kelemen 2008; McCormack 2010].

CONFLICT OF INTERESTS:

Gestione del conflitto di interesse (CoI): Le dichiarazioni di interesse di tutti i membri del panel 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; il dott. Giori Rossi si è astenuto dalla votazione su direzione e forza della raccomandazione perché autore di studi inclusi nelle evidenze a supporto dell'adoption.

Assessment

Problem																												
Is the problem a priority?																												
Judgement	Research evidence				Additional considerations																							
	Original																											
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>Breast cancer ranks as the fifth cause of death from cancer overall (522 000 deaths in 2012) and while it is the most frequent cause of cancer death in women in less developed regions (324 000 deaths), it is now the second cause of cancer death in more developed regions (198 000 deaths) after lung cancer (Ferlay et al., 2013).</p> <p>Breast cancer screening with additional screening modalities might improve the early detection of breast cancer in women with mammographically dense breast tissue. Although digital mammography (DM) has become an accepted standard of care in screening and diagnosis of breast cancer, up to 30% of breast cancers are not detected by standard screening (Gilbert et al., 2015). This percentage is even higher in women with dense breasts and in women under 50 years of age (1). In women with dense breasts, risk of breast cancer is increased (McCormack VA, 2006), and cancers may be masked and missed on mammography due to superposition of tissue; as a result, there might be an excess of late stage disease (stages II and III) (Gierach GL, 2012).</p>				The GDG prioritised this question for the ECIBC.																							
	Adolpment																											
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know																												
Desirable Effects																												
How substantial are the desirable anticipated effects?																												
Judgement	Research evidence				Additional considerations																							
	Original																											
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>Date of last search: August 2021</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th rowspan="2">N_e of participants (studies) Follow up</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>Risk with digital mammography</th> <th>Risk difference with tailored screening with digital breast tomosynthesis (DBT) (including synthesized 2D images)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Breast cancer detection</td> <td rowspan="2">14089 (2 observational studies)^{1,2,a,b}</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ VERY LOW^{c,d,e,f,g}</td> <td rowspan="2">PR 1.43 (0.85 to 2.40)^h</td> <td colspan="2">Study population</td> </tr> <tr> <td>704 per 100.000</td> <td>303 more per 100.000 (106 fewer to 986 more)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td colspan="2">Study population</td> </tr> </tbody> </table>				Outcomes	N _e of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Risk with digital mammography	Risk difference with tailored screening with digital breast tomosynthesis (DBT) (including synthesized 2D images)	Breast cancer detection	14089 (2 observational studies) ^{1,2,a,b}	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{c,d,e,f,g}	PR 1.43 (0.85 to 2.40) ^h	Study population		704 per 100.000	303 more per 100.000 (106 fewer to 986 more)					Study population		<p>A sensitivity analysis restricted to patients with extremely dense breast showed (Moshina 2020): Breast cancer detection rate: -PR (1 paired study): 0.44 (95%CI 0.17 to 1.13). False-positive rate: -PR (1 paired study): 0.94 (95%CI 0.55 to 1.59).</p> <p>The GDG considered that the misclassification most often goes in the direction of classifying women with low density as high density, i.e. providing DBT instead of mammography.</p>	
Outcomes	N _e of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)																								
				Risk with digital mammography	Risk difference with tailored screening with digital breast tomosynthesis (DBT) (including synthesized 2D images)																							
Breast cancer detection	14089 (2 observational studies) ^{1,2,a,b}	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{c,d,e,f,g}	PR 1.43 (0.85 to 2.40) ^h	Study population																								
				704 per 100.000	303 more per 100.000 (106 fewer to 986 more)																							
				Study population																								

Adverse effects (false positive)	13954 (2 observational studies) ^{1,2,a,b}	⊕⊕⊗⊗ LOW ^{e,d,f}	PR 1.21 (0.77 to 1.91) ^h	3555 per 100.000	747 more per 100.000 (818 fewer to 3235 more)
Breast cancer mortality - not reported	-	-	-	-	-
Breast cancer stage - not reported	-	-	-	-	-
Interval breast cancer - not reported - not reported	-	-	-	-	-
Mastectomy - not reported - not reported	-	-	-	-	-
Provision of chemotherapy - not reported - not reported	-	-	-	-	-
Adverse effects - not reported - not reported	-	-	-	-	-

1. Bernardi, D., Gentilini, M. A., De Nisi, M., Pellegrini, M., Fanto, C., Valentini, M., Sabatino, V., Luparia, A., Houssami, N.. Effect of implementing digital breast tomosynthesis (DBT) instead of mammography on population screening outcomes including interval cancer rates: Results of the Trento DBT pilot evaluation. Breast; 2019.
 2. Moshina N, Aase HS, Danielsen AS, Haldorsen IS, Lee CI, Zackrisson S, Hofvind S. Comparing Screening Outcomes for Digital Breast Tomosynthesis and Digital Mammography by Automated Breast Density in a Randomized Controlled Trial: Results from the To-Be Trial. Radiology; 2020.
- a. The risk of bias was assessed using an ad-hoc modified QUADAS-2 tool to a comparative diagnostic test question.
 - b. Paired cohort studies provided partial diagnostic information.
 - c. There was an unexplained relevant heterogeneity on the effect size across studies.
 - d. The results show imprecise estimates going from relevant decrease to increase in the absolute effect but mainly driven by the inconsistency across studies.
 - e. There was a low number of events across studies.
 - f. There was an unbalance in the readers' experience for DM compared to DBT (less experienced for the latter).
 - g. The panel judged that in the context of the recommendation, controlling the analysis by the bias due to the reader's experience unbalance would probably lead to results even more in favor of DBT and therefore did not downgrade the certainty.
 - h. PR = proportion ratio

Adolopment

<p>○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know</p>	<p>Tasso di identificazione Nello studio MAITA i risultati per sottogruppi di densità mammografica sono disponibili solo per Reggio Emilia (24495 donne). Per tutti i gruppi di densità si osserva un tasso di identificazione al baseline maggiore nelle donne che hanno fatto DBT rispetto alle donne che hanno fatto DM. L'effetto relativo nelle donne con seno denso (BI-RADS C+D) è simile a quello osservato in tutte le donne: DBT+DM 0,82% (49 cancro) Vs DM 0,52% (31 cancro); RR 1,6 IC95% 1,0-2,5.</p> <p>Nel recente studio di Kerlikowske et al. 2022, gli autori riportano risultati simili per i diversi strati di densità. Unica differenza un tasso di identificazione di cancro in stadio I più alto nelle donne che hanno effettuato DBT (rispetto a quelle screenate con DM) nelle sole donne con seno di categoria BI-RADS B (Scattered fibroglandular densities). (Stage I Screen-detected invasive cancer per 1000 exams DBT 3,74 (3,54 ; 3,94) Vs DM 3,30 (2,98 ; 3,65) Difference 0,44 (0,07 ; 0,81)) (Kerlikowske 2022).</p> <p>Il trial tedesco TOSYMA evidenzia, per le donne con seno denso categoria BI-RADS D, un tasso di identificazione di cancro invasivi maggiore in DBT rispetto a DM di 5,8 per 1000 donne sottoposte a screening (OR 3,8 IC95% 1,5-11,1). Nello stesso studio, per le donne con seno denso categorie BI-RADS C+D la differenza nel tasso di identificazione di cancro invasivi è di 2,7 per 1000 donne sottoposte a screening, maggiore nel braccio DBT rispetto a DM (OR 1,48 IC95% 1,17-1,87) (Weigel S 2023).</p> <p>Cancro di intervallo: Nello studio MAITA i risultati per sottogruppi di densità mammografica sono disponibili solo per Reggio Emilia (24495 donne). il tasso di cancro intervallo è simile nei due bracci: BI-RADS C+D: DBT+DM 0,23% (14 cancro) Vs DM 0,25% (15 cancro); RR 0,9 IC95% 0,5-1,9.</p> <p>Nel recente studio di Kerlikowske 2022, gli autori non riportano differenze tra i bracci (DBT Vs DM) nel tasso di cancro intervallo invasivi in nessuna delle categorie di densità. (Kerlikowske 2022)</p> <p>Cancro in stadio avanzato: L'incidenza di cancro avanzati ai successivi passaggi di screening era uno dei co-endpoint primari dello studio MAITA e sarà stimato dopo due round completati (4.5 anni dalla fine del reclutamento).</p> <p>L'unico recente studio identificato che ha riportato l'incidenza di cancro avanzato è quello di Kerlikowske 2022. Gli autori non riportano differenze tra i bracci (DBT Vs DM) nel tasso di cancro in stadio avanzato in nessuna delle categorie di densità. (Kerlikowske 2022)</p> <p>Bibliografia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kerlikowske K, Su YR, Sprague BL, Tosteson ANA, Buist DSM, Onega T, Henderson LM, Alsheik N, Bissell MCS, O'Meara ES, Lee CI, Miglioretti DL. Association of Screening With Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography With Risk of Interval Invasive and Advanced Breast Cancer. JAMA. 2022 Jun 14;327(22):2220-2230. doi: 10.1001/jama.2022.7672. • Weigel S, Heindel W, Hense HW, Decker T, Gerß J, Kerschke L; TOSYMA Screening Trial Study Group. Breast Density and Breast Cancer Screening with Digital Breast Tomosynthesis: A TOSYMA Trial Subanalysis. Radiology. 2023 Feb;306(2):e221006. doi: 10.1148/radiol.221006. 	<p>Il panel basa il giudizio sull'aumento del tasso di identificazione considerato come effetto desiderabile e sulla riduzione dei cancro identificati al secondo round. L'assenza di un eccesso di incidenza cumulativa nei due round nel braccio DBT permette di considerare l'aumento di detection un proxy dell'anticipazione diagnostica di lesioni clinicamente rilevanti e riduce la possibilità le lesioni trovate dalla DBT comportino una sovradiagnosi aggiuntiva rispetto a quanto avviene con la DM. Questa considerazione è stata al contrario motivo di riserve nel poter valutare l'aumento di detection un effetto desiderabile nella popolazione generale (PICO 1 del capitolo tomosintesi).</p> <p>I dati stratificati dello studio di Kerlikowske et al e di MAITA non permettono di quantificare differenze di effetto nelle donne con seno estremamente denso (categoria D) rispetto alle donne con densità categoria C. Inoltre, i risultati di questo studio devono essere interpretati con cautela, visto che lo studio non ha un disegno randomizzato e non è possibile distinguere i cancro avanzati diagnosticati al primo round con DBT, che non possono essere stati influenzati dalla DBT stessa nel loro stadio alla diagnosi, da quelli diagnosticati nei round successivi.</p> <p>Il panel nota che per gli esiti Cancro intervallo e Cancro in stadio avanzato sono state considerate evidenze provenienti anche da studi che hanno utilizzato DBT+DM nel braccio di intervento. Dato il numero esiguo di lesioni non visibili alla DBT ma visibili alla DM mandate ad approfondimento si considera che gli effetti a valle del test osservati in studi con DBT+DM siano sovrapponibili a quelli osservabili con DBT+2D sintetica.</p> <p>Il panel nota che nel braccio di intervento dello studio MAITA sono incluse sia donne sottoposte a DBT+DM sia donne sottoposte a DBT + 2D sintetica.</p>
---	---	---

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

Judgement	Research evidence					Additional considerations
	Original					
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	Outcomes	N^o of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)	
	Breast cancer detection	14089 (2 observational studies) ^{1,2,a,b}	⊕⊗⊗⊗ VERY LOW ^{c,d,e,f,g}	RR 1.43 (0.85 to 2.40) ^h	Risk with digital mammography	Risk difference with tailored screening with digital breast tomosynthesis (DBT) (including synthesized 2D images)
					Study population	
					704 per 100.000	303 more per 100.000 (106 fewer to 986 more)
	Adverse effects (false positive)	13954 (2 observational studies) ^{1,2,a,b}	⊕⊕⊗⊗ LOW ^{c,d,f}	RR 1.21 (0.77 to 1.91) ^h	Risk with digital mammography	Risk difference with tailored screening with digital breast tomosynthesis (DBT) (including synthesized 2D images)
					Study population	
					3555 per 100.000	747 more per 100.000 (818 fewer to 3235 more)
	Breast cancer mortality - not reported	-	-	-	-	-
	Breast cancer stage - not reported	-	-	-	-	-
	Interval breast cancer - not reported - not reported	-	-	-	-	-
Mastectomy - not reported - not reported	-	-	-	-	-	
Provision of chemotherapy - not reported - not reported	-	-	-	-	-	
Adverse effects - not reported - not reported	-	-	-	-	-	
<p>1. Bernardi, D., Gentilini, M. A., De Nisi, M., Pellegrini, M., Fanto, C., Valentini, M., Sabatino, V., Luparia, A., Houssami, N. Effect of implementing digital breast tomosynthesis (DBT) instead of mammography on population screening outcomes including interval cancer rates: Results of the Trento DBT pilot evaluation. Breast; 2019.</p>						
						<p>As agreement within the GDG could not be reached, voting among the members without CoI resulted in the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 members voted 'Small' • 3 members voted 'Moderate' • 1 member abstained.

	<p>2. Moshina N, Aase HS, Danielsen AS, Haldorsen IS, Lee CI, Zackrisson S, Hofvind S. Comparing Screening Outcomes for Digital Breast Tomosynthesis and Digital Mammography by Automated Breast Density in a Randomized Controlled Trial: Results from the To-Be Trial. Radiology; 2020.</p> <p>a. The risk of bias was assessed using an ad-hoc modified QUADAS-2 tool to a comparative diagnostic test question.</p> <p>b. Paired cohort studies provided partial diagnostic information.</p> <p>c. There was an unexplained relevant heterogeneity on the effect size across studies.</p> <p>d. The results show imprecise estimates going from relevant decrease to increase in the absolute effect but mainly driven by the inconsistency across studies.</p> <p>e. There was a low number of events across studies.</p> <p>f. There was an unbalance in the readers' experience for DM compared to DBT (less experienced for the latter).</p> <p>g. The panel judged that in the context of the recommendation, controlling the analysis by the bias due to the reader's experience unbalance would probably lead to results even more in favor of DBT and therefore did not downgrade the certainty.</p> <p>h. PR = proportion ratio</p>	
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>Tasso di richiami falsi positivi:</p> <p>Nello studio MAITA i dati sulla densità sono disponibili per 24495 donne di Reggio Emilia. Gli effetti relativi sono leggermente più bassi nelle donne con seno denso (C+D), compreso anche il tasso di richiamo che in questo gruppo di donne è più alto con DM:</p> <p>Tasso di richiamo · <i>BI-RADS</i> C+D: DBT+DM 4,5% (266 richiami) Vs DM 4,8% (286 richiami); RR 0,9 IC95% 0,8-1,1</p> <p>Falsi positivi · <i>BI-RADS</i> C+D: DBT+DM 3,6% (217 falsi positivi) Vs DM 4,3% (255 falsi positivi); RR 0,9 IC95% 0,7-1,0</p> <p>Nel recente studio di Kerlikowske 2022, gli autori riportano un tasso di richiami per falsi positivi più basso nel braccio DBT Vs DM nelle sole donne con seno di categoria ACR BI-RADS A e B (Almost entirely fatty; Scattered fibroglandular densities). (Kerlikowske 2022)</p> <p>Nel trial tedesco TOSYMA il tasso di richiami aumenta all'aumentare della classe di densità del seno ma non emergono differenze per braccio (DBT Vs DM). (Weigel S 2023)</p> <p>Sovradiagnosi:</p> <p>Nello studio MAITA i dati sulla densità sono disponibili per 24495 donne di Reggio Emilia. Nelle 11948 donne con seno denso (BI-RADS C+D), il tasso di identificazione al secondo round era più basso nel braccio DBT+DM (0,33% vs 0,60%, IRR 0,56 IC95% 0,32-0,98) e l'incidenza cumulativa era simile nei due bracci (88 vs 83, IRR DBT+DM vs DM 1,06 IC95% 0,79-1,43).</p>	<p>Il panel valuta gli effetti indesiderati come small soprattutto per l'assenza di sovradiagnosi suggerita dal dato di incidenza cumulativa nei due round simile fra i due bracci osservato nello studio REtomo (parte del consorzio MAITA).</p> <p>Nonostante il quadro dei risultati dopo gli aggiornamenti della revisione e l'integrazione con i dati di MAITA (limitati al solo trial REtomo, Pattacini 2022) portino a considerare una minor quantità di effetti indesiderati rispetto al corpus di evidenze su cui si è basato il panel europeo, il panel ha deciso di non rivedere il giudizio da "small" a "trivial".</p>

	<p>Bibliografia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kerlikowske K, Su YR, Sprague BL, Tosteson ANA, Buist DSM, Onega T, Henderson LM, Alsheik N, Bissell MCS, O'Meara ES, Lee CI, Miglioretti DL. Association of Screening With Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography With Risk of Interval Invasive and Advanced Breast Cancer. JAMA. 2022 Jun 14;327(22):2220-2230. doi: 10.1001/jama.2022.7672. • Pattacini P, Nitrosi A, Giorgi Rossi P, Duffy SW, Iotti V, Ginocchi V, Ravaioli S, Vacondio R, Mancuso P, Ragazzi M, Campari C; RETomo Working Group. A Randomized Trial Comparing Breast Cancer Incidence and Interval Cancers after Tomosynthesis Plus Mammography versus Mammography Alone. Radiology. 2022;303(2):256-266. doi: 10.1148/radiol.211132 • Weigel S, Heindel W, Hense HW, Decker T, Gerß J, Kerschke L; TOSYMA Screening Trial Study Group. Breast Density and Breast Cancer Screening with Digital Breast Tomosynthesis: A TOSYMA Trial Subanalysis. Radiology. 2023 Feb;306(2):e221006. doi: 10.1148/radiol.221006. 	
--	---	--

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

Judgement	Research evidence	Additional considerations
	Original	
<ul style="list-style-type: none"> • Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 		<p>The GDG members agreed the overall certainty is very low. The certainty was low for test accuracy but as there is uncertainty about the downstream consequences, the overall certainty is very low.</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low • Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	Adolopment	<p>Il panel ha ritenuto di aumentare il livello di evidenze a low per l'utilizzo di evidenze di contesto italiano da studio randomizzato soprattutto riguardo l'incidenza cumulativa sui due round e la detection al successivo passaggio di screening.</p>

Values

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

Judgement	Research evidence	Additional considerations																					
	Original																						
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability ○ No known undesirable outcomes 	<p>Date of last search: January 2021</p> <table border="1" data-bbox="430 337 1350 730"> <thead> <tr> <th>Outcome</th> <th>Finding</th> <th>Certainty</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>False-positive related adverse effects (psychological distress/biopsies and surgeries)</td> <td>Women associate false-positive results with significant psychosocial distress. At baseline, the psychosocial impact is similar to being diagnosed with breast cancer. In most women, it tends to diminish at six months, while for some, it results in longer-term anxiety. Most women are willing to accept false-positive results to some extent¹, as it is recognized as an expected consequence of breast cancer screening. False positives do not deter women from future screening (even when it implies an invasive procedure). ¹ "Women would be willing to accept a mean of 47.8 false-positive biopsies (median 27.2) (95% CI 24.9 to 70.8) to avoid one breast cancer death. 95% of women would accept between 6.7 and 127.3 false mammograms to save one life. 29% of women would be willing to accept 50 false-positive mammographies to avoid one breast cancer death (Sicic 2018)". On average, women were willing to accept nearly 1.72 (CI 1.47–1.97) additional unnecessary follow-ups for one additional cancer detected per 100 women screened (Vass 2018)".</td> <td>⊕⊕⊕⊕ HIGH</td> </tr> <tr> <td>Anxiety</td> <td>Most women describe being anxious, to a variable degree¹, about attending mammography screening or follow-up investigations. Women highly value avoiding anxiety caused by delays in receiving test results. A suboptimal or confusing language used by staff when giving the diagnosis may increase their anxiety. ¹ "The mean State-Trait Anxiety Inventory (STAI) score was 33.9±12.7 (range 20-80). A higher STAI score (reflecting more anxiety) was significantly associated with a higher personal cancer risk estimate (Grimm 2018)".</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERATE due to imprecision and adequacy</td> </tr> <tr> <td>Overdiagnosis</td> <td>The majority of women are not aware of overdiagnosis. After being exposed to the concept, some women have difficulties understanding its meaning and implications. The term overdiagnosis generates confusion and, to some extent, causes them anxiety. Women who understand overdiagnosis are willing to accept its occurrence to some degree¹ (implying surgery or treatment of malignancies without impacting life expectancy). Demographic factors influence willingness. ¹ "Women would be willing to accept, on average, 14.1 cases of overdiagnosis (median 9.6) to avoid one breast cancer-related death (95% CI 12.9 to 15.2). 95% of women would be willing to accept between 2.9 and 49.2 overdiagnosis to save one life. 49% of women would be willing to accept 10 cases of overdiagnosis to avoid one death due to breast cancer (Sicic 2018). "The median acceptable maximum number of over detected and overtreated cases in breast cancer screening ranged from 150/1,000 women to 313/1,000 women (for a 10% or 50% breast cancer mortality reduction, respectively) (Van den Bruel 2015)".</td> <td>⊕⊕⊕⊕ HIGH¹</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="430 803 1350 1055"> <thead> <tr> <th>Outcome</th> <th>Finding</th> <th>Certainty</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Burden and inconvenience</td> <td>Most women find breast cancer screening burdensome or inconvenient. <i>For attending the appointment:</i> women require overcoming: 1) logistical implications, such as investing time and money to reach the screening site, and 2) psychological distress derived from fear of a positive result, fear of radiation consequences, embarrassment, and previous unpleasant experiences of impersonal or not accessible care (e.g., long waiting times, bureaucracy, language or health literacy barriers). <i>During mammography:</i> women experience pain with variable narratives of the level of discomfort¹. However, for most women, the perceived benefit of reducing the risk of dying of breast cancer via early detection outweighs the pain. ¹ "The pressure applied on the breast during the examination was reported as acceptable (46%), very unpleasant (26%), and in between the two (28%). The percentage of women reporting very unpleasant pressure ranged between 11% and 44% (Almog 2008). The experience of pain went from not feeling pain at all, to struggling to tolerate it (Sterlingova 2018, Whelehan 2017)".</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERATE due to risk of bias / methodological limitations</td> </tr> <tr> <td></td> <td><i>When needing additional diagnostic procedures:</i> women prefer precision over comfort. Most women report feeling more relief and confidence if they choose the intervention with a better chance of finding cancer, disregarding its invasiveness (e.g., preferring biopsy to image-based follow up).</td> <td>⊕○○○ VERY LOW due to risk of bias, imprecision, and indirectness</td> </tr> </tbody> </table> <p>1 Certainty of the quantitative evidence for this outcome was judged as low. The overall confidence rating presented here represents the certainty of the qualitative evidence.</p>	Outcome	Finding	Certainty	False-positive related adverse effects (psychological distress/biopsies and surgeries)	Women associate false-positive results with significant psychosocial distress. At baseline, the psychosocial impact is similar to being diagnosed with breast cancer. In most women, it tends to diminish at six months, while for some, it results in longer-term anxiety. Most women are willing to accept false-positive results to some extent ¹ , as it is recognized as an expected consequence of breast cancer screening. False positives do not deter women from future screening (even when it implies an invasive procedure). ¹ "Women would be willing to accept a mean of 47.8 false-positive biopsies (median 27.2) (95% CI 24.9 to 70.8) to avoid one breast cancer death. 95% of women would accept between 6.7 and 127.3 false mammograms to save one life. 29% of women would be willing to accept 50 false-positive mammographies to avoid one breast cancer death (Sicic 2018)". On average, women were willing to accept nearly 1.72 (CI 1.47–1.97) additional unnecessary follow-ups for one additional cancer detected per 100 women screened (Vass 2018)".	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Anxiety	Most women describe being anxious, to a variable degree ¹ , about attending mammography screening or follow-up investigations. Women highly value avoiding anxiety caused by delays in receiving test results. A suboptimal or confusing language used by staff when giving the diagnosis may increase their anxiety. ¹ "The mean State-Trait Anxiety Inventory (STAI) score was 33.9±12.7 (range 20-80). A higher STAI score (reflecting more anxiety) was significantly associated with a higher personal cancer risk estimate (Grimm 2018)".	⊕⊕⊕○ MODERATE due to imprecision and adequacy	Overdiagnosis	The majority of women are not aware of overdiagnosis. After being exposed to the concept, some women have difficulties understanding its meaning and implications. The term overdiagnosis generates confusion and, to some extent, causes them anxiety. Women who understand overdiagnosis are willing to accept its occurrence to some degree ¹ (implying surgery or treatment of malignancies without impacting life expectancy). Demographic factors influence willingness. ¹ "Women would be willing to accept, on average, 14.1 cases of overdiagnosis (median 9.6) to avoid one breast cancer-related death (95% CI 12.9 to 15.2). 95% of women would be willing to accept between 2.9 and 49.2 overdiagnosis to save one life. 49% of women would be willing to accept 10 cases of overdiagnosis to avoid one death due to breast cancer (Sicic 2018). "The median acceptable maximum number of over detected and overtreated cases in breast cancer screening ranged from 150/1,000 women to 313/1,000 women (for a 10% or 50% breast cancer mortality reduction, respectively) (Van den Bruel 2015)".	⊕⊕⊕⊕ HIGH ¹	Outcome	Finding	Certainty	Burden and inconvenience	Most women find breast cancer screening burdensome or inconvenient. <i>For attending the appointment:</i> women require overcoming: 1) logistical implications, such as investing time and money to reach the screening site, and 2) psychological distress derived from fear of a positive result, fear of radiation consequences, embarrassment, and previous unpleasant experiences of impersonal or not accessible care (e.g., long waiting times, bureaucracy, language or health literacy barriers). <i>During mammography:</i> women experience pain with variable narratives of the level of discomfort ¹ . However, for most women, the perceived benefit of reducing the risk of dying of breast cancer via early detection outweighs the pain. ¹ "The pressure applied on the breast during the examination was reported as acceptable (46%), very unpleasant (26%), and in between the two (28%). The percentage of women reporting very unpleasant pressure ranged between 11% and 44% (Almog 2008). The experience of pain went from not feeling pain at all, to struggling to tolerate it (Sterlingova 2018, Whelehan 2017)".	⊕⊕⊕○ MODERATE due to risk of bias / methodological limitations		<i>When needing additional diagnostic procedures:</i> women prefer precision over comfort. Most women report feeling more relief and confidence if they choose the intervention with a better chance of finding cancer, disregarding its invasiveness (e.g., preferring biopsy to image-based follow up).	⊕○○○ VERY LOW due to risk of bias, imprecision, and indirectness	<p>In this update, we included 29 new studies (Solbjør M, 2011, Lown BA, 2009, Nagler et al., 2017, Kalsta, 2012, Kaltsa A, 2013, Toledo-Chávarri et al., 2017, Trigoni et al., 2008, Solbjør et al., 2018, Seaman et al., 2021, Püschel et al., 2010, Pappadis et al., 2018, Norfjord Van Zyl et al., 2018, Morris, 2015, Mathers et al., 2013, Lopez EDS, 2009, Lippey J, 2019, Lee J, 2016, Lindberg et al., 2013, Kissal A, 2011, Ferrat E, 2013, Kang HS, 2008, Dore C, 2013, Bonomi AE, 2008, Whelehan P, 2017, Vass CM, 2018, Almog R, 2008, Sicic J, 2018, Sterlingova T, 2018, Grimm LJ, 2018, Barter-Godfrey S, 2007)(11,467 additional women). The confidence in some findings is now higher (e.g., false-positive related adverse events and overdiagnosis). More detail about anxiety and burden (and inconvenience) is also available.</p> <p>The GDG agrees there is possibly important uncertainty or variability around how much people value the main outcomes.</p>
Outcome	Finding	Certainty																					
False-positive related adverse effects (psychological distress/biopsies and surgeries)	Women associate false-positive results with significant psychosocial distress. At baseline, the psychosocial impact is similar to being diagnosed with breast cancer. In most women, it tends to diminish at six months, while for some, it results in longer-term anxiety. Most women are willing to accept false-positive results to some extent ¹ , as it is recognized as an expected consequence of breast cancer screening. False positives do not deter women from future screening (even when it implies an invasive procedure). ¹ "Women would be willing to accept a mean of 47.8 false-positive biopsies (median 27.2) (95% CI 24.9 to 70.8) to avoid one breast cancer death. 95% of women would accept between 6.7 and 127.3 false mammograms to save one life. 29% of women would be willing to accept 50 false-positive mammographies to avoid one breast cancer death (Sicic 2018)". On average, women were willing to accept nearly 1.72 (CI 1.47–1.97) additional unnecessary follow-ups for one additional cancer detected per 100 women screened (Vass 2018)".	⊕⊕⊕⊕ HIGH																					
Anxiety	Most women describe being anxious, to a variable degree ¹ , about attending mammography screening or follow-up investigations. Women highly value avoiding anxiety caused by delays in receiving test results. A suboptimal or confusing language used by staff when giving the diagnosis may increase their anxiety. ¹ "The mean State-Trait Anxiety Inventory (STAI) score was 33.9±12.7 (range 20-80). A higher STAI score (reflecting more anxiety) was significantly associated with a higher personal cancer risk estimate (Grimm 2018)".	⊕⊕⊕○ MODERATE due to imprecision and adequacy																					
Overdiagnosis	The majority of women are not aware of overdiagnosis. After being exposed to the concept, some women have difficulties understanding its meaning and implications. The term overdiagnosis generates confusion and, to some extent, causes them anxiety. Women who understand overdiagnosis are willing to accept its occurrence to some degree ¹ (implying surgery or treatment of malignancies without impacting life expectancy). Demographic factors influence willingness. ¹ "Women would be willing to accept, on average, 14.1 cases of overdiagnosis (median 9.6) to avoid one breast cancer-related death (95% CI 12.9 to 15.2). 95% of women would be willing to accept between 2.9 and 49.2 overdiagnosis to save one life. 49% of women would be willing to accept 10 cases of overdiagnosis to avoid one death due to breast cancer (Sicic 2018). "The median acceptable maximum number of over detected and overtreated cases in breast cancer screening ranged from 150/1,000 women to 313/1,000 women (for a 10% or 50% breast cancer mortality reduction, respectively) (Van den Bruel 2015)".	⊕⊕⊕⊕ HIGH ¹																					
Outcome	Finding	Certainty																					
Burden and inconvenience	Most women find breast cancer screening burdensome or inconvenient. <i>For attending the appointment:</i> women require overcoming: 1) logistical implications, such as investing time and money to reach the screening site, and 2) psychological distress derived from fear of a positive result, fear of radiation consequences, embarrassment, and previous unpleasant experiences of impersonal or not accessible care (e.g., long waiting times, bureaucracy, language or health literacy barriers). <i>During mammography:</i> women experience pain with variable narratives of the level of discomfort ¹ . However, for most women, the perceived benefit of reducing the risk of dying of breast cancer via early detection outweighs the pain. ¹ "The pressure applied on the breast during the examination was reported as acceptable (46%), very unpleasant (26%), and in between the two (28%). The percentage of women reporting very unpleasant pressure ranged between 11% and 44% (Almog 2008). The experience of pain went from not feeling pain at all, to struggling to tolerate it (Sterlingova 2018, Whelehan 2017)".	⊕⊕⊕○ MODERATE due to risk of bias / methodological limitations																					
	<i>When needing additional diagnostic procedures:</i> women prefer precision over comfort. Most women report feeling more relief and confidence if they choose the intervention with a better chance of finding cancer, disregarding its invasiveness (e.g., preferring biopsy to image-based follow up).	⊕○○○ VERY LOW due to risk of bias, imprecision, and indirectness																					
	Adolpment																						
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability ○ No known undesirable 	No additional research evidence, local or global considered	<p>I dati dello studio ATS Milano confermano che le donne danno un grande disvalore al cancro d'intervallo (deNard 2022).</p> <p>Il panel valuta che nel contesto italiano la variabilità del valore dato dalle donne agli outcome utilizzati per la quantificazione degli effetti desiderati e indesiderati sia minore.</p>																					

outcomes		[Rif: De Nard F, Deandrea S, Bastiampillai AJ, Cavazzana L, Carnevali D, Principi N, Luconi E, Schulz PJ, Castaldi S, Silvestri AR. Percezione, pregiudizi e preferenze informative delle donne milanesi sui limiti dello screening mammografico e sulla sovradiagnosi: indagine think-aloud sul nuovo materiale comunicativo dell’Agenzia di tutela della salute della Città Metropolitana di Milano. Epidemiol Prev. 2021 Jul-Aug;45(4):271-280.]
----------	--	---

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

Judgement	Research evidence	Additional considerations
	Original	
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 		<p>To help the panel make a decision on the balance of effects, in addition to the criteria above (desirable and undesirable effects and values), and taking into account that most outcomes were diagnostic accuracy ones, the criteria below from the diagnostic framework were considered.</p> <p>The GDD considered that, in the presence of neutral recommendation for using either DBT or digital mammography to screen women with an average risk of cancer, the potential misclassification cannot substantially change the balance of desirable and undesirable effects.</p> <p>As agreement within the GDG could not be reached, voting among the members without CoI resulted in the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 members voted ‘Probably favors the intervention’ • 4 members voted ‘Does not favors either the intervention or the comparison’
	Adolopment	

<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 		<p>Il panel giudica che sia probabilmente a favore dell'intervento per i dati sull'incidenza cumulativa che suggeriscono assenza di sovradiagnosi aggiuntiva rispetto allo screening con DM. Ciò permette di considerare l'aumento di detection come un proxy dell'anticipazione diagnostica di lesioni clinicamente rilevanti senza le riserve espresse per la popolazione generale (PICO 1 del capitolo tomosintesi)</p>
--	--	--

Resources required
How large are the resource requirements (costs)?

Judgement	Research evidence	Additional considerations															
	Original																
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ● Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 	<p>Date of last search: February 2021</p> <p>One economic evaluation conducted from the perspective of the health system in the Netherlands estimated a higher cost per one screened woman using DBT (80€ to 96€) instead of DM (64€), resulting in an additional cost of 16€ to 32€ per a DBT examination.</p> <table border="1" data-bbox="424 768 1373 1029"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Screening using DBT</th> <th>Screening using DM</th> <th>Variation</th> <th>Quality</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Unitary cost per one screening examination (equipment, examination, reading time, storage)</td> </tr> <tr> <td>1 cost-effectiveness microsimulation Markov model study</td> <td>80 € or 96 €^b</td> <td>64 €^b</td> <td>Increase of 16 € or 32 € per examination</td> <td>⊕⊕○○ LOW^a</td> </tr> </tbody> </table> <p>€: Euros. ICER: Incremental cost-effectiveness ratio. LYG: Life years gained.</p> <p>Explanations</p> <p>a. Very serious indirectness due to the following issues: the study was conducted from the perspective of the health system in the Netherlands, which may not be applicable to other European countries. The cost of mammography and DBT are model inputs. The cost of a mammography was determined as the cost of the whole Dutch national screening program divided by the number of participants, as reported by the National evaluation of breast cancer screening in the Netherlands 1990-2011/2012, LEBT2014. This is a direct cost, reported in Euros (€) from 2012-year value, which may not represent the current value of a mammography. The base price for DBT was estimated at 1.5 times the DM costs, 96 € per screen, given the higher equipment costs, added digital storage capacity, more expensive reading stations and the double-reading time for DBT. Additionally, a lower estimated cost for DBT was also simulated, which was 1.25 times the DM cost, i.e. €80 per screen.</p>	Study	Screening using DBT	Screening using DM	Variation	Quality	Unitary cost per one screening examination (equipment, examination, reading time, storage)					1 cost-effectiveness microsimulation Markov model study	80 € or 96 € ^b	64 € ^b	Increase of 16 € or 32 € per examination	⊕⊕○○ LOW ^a	<p>The GDG considered that the presence of breast density is known. The selection of the population on which you would do this intervention has a cost. We are taking a population perspective, this means only about 40% of all women would undergo this intervention, but costs were still considered to be moderate by the GDG.</p> <p>The increase of € 16 to 32 is higher than the 8.5€ previously reported by (Moger, 2019). Differences in the additional cost may be explained by the following reasons. First, the lower additional cost (8.5€) was obtained directly from the To-Be trial in Norway where the screening machines ran at a 100% capacity throughout the study period. The GDG noted that there are very serious concerns with regards to indirectness due to the study was conducted in Norway and its results may not be applicable to other European countries.</p> <p>In making the judgment, the GDG made also additional consideration based on: The reading time for DBT doubles the DM time (Skaane P, 2013) The price of DBT units and workstations entails an upfront investment. DBT storage space is higher than DM (Patterson , 2014, Lee CI, 2015).</p>
Study	Screening using DBT	Screening using DM	Variation	Quality													
Unitary cost per one screening examination (equipment, examination, reading time, storage)																	
1 cost-effectiveness microsimulation Markov model study	80 € or 96 € ^b	64 € ^b	Increase of 16 € or 32 € per examination	⊕⊕○○ LOW ^a													

	<p>References</p> <p>1. Wang J, et al. The cost-effectiveness of digital breast tomosynthesis in a population breast cancer screening program. Eur Radiol. 2020 Oct;30(10):5437-5445.</p>	Other specific factors affect the use of resources such the capacity to the screening machines, and the number of women screened.
--	--	---

	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ● Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 	<p>L'analisi dei costi condotta per MAITA, è stata effettuata con una Budget impact Analysis.</p> <p>Nello scenario con implementazione della DBT al sottogruppo con densità BI-RADS C+D il costo stimato per donna sottoposta a screening (senza includere i costi degli inviti) è di 80€ (Vs 74€ dello screening con DM) o di 158€ (Vs 143€ dello screening con con DM) includendo il costo dei trattamenti. Aumento stimato del costo totale di un programma di circa 10,7%.</p> <p>Nello scenario con implementazione della DBT al sottogruppo con densità BI-RADS D il costo stimato per donna sottoposta a screening (senza includere i costi degli inviti) è di 75€ (Vs 74€ dello screening con DM) o di 148€ (Vs 143€ dello screening con DM) includendo il costo dei trattamenti. Aumento stimato del costo totale di un programma di circa 3,2%.</p>	Il panel giudica le risorse richieste moderate, e sottolinea come l'impatto sul totale delle risorse richieste dal programma di screening dipenda fortemente dalle categorie di densità incluse nell'estensione: se solo Bi-RADS D o C+D.

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

Judgement	Research evidence	Additional considerations
	Original	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>The certainty of the evidence is low due to very serious indirectness. The study was conducted from the perspective of the health system in the Netherlands, which may not be applicable to other European countries. The cost of mammography and DBT are model inputs. The cost of a mammography was determined as the cost of the whole Dutch national screening program divided by the number of participants, as reported by the National evaluation of breast cancer screening in the Netherlands 1990-2011/2012, LEBT2014. This is a direct cost, reported in Euros (€) from 2012-year value, which may not represent the current value of a mammography. The base price for DBT was estimated at 1.5 times the DM costs, 96 € per screen, given the higher equipment costs, added digital storage capacity, more expensive reading stations and the double-reading time for DBT. Additionally, a lower estimated cost for DBT was also simulated, which was 1.25 times the DM cost, i.e. €80 per screen.</p>	The GDG agreed the certainty of the evidence of resource requirements is low.

	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies 		<p>Sulla base delle evidenze locali provenienti dall'HTA del progetto MAITA, il panel ritiene che la certezza delle evidenze sulle risorse necessarie, limitatamente al contesto italiano, sia maggiore.</p>

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

Judgement	Research evidence	Additional considerations
	Original	
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 	<p>Date of last search: February 2021</p> <p>One cost-effectiveness study performed in the Netherlands (Wang2020) reported that the ICER per LYG was strongly affected by two variables, the sensitivity of DBT and its cost. At a sensitivity of 80%, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) per life-year gained (LYG) ranged from 20,800 € to 41,000 €, at a DBT cost of 80 € to 96 €, respectively. At a sensitivity of 90%, the ICER per LYG ranged from 8,800 € to 17,300 €, at a DBT cost of 80 € to 96 €, respectively.</p>	<p>As agreement within the GDG could not be reached, voting among the members without CoI resulted in the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 members voted 'Probably favors the intervention' • 2 members voted 'Probably favors the comparator' • 2 members voted 'Does not favor either the intervention or the comparison' • 1 member abstained.

Study	Screening using DBT	Screening using DM	Variation	Quality
ICER per LYG (at a sensitivity of 80% and cost of 80 € to 96 € per DBT)				
1 cost-effectiveness microsimulation Markov model study	Cost: not reported LYG: 1,372 LYG per 10,000 screened from 50 to 74 years (Lifetime horizon)	Cost: not reported LYG: 1,353 LYG per 10,000 women screened from age 50 to 74 years (Lifetime horizon)	Cost: not reported LYG: +19 ICER: 20,800 € to 41,000 € per LYG	⊕○○○ VERY LOW a,b
ICER per LYG (at a sensitivity of 90% and cost of 80 € to 96 € per DBT)				
1 cost-effectiveness microsimulation Markov model study	Cost: not reported LYG: 1,441 LYG per 10,000 screened from 50 to 74 years (Lifetime horizon)	Cost: not reported LYG: 1,353 LYG per 10,000 women screened from age 50 to 74 years (Lifetime horizon)	Cost: not reported LYG: +88 ICER: 8,800 € to 17,300 € per LYG	⊕○○○ VERY LOW a,b

a. Very serious indirectness since the study was conducted from the perspective of the health system in the Netherlands, which may not be applicable to other European countries. The inputs for the model variables were based on systematic reviews (data from US and European studies) and published data and costs from The Netherlands. The model assumed that the sensitivity of DBT was constant across breast densities and evaluated the sensitivity values from 65 to 100% in steps of 5%, with a lower boundary of 65 set at the minimum estimate for DM sensitivity. The DBT specificity was fixed at 96.5%, which was the same as the specificity of DM. The model also assumed an 80% participation rate, which may overestimate the cost-effectiveness of DBT screening for programmes with lower participation rates. Only invasive cancers were considered, which may not affect the cost-effectiveness of DBT if its detection of DCIS is like DM. Only direct costs, 2012-year Euro (€) value, for screening, diagnosis and treatment were included. A discount of 3% was applied to costs and benefits.

b. Very serious imprecision since the variation in two parameters of the model, sensitivity of DBT and cost of DBT, strongly affected the ICER. The incremental cost of using DBT instead of DM in women with dense breast was not reported.

References

1. Wang J, et al. The cost-effectiveness of digital breast tomosynthesis in a population breast cancer screening program. Eur Radiol. 2020 Oct;30(10):5437-5445.

Adolopment

<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 	<p>No additional research evidence, local or global considered</p>	<p>Gli studi inclusi assumono una riduzione di falsi negativi complementare all'aumento di veri positivi (detection rate), ma i dati dei trial, non trovando una riduzione dei cancri intervallo, non confermano questo assunto. Il panel valuta comunque che il profilo di costo efficacia nelle donne con seno denso sia migliore rispetto alla popolazione generale. Due fattori contribuiscono: il migliore rapporto fra effetti desiderati e indesiderati, e il maggior rischio di base che porta un minor costo per lesione individuata.</p> <p>il gruppo vota: 8: probably favor intervention 3: no included studies</p>
---	--	---

Equity

What would be the impact on health equity?

Judgement	Research evidence	Additional considerations
	Original	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ● Varies ○ Don't know 	<p>No evidence was identified.</p>	<p>In previous meetings, the GDG felt that within programmes there may be policy decisions to restrict them if there are increased costs and the programme is unable to fund universal participation.</p> <p>The GDG considered that the available evidence did not change and decided to confirm the previous judgment of 'varies'.</p>
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ● Varies ○ Don't know 	<p>Non sono stati identificati studi recenti in letteratura.</p> <p>Dall'intervista strutturata alle key person effettuata nell'ambito del progetto MAITA è emerso che 3 su 5 intervistati ritengono che non sia plausibile un impatto sull'equità, ma ha anche identificato le seguenti tematiche rilevanti per l'impatto sull'equità:</p> <p>“L'implementazione della DBT nello screening aumenterebbe l'adesione. Le donne spesso scelgono di non aderire allo screening perché eseguono l'esame presso i centri privati o in regime di senologia clinica dove viene proposto l'esame in 3D. Quindi per essere competitivi rispetto allo scenario che esula dallo screening mammografico, la DBT renderebbe di certo quest'ultimo più attrattivo. Sicuramente impatterebbe per lo stato socio economico più elevato che ha la possibilità di eseguire l'esame a pagamento.”</p> <p>“In linea generale donne di livello SES più elevato tendono ad avere una maggiore conoscenza della tomosintesi e in molti casi l'hanno già effettuata in contesti opportunistici e spesso la richiedono. A livello di adesione potrebbe avere, su un sottogruppo di popolazione, un impatto positivo sull'adesione nell'idea che sia un test più evoluto ed attendibile. Su coloro che invece temono un aumento di esposizione radiologica potrebbe rivelarsi un deterrente. Anche su queste tematiche si aprirebbero nuove necessità comunicative che lo screening organizzato dovrebbe gestire.”</p>	<p>Il panel considera anche l'impatto indiretto di una minore sostenibilità del programma di screening che porterebbe a minore estensione dei programmi e dunque una riduzione dell'equità. In altre parole, l'introduzione di una tecnologia che richiede maggiori tempi di lettura può esacerbare le disuguaglianze geografiche già esistenti. Queste considerazioni variano a seconda delle risorse di radiologi disponibili nel servizio sanitario. Il panel sottolinea che l'impatto è minore per l'introduzione della DBT per le donne con seno denso rispetto a quanto si avrebbe con un'implementazione per tutta la popolazione. La proporzione di donne con seno denso C+D</p>

		<p>è comunque il 50% circa nella popolazione fra i 45 e 74 anni. Il panel ritiene che un aumento dell'impatto sulle risorse del 10% (ipotesi in donne con seno denso PICO 3), anziché del 20% (ipotesi intera popolazione PICO 1), possa ridurre i problemi di sostenibilità, ma non rendere l'intervento sostenibile in modo così uniforme da non aver impatto sull'equità. Ciò porta a orientare verso un giudizio di eterogeneità fra contesti (varia). Rimane la maggiore equità di accesso rispetto ad una differenza di utilizzo fra screening organizzato e opportunistico.</p> <p>il panel vota: 11: varia 2: probably no impact</p>
--	--	--

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
	Original	
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Date of last search: April 2016</p> <p>No specific studies focusing on tomosynthesis (including synthetic 2D images) were identified. The findings, all from mammography studies, however, are likely to be generalizable to tomosynthesis (including synthetic 2D images) in addition to digital mammography, as both screening tests are associated with similar desirable and undesirable effects (e.g. false-positive findings or overdiagnosis). However, a systematic review (JRC Technical Report PICO 16-17, contract FWC443094032016; available upon request) found the following barriers associated with breast cancer screening with mammography: (a) lack of knowledge and misperceptions regarding preventive medicine and breast health (high confidence in evidence), (b) poor communication skills of healthcare providers (high confidence in evidence), (c) poor accessibility to breast screening, especially among women with disabilities (high confidence in evidence), (d) fear and stress related to the procedure and the possibility of cancer diagnosis (high confidence in evidence), (e) pain and discomfort during the procedure (moderate confidence in evidence), (f) embarrassment and shyness during the procedure (moderate confidence in evidence), (g) lack of support and encouragement from family members, caregivers and social network (moderate confidence in evidence), (h) lack of information regarding the available resources (low confidence in evidence) and (i) low prioritisation of breast cancer screening (low confidence in evidence). Women and relevant stakeholders expressed similar opinions.</p>	<p><u>Participants</u></p> <p>There may be variability in the acceptability for women as some may be concerned if in different programmes some women receive DBT and others DM.</p> <p>It was also noted that the need of referring women to another centre equipped with DBT might be not acceptable in certain countries.</p>
	Adolpment	
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Nell'ambito della valutazione di impatto organizzativo svolta all'interno del progetto MAITA, è stato identificato uno studio recente sull'accettabilità della tomosintesi da parte dei radiologi in USA. Il lavoro identifica alcuni temi rilevanti per l'accettabilità, non tutti pertinenti al contesto dello screening organizzato in Italia: disomogeneità nelle indicazioni e nella selezione dei pazienti (non pertinente per lo screening organizzato); uso delle immagini 2D sintetica (rilevante anche per lo screening organizzato); difficoltà nell'accesso a procedure di biopsia a guida stereotassica con DBT (può essere rilevante)(Gao 2017). Le interviste alle key person effettuate nell'ambito del progetto MAITA e le attività di implementazione della lettura durante il trial hanno messo in luce alcune tematiche rilevanti per i radiologi, legate all'incremento dei tempi di lettura, alla difficoltà di ottimizzare il workflow e sull'uso della 2D sintetica. Dall'esperienza del trial RETOMO, incluso in MAITA, è stata riportata dai TSMR una minore</p>	<p>Alcune associazioni pazienti riferiscono una forte richiesta da parte delle donne di effettuare la tomosintesi. Il panel ritiene però che gran parte di questa domanda sia indotta da convinzioni trasmesse dalle figure sanitarie di riferimento delle donne. Si sottolinea la necessità di costruire una comunicazione informata e condivisa rivolta alle donne.</p>

	<p>accettabilità da parte delle donne della DBT+DM con doppia acquisizione a causa della maggiore durata della compressione; il problema non dovrebbe essere rilevante in caso di utilizzo della DBT+2d sintetica oggetto di questo PICO, il tempo di compressione è comunque più lungo con la DBT.</p> <p>I dati di adesione ai trial condotti in Italia per lo studio MAITA sono alti (in tutti i centri è maggiore del 65%, e maggior e dell'80% se si escludono i motivi tecnici per mancata possibilità di randomizzazione), mostrando buona accettabilità da parte delle donne.</p> <p>I risultati della survey sulle conoscenze delle donne 45enni effettuata a Firenze sempre nell'ambito dello studio IMPETO, consorzio in MAITA, mostrano che il 12% delle donne prima del primo invito del programma di screening conosceva la tomosintesi o l'aveva già effettuata.</p> <p>I dati di Trento, su tutta la popolazione, (non riportati in questo PICO, si veda PICO 1 del capitolo tomosintesi) mostrano un lieve incremento dell'adesione allo screening dopo l'introduzione della DBT dal novembre 2014. (Battisti 2022, Gherardi 2019)</p> <p>Bibliografia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gao Y, Babb JS, Toth HK, Moy L, Heller SL. Digital Breast Tomosynthesis Practice Patterns Following 2011 FDA Approval: A Survey of Breast Imaging Radiologists. <i>Acad Radiol.</i> 2017;24(8):947-953. doi: 10.1016/j.acra.2016.12.011. • Battisti F, Mantellini P, Falini P, et al. Key performance indicators of breast cancer screening programmes in Italy, 2011-2019. <i>Ann Ist Super Sanita.</i> 2022;58(4):244-253. doi:10.4415/ANN_22_04_04 • Gherardi S, Masè M, Nollo G, Rigoni M. Tomosintesi digitale e screening dei tumori mammari. Rapid Relative Effectiveness Assessments (RREA). Provincia autonoma di Trento. Versione 1.4: ottobre 2019. 	<p>Per le donne: dati del programma di Trento e dei trial condotti in Italia mostrano una buona accettabilità.</p> <p>Per i radiologi: Maggiore sensazione di sicurezza, comporta accettabilità e attrattività per i radiologi.</p> <p>Difficile stabilire se questo possa aumentare la disponibilità dei radiologi alla lettura per i programmi di screening.</p> <p>Per i policy maker:</p> <p>Middle management: vi sono forti perplessità dovute all'aumento dei tempi di lettura.</p>
--	---	--

Feasibility
Is the intervention feasible to implement?

Judgement	Research evidence	Additional considerations
	Original	
<p>○ No</p> <p>○ Probably no</p> <p>○ Probably yes</p> <p>○ Yes</p> <p>● Varies</p> <p>○ Don't know</p>	<p>No evidence was identified.</p>	<p>The GDG acknowledged the following potential challenges:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The need for an infrastructure to archive data on breast density from previous screening exams and to share mammograms across centres • The use of DBT might increase the overall time for reading mammograms (either due to an increased time for reading a single mammogram or due to the necessity for the radiologist to rest between reading different mammograms)

		<ul style="list-style-type: none"> • In some countries, difficulties in recruiting radiologists for screening programmes exist <p>The GDG noted how the use of AI algorithms might help overcoming these challenges (please refer to the specific ECIBC recommendations on the use of AI in screening).</p>
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes ● Varies ○ Don't know 	<p>Non è stata condotta una revisione sistematica della letteratura. L'analisi condotta nell'ambito dello studio MAITA ha incluso:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ricognizione delle apparecchiature esistenti nei centri partecipanti e in Italia ● valutazione dell'impatto sulle attività di controlli di qualità per la fisica sanitaria ● valutazione dell'impatto sulle infrastrutture informatiche ● valutazione dell'impatto sulla logistica e organizzazione degli inviti, in particolare negli scenari di con screening personalizzato per densità o per età ● Valutazione dell'impatto sui tempi di lettura e acquisizione immagini <p>La dotazione di mammografi pro capite in Italia è fra le più alte in Europa, l'età media (66% con meno di 10 anni di vita) (Ministero della Salute 2017, Eurostat 2021) suggerisce che la gran parte dei mammografi sia adattabile a tomosintesi o abbia già la possibilità di effettuare tomosintesi. Questo è confermato anche dalla disponibilità di tomosintesi nei centri di MAITA e dall'andamento del reclutamento a Torino dove la randomizzazione 1:3, prevista proprio per ridurre il carico di DBT, è stata abbandonata per una randomizzazione 1:1.</p> <p>L'adozione della DBT richiede un raddoppio dei tempi dei controlli di qualità nella fase di introduzione e a regime un incremento di circa 8 ore per controllo di qualità semestrale per mammografo. Questi sono minori se la DBT è già in uso per la clinica o i II livelli. Specifica per lo screening è invece l'ottimizzazione dei processi di lettura sulle workstation e refertazione su RIS-PACS che richiede un lavoro a tantum iniziale.</p> <p>La DBT richiede più memoria per la conservazione e soprattutto per la trasmissione delle immagini, è dunque necessario dotare i RIS-PACS di maggiore capacità di archiviazione e servirsi di una rete più veloce. Si stima un aumento del 30% di spazio memoria sul totale di attività del dipartimento diagnostica.</p> <p>L'impatto sulla logistica e organizzazione degli inviti sarebbe rilevante solo in caso di implementazione per fasce di età o per densità. Sono in corso molti studi sperimentali che richiedono la segmentazione della popolazione target negli screening (esempio MISS, MyPeBS, TBST). La complessità organizzativa aumenta, ma la conduzione di questi studi all'interno dei programmi organizzati ne dimostra la fattibilità almeno nei contesti dove i sistemi gestionali sono robusti e flessibili. Nella personalizzazione per densità è emersa la difficoltà di scegliere la modalità del primo esame in donne con densità non nota (si vedano le nuove raccomandazioni ECIBC).</p> <p>L'impatto sui tempi di lettura mostra un aumento di circa il 100% della singola lettura che impatta con una riduzione del 33% delle letture per seduta.</p> <p>L'impatto sui tempi di lettura mostra un aumento di circa il 100% della singola lettura che impatta con una riduzione del 33% delle letture per seduta. È stato segnalato che il tempo di acquisizione dell'immagine pure raddoppia (range +50'' - +4'). Nei centri MAITA l'aumento va dai 10-20'' a 120'', con un impatto sulla riduzione delle mammografie per ora per mammografo che va da nessuna riduzione a un meno 30%.</p> <p>Il tempo di acquisizione dell'immagine pure raddoppia, con un impatto sulla riduzione delle mammografie per ora per mammografo che va da nessuna riduzione a un meno 30%. È possibile che parte dell'impatto in termini di riduzione del numero di letture o di acquisizioni sia dovuto al setting sperimentale.</p>	<p>Il panel ha messo in evidenza come l'aumento del tempo di lettura sia particolarmente critico alla luce della carenza di radiologi, anche se la criticità è minore rispetto all'implementazione per l'intera popolazione target. Infatti la popolazione target stimata nel caso dell'implementazione in donne con seno denso C+D sarebbe ridotta del 50%, con un impatto sull'assorbimento di risorse di circa il 10% di quelle attualmente assorbite dal programma di screening.</p> <p>Per quanto riguarda i tempi di acquisizione, il panel commenta che su larga scala e con differenti macchinari l'aumento dei tempi di acquisizione (incluso il raffreddamento delle macchine) impatterebbe anche sulla capacità dei programmi di effettuare mammografie. La valutazione della densità da parte del radiologo, non in automatico con software, richiederebbe di definire dei protocolli per integrarsi nel percorso di doppia lettura. Sulla base delle considerazioni espresse sull'equità e sull'accettabilità, il panel rivede il pre-voting e decide di votare:</p> <p>Ulteriori considerazioni emerse durante la peer-review e accolte dal panel: Una riduzione dei tempi di risposta con DBT a lettura assistita con AI potrebbe in prospettiva avere un effetto favorevole all'accettabilità dello screening.</p> <p>il gruppo vota: 10 varia 2 non si sa 1 probably no</p>

	<p>Le interviste alle key person effettuate nell'ambito del progetto MAITA hanno messo in luce ulteriori tematiche: I tecnici di radiologia identificano la necessità di una formazione specifica per rispondere alle domande delle utenti in caso di introduzione della nuova tecnologia. I percorsi personalizzati necessitano di informazione per le donne e dunque di particolare formazione per il personale di front office (tecnici, call centre, radiologi). Sono necessarie anche campagne informative dirette alla popolazione target.</p> <p>Bibliografia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ministero della Salute. Rapporto sulla rilevazione 2017 delle apparecchiature sanitarie in Italia. Gruppo di lavoro per il monitoraggio e l'aggiornamento dell'inventario: Ministero della Salute, Regioni, Agenas. 2017. Versione 2.0 Disponibile all'indirizzo https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2678_allegato.pdf • Eurostat. Medical technology. Code: hlth_rs equip. Last update of data: 12/07/2022. Last data available: 2021. European Union. 2021. Disponibile all'indirizzo: http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=hlth_rs equip&lang=en 	
--	--	--

Summary of judgements

CRITERIA	ORIGINAL	IMPORTANCE FOR DECISION	ADOLOPMENT	IMPORTANCE FOR DECISION
PROBLEM	Yes		Yes	
DESIRABLE EFFECTS	Moderate		Moderate	
UNDESIRABLE EFFECTS	Small		Small	
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low		Low	
VALUES	Possibly important uncertainty or variability		Possibly important uncertainty or variability	
BALANCE OF EFFECTS	Probably favors the intervention		Probably favors the intervention	
RESOURCES REQUIRED	Moderate costs		Moderate costs	
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Low		Moderate	
COST EFFECTIVENESS	Probably favors the intervention		Probably favors the intervention	
EQUITY	Varies		Varies	
ACCEPTABILITY	Varies		Probably yes	
FEASIBILITY	Varies		Varies	

Type of recommendation

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input checked="" type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/>
---	--	---	--	---

Conclusions

Original

Recommendation

For asymptomatic women with high mammographic breast density detected in previous screening exams, the ECIBC's Guidelines Development Group (GDG) suggests using digital breast tomosynthesis (DBT) over digital mammography (DM) in the context of an organised population-based screening programme (conditional recommendation, very low certainty of the evidence).

As agreement within the GDG could not be reached, voting among the members without CoI resulted in the following:

- 8 members voted 'Conditional recommendation for the intervention'
- 1 member voted 'Strong recommendation for the intervention'
- 1 member voted 'Conditional recommendation for either the intervention or the comparison'
- 1 member abstained.

Justification

Given moderate desirable anticipated effects (i.e. breast cancer detection) and small downsides (i.e. false positives), the panel judged the balance between the desirable and undesirable effects as favouring DBT. The certainty of the evidence is very low and there is possibly important uncertainty and variability in how much people will value the main outcomes. In making the recommendation, the GDG considered new evidence on cost-effectiveness supporting the use of DBT. The panel noted how a conditional recommendation would allow to use the comparison in settings where issues (e.g. unavailability of resources) may prevent the implementation of the recommendation as suggested.

In making the recommendation, the GDG considered that classifying women and assigning them to DBT or DM based on the breast density measured on the mammogram obtained in previous screening exams (mammograms obtained on average 4 to 6 years earlier based on literature review) would perform very similarly to a classification based on current mammographic density, i.e. the misclassification due to change in time is similar to misclassification due to the inter-reproducibility on the same images. It must be noted that breast density changes more rapidly during perimenopause and that starting or interrupting hormone replacement therapy may cause changes in breast density.

Adolopment

Recommendation

Per donne asintomatiche con seno caratterizzato da elevata densità mammografica rilevata in precedenti esami di screening, il panel italiano suggerisce di utilizzare la tomosintesi rispetto alla mammografia digitale nel contesto di programmi di screening organizzato di popolazione (raccomandazione su condizione, livello basso di certezza delle evidenze).

Non è stata raggiunta l'unanimità nel giudizio del panel e l'esito della votazione dei membri del panel senza CoI è la seguente:

- 12 membri hanno votato 'Conditional recommendation for the intervention'
- 1 membro ha votato 'Conditional recommendation for either the intervention or the comparison'
- 1 membro si è astenuto dalla votazione

Justification

Overall justification

Il panel giudica che i benefici a lungo termine siano maggiori rispetto alla popolazione generale, mentre gli effetti indesiderati sono simili.

I problemi di fattibilità definiscono le condizioni che devono realizzarsi perché la raccomandazione possa essere adottata.

La raccomandazione è a condizione che il programma sia in grado di: garantire la copertura di tutta la popolazione per cui lo screening è raccomandato e consigliato con le tempistiche appropriate, la doppia lettura per tutte, un sistema informativo in grado di gestire la personalizzazione per densità mammografica sulla base dei precedenti.

Detailed justification

Desirable Effects

Il panel valuta gli effetti desiderati moderati. la valutazione sull'aumento del tasso di identificazione considerato come effetto desiderabile e sulla riduzione dei tumori identificati al secondo round. L'assenza di un eccesso di incidenza cumulativa nei due round nel braccio DBT permette di considerare l'aumento del tasso di identificazione un proxy dell'anticipazione diagnostica di lesioni clinicamente rilevanti senza le riserve che permangono per la popolazione generale (PICO 1 del capitolo tomosintesi).

Undesirable Effects

Il panel valuta gli effetti indesiderati come small soprattutto per l'assenza di sovradiagnosi suggerita dal dato di incidenza cumulativa nei due round simile fra i due bracci osservato nello studio REtomo (parte del consorzio MAITA).

Certainty of evidence

Il panel ha ritenuto il livello di evidenze basso (low), alzandolo di un grado rispetto al livello molto basso dato dal GDG Europeo, per l'inclusione nell'adoption di evidenze di contesto italiano da studio randomizzato, in particolare riguardo l'incidenza cumulativa sui due round e il tasso di identificazione al successivo passaggio di screening.

Balance of effects

Il panel giudica che il bilancio fa effetti desiderati e indesiderati sia probabilmente a favore dell'intervento per i dati sull'incidenza cumulativa che suggeriscono assenza di sovradiagnosi aggiuntiva rispetto allo screening con DM. Ciò permette di considerare l'aumento del tasso di identificazione come un proxy dell'anticipazione diagnostica di lesioni clinicamente rilevanti senza le riserve espresse per la popolazione generale (PICO 1 del capitolo tomosintesi).

Cost effectiveness

Gli studi di costo efficacia trovati in letteratura siano basati su modelli i cui assunti non sono confermati dalle evidenze empiriche raccolte nei trial, dunque, la validità dei loro risultati è messa in discussione. Il panel valuta comunque che il profilo di costo efficacia nelle donne con seno denso sia probabilmente a favore della DBT. Il panel giudica che la costo efficacia dell'introduzione solo nelle donne con seno denso sia migliore rispetto all'introduzione nell'intera popolazione generale. Due fattori contribuiscono: il migliore rapporto fra effetti desiderati e indesiderati, e il maggior rischio di base che porta un minor costo per lesione individuata.

Feasibility

Il panel ha messo in evidenza come l'aumento del tempo di lettura sia particolarmente critico alla luce della carenza di radiologi, anche se la criticità è minore rispetto all'implementazione per l'intera popolazione target.

Subgroup considerations

Original

The only subgroup assessed in this recommendation was women with high mammographic breast density detected in previous screening exams.

Adoption

Dati per sottogruppi: i dati di MAITA non evidenziano differenze fra C e D sebbene le stime per D siano molto imprecise. Nello studio di Kerlikowske et al alcuni outcome (riduzione stadio II e riduzione tumori intervallo) sono maggiori in seni densi D e profilo di rischio alto. Nello studio Tosyma l'aumento di detection è maggiore nei seni con densità D.

Laddove le condizioni non permettessero l'implementazione per le donne con C+D, si può considerare un'implementazione prioritaria per donne con seno D.

Implementation considerations

Original

The GDG acknowledged the following potential challenges:

- the need for an infrastructure that would allow to archive data on breast density from previous screening exams and to share mammograms across centres
- the use of DBT might increase the overall time for reading mammograms (either due to an increased time for reading a single mammogram or due to the necessity for the radiologist to rest between reading different mammograms)
- in some countries, difficulties in recruiting radiologists for screening programmes exist.

The GDG noted how the use of artificial intelligence (AI) algorithms might help overcoming these challenges (please refer to the specific ECIBC recommendations on the use of **AI in screening**).

Also, it was noted that the need of referring women to another centre equipped with DBT might be not acceptable in certain countries.

Adolopment

Il panel definisce come condizioni che permettono l'adozione di tomosintesi l'estensione totale dello screening per le donne 45-74 anni e risorse sufficienti per affrontare l'aumento dei tempi di lettura e che sia presente un sistema di monitoraggio accurato. In accordo con quanto segnalato dal GDG sulle raccomandazioni ECIBC relative all'AI, questa potrebbe dare un contributo sostanziale al superamento del problema legato ai tempi di lettura.

Il panel sottolinea la necessità di una valutazione riproducibile e condivisa della densità.

La raccolta di informazione sulla densità diventerebbe necessaria sia per il management, sia per il monitoraggio e valutazione, sia per la valutazione d'impatto e la produzione di evidenze. Deve essere valutato un sistema razionale e fattibile per decidere quale test adottare in donne al primo esame di cui non si conosce la densità mammografica.

Il panel sottolinea la necessità di sviluppare e mettere in atto strategie di comunicazione adeguata che spieghino la personalizzazione dell'intervento.

Monitoring and evaluation

Original

Quality assurance and improvement will be challenging given the need to divide women between the first or previous detection of high breast density.

Feasibility and acceptability could be assessed in the monitoring of programmes. Quality control procedures and quality standards should be further developed. Standards should be developed in particular for the image quality of synthesised 2D images from the tomosynthesis technology.

Adolopment

L'adozione di questa raccomandazione impone un cambiamento degli indicatori stratificati per densità e per tecnica utilizzata.

Research priorities

Original

The panel noted that further research is needed to identify which high density group experiences the greatest net desirable consequences.

Furthermore, in line with previous versions of recommendations on this topic, the GDG noted that:

There is a need for research examining the classification of mammographic breast density and standardisation of the classification systems used for breast density, including technology for the automation of the determination of breast density. Research should also aim at establishing the appropriate density threshold for changing imaging techniques. Further research is needed to build the evidence on benefits and harms of DBT vs DM through comparison of direct outcomes, including impacts of interval cancer incidence, stage of breast cancer at detection, and mortality reduction. There is also a need for research evidence on repeated DBT examinations since the current evidence is mainly restricted to a single surveillance episode. Trials in this area are ongoing and their results will influence the revision of this recommendation in the future. Further research should also assess the cost-effectiveness implications of tailored DBT screening for high mammographic breast density. Additional research should also assess the comparison between DBT and DM plus ultrasound for dense breast screening. Research is needed to define the quality parameters that need to be fulfilled for DBT-based breast cancer screening programmes to be implemented.

Adolopment

La densità è un parametro di stratificazione importante, la sua raccolta sistematica, ancor prima dell'adozione della raccomandazione potrebbe facilitare la produzione di evidenze dalla pratica dei programmi. Necessario valutare le migliori strategie di implementazione e di uso delle informazioni sulla densità nei programmi organizzati.

Deve essere condotta implementation research sulle problematiche organizzative e comunicative per poter mettere in pratica questa raccomandazione.

Necessario valutare interazione fra età e densità per prioritarizzazione.

Ulteriori considerazioni emerse dalla peer-review e accolte dal panel:

- Potenziale ruolo dell'AI nella gestione delle letture dello screening in DBT. Possibili modifiche di scenario, che impatterebbero anche su fattibilità ed accettabilità, potrebbero derivare dalla prossima disponibilità di software di lettura basati sull'intelligenza artificiale (AI), che dovranno essere convalidati (van Nijnatten 2023), ma che potrebbero portare ad alleggerimento cospicuo dei tempi di refertazione.

Appendice 1 - Summary of findings table ECIBC

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	screening personalizzato con tomosintesi (DBT) (include immagini 2D sintetiche)	sola Mammografia Digitale	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Breast cancer detection												
21.2	observational studies ^{a,b}	not serious ^{c,d}	serious ^e	not serious	serious ^{f,g}	none	65/6706 (1.0%)	52/7383 (0.7%)	RR 1.43 (0.85 to 2.40) ^h	303 more per 100.000 (from 106 fewer to 986 more)	⊕ ⊕ ⊕ ⊕ Very low	CRITICO
Adverse effects (inferred from false positive recall for assessment)												
21.2	observational studies ^{a,b}	serious ^e	serious ^e	not serious	not serious ^f	none	286/6640 (4.3%)	260/7314 (3.6%)	RR 1.21 (0.77 to 1.91) ^h	747 more per 100.000 (from 818 fewer to 3.235 more)	⊕ ⊕ ⊕ ⊕ Very low	CRITICO
Breast cancer mortality - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Breast cancer stage - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Interval breast cancer - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mastectomy - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Provision of chemotherapy - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Adverse effects - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- The risk of bias was assessed using an ad-hoc modified QUADAS-2 tool to a comparative diagnostic test question.
- Paired cohort studies provided partial diagnostic information.
- There was an unbalance in the readers' experience for DM compared to DBT/SM (less experienced for the latter).
- The panel judged that in the context of the recommendation, controlling the analysis by the bias due to the reader's experience unbalance would probably lead to results even more in favor of DBT and therefore did not downgrade the certainty.
- There was an unexplained relevant heterogeneity on the effect size across studies.
- The results show imprecise estimates going from relevant decrease to increase in the absolute effect but mainly driven by the inconsistency across studies.
- There was a low number of events across studies.
- PR = proportion ratio

References

1. Bernardi, D., Gentilini, M. A., De Nisi, M., Pellegrini, M., Fanto, C., Valentini, M., Sabatino, V., Luparia, A., Houssami, N.. Effect of implementing digital breast tomosynthesis (DBT) instead of mammography on population screening outcomes including interval cancer rates: Results of the Trento DBT pilot evaluation. *Breast*; 2019.
2. Moshina N, Aase HS, Danielsen AS, Haldorsen IS, Lee CI, Zackrisson S, Hofvind S. Comparing Screening Outcomes for Digital Breast Tomosynthesis and Digital Mammography by Automated Breast Density in a Randomized Controlled Trial: Results from the To-Be Trial. *Radiology*; 2020.

Bibliografia

Studi inclusi nella Summary of findings:

1. Bernardi D., Gentilini M. A., De Nisi M., Pellegrini M., Fanto C., Valentini M., Sabatino V., Luparia A., Houssami N. Effect of implementing digital breast tomosynthesis (DBT) instead of mammography on population screening outcomes including interval cancer rates: Results of the Trento DBT pilot evaluation. *Breast*; 2019.
2. Moshina N, Aase HS, Danielsen AS, Haldorsen IS, Lee CI, Zackrisson S, Hofvind S. Comparing Screening Outcomes for Digital Breast Tomosynthesis and Digital Mammography by Automated Breast Density in a Randomized Controlled Trial: Results from the To-Be Trial. *Radiology*; 2020.

Studi inclusi nella revisione ECIBC:

1. Gilbert FJ, Tucker L, Gillan MG, Willsher P, Cooke J, Duncan KA, Michell MJ, Dobson HM, Lim YY, Purushothaman H, Strudley C, Astley SM, Morrish O, Young KC, Duffy SW. The TOMMY trial: a comparison of TOMosynthesis with digital Mammography in the UK NHS Breast Screening Programme--a multicentre retrospective reading study comparing the diagnostic performance of digital breast tomosynthesis and digital mammography with digital mammography alone. *Health Technol Assess*; 2015.
2. Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE, Poplack SP, Sumkin JH, Halpern EF, et al. Assessing radiologist performance using combined digital mammography and breast tomosynthesis compared with digital mammography alone: Results of a multicenter, multireader trial. *Radiology*; 2013.
3. Gur D, Abrams GS, Chough DM, Ganott MA, Hakim CM, Perrin RL, et al. Digital breast tomosynthesis: observer performance study. *AJR American Journal of Roentgenology*; 2009.
4. Ekpo EU, Mello-Thoms C, Rickard M, Brennan PC, McEntee MF. Breast density (BD) assessment with digital breast tomosynthesis (DBT): Agreement between Quantra™ and 5th edition BI-RADS®. *Breast*; 2016.
5. Winkel RR, von Euler-Chelpin M, Nielsen M, Diao P, Nielsen MB, Uldall WY, Vejborg I. Inter-observer agreement according to three methods of evaluating mammographic density and parenchymal pattern in a case control study: impact on relative risk of breast cancer. *BMC Cancer*; 2015.
6. Evans DG, Astley S, Stavrinou P, Harkness E, Donnelly LS, Dawe S, Jacob I, Harvie M, Cuzick J, Brentnall A, Wilson M, Harrison F, Payne K, Howell A. Improvement in risk prediction, early detection and prevention of breast cancer in the NHS Breast Screening Programme and family history clinics: a dual cohort study. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2016.

Studi inclusi in fase di adolopment:

- De Nard F, Deandrea S, Bastiampillai AJ, Cavazzana L, Carnevali D, Principi N, Luconi E, Schulz PJ, Castaldi S, Silvestri AR. Percezione, pregiudizi e preferenze informative delle donne milanesi sui limiti dello screening mammografico e sulla sovradiagnosi: indagine think-aloud sul nuovo materiale comunicativo dell'Agenzia di tutela della salute della Città Metropolitana di Milano. *Epidemiol Prev*. 2021 Jul-Aug;45(4):271-280.
- Eurostat. Medical technology. Code: hlth_rs_equip. Last update of data: 12/07/2022. Last data available: 2021. European Union. 2021. Disponibile all'indirizzo: http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=hlth_rs_equip&lang=en
- Kerlikowske K, Su YR, Sprague BL, Tosteson ANA, Buist DSM, Onega T, Henderson LM, Alsheik N, Bissell MCS, O'Meara ES, Lee CI, Miglioretti DL. Association of Screening With Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography With Risk of Interval Invasive and Advanced Breast Cancer. *JAMA*. 2022 Jun 14;327(22):2220-2230. doi: 10.1001/jama.2022.7672.
- Ministero della Salute. Rapporto sulla rilevazione 2017 delle apparecchiature sanitarie in Italia. Gruppo di lavoro per il monitoraggio e l'aggiornamento dell'inventario: Ministero della Salute, Regioni, Agenas. 2017. Versione 2.0 Disponibile all'indirizzo https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2678_allegato.pdf
- Weigel S, Heindel W, Hense HW, Decker T, Gerß J, Kerschke L; TOSYMA Screening Trial Study Group. Breast Density and Breast Cancer Screening with Digital Breast Tomosynthesis: A TOSYMA Trial Subanalysis. *Radiology*. 2023 Feb;306(2):e221006. doi: 10.1148/radiol.221006.

APPENDICE: EVIDENZE PER DONNE IN FASCIA D'ETÀ 45-49 ANNI

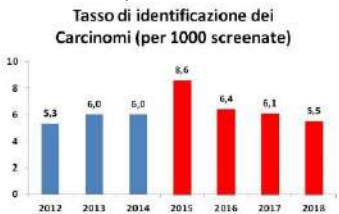
Dalla discussione nell'ambito della PRU (Riunione PRU Tomosintesi tenutasi in remoto il 14/02/2023) è stato concordato di aggiungere un PICO specifico per le donne nella fascia d'età 45-49 anni. La disponibilità di evidenze per la fascia d'età 45-49 anni è stata quindi valutata analizzando tutti gli articoli inclusi nella revisione sistematica effettuata dal gruppo di lavoro ECIBC e tutti gli articoli aggiunti dall'aggiornamento della revisione fatto nell'ambito del progetto MAITA.

Le evidenze disponibili sono state presentate al Panel attraverso integrazione dell'EtD del Quesito 1 su tutte le donne, riportando i risultati degli studi in termini di differenza di effetto per fasce d'età. Inoltre, sono state aggiunte le evidenze emerse dalla valutazione economica effettuata nell'ambito del progetto MAITA con riferimento allo scenario di implementazione della tomosintesi solo nelle donne giovani.

Al termine della votazione della raccomandazione relativa al quesito 1 (Plenaria in remoto del 31/05/2023), il panel ha ritenuto che le evidenze disponibili per la fascia d'età 45-49 anni non modificassero i giudizi espressi nell'ambito del Quesito 1 e che quindi fosse più opportuno riportare una considerazione per sottogruppi specifica per le donne in questa fascia d'età piuttosto che votare una raccomandazione specifica.

Si riportano di seguito i criteri dell'EtD del quesito specifico per la fascia di età 45-49 per i soli criteri in cui erano state aggiunte le evidenze disponibili per le donne di età 45-49 anni evidenziate in corsivo.

Assessment

Desirable Effects																		
How substantial are the desirable anticipated effects?																		
Judgement	Research evidence	Additional considerations																
	Adolopment																	
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Ricerca della letteratura aggiornata a luglio 2022.</p> <p>Tasso di identificazione (Detection Rate, DR) Nello studio MAITA, la DBT+DM o 2D sintetica ha identificato il 51% di tumori in più al baseline rispetto alla sola DM (0,79% vs 0,52%; RR 1,51 IC95% 1,30-1,75). (Giorgi Rossi 2024) Il trial tedesco TOSYMA riporta dati in linea con MAITA e gli studi osservazionali inclusi (+48%) (Heindel 2022) ma risultati discordanti rispetto al trial norvegese "To-Be", già incluso nella metanalisi ECIBC sopra riportata, che non ha osservato differenze nel tasso d'identificazione (Hofvind 2019). I risultati di una recente metanalisi degli studi osservazionali prospettici sono in linea con i risultati della metanalisi ECIBC sopra riportata (Houssami 2021).</p> <p>Come evidenza di contesto italiano, si riportano nel grafico i dati del programma di screening di Trento che ha applicato DBT con 2D sintetica a partire dal novembre 2014. Il bacino di utenza è di circa 74.000 donne in età di screening (50-69 anni) (dato al 1° gennaio 2018). Si osserva un aumento della DR pari al 25% nel primo round. Ai round successivi la DR torna ai livelli osservati nel periodo precedente all'implementazione della DBT (Battisti 2022, Gherardi 2019)</p>  <p style="text-align: center;">Tasso di identificazione dei Carcinomi (per 1000 screenate)</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Anno</th> <th>Tasso di identificazione (per 1000 screenate)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>2012</td><td>5,3</td></tr> <tr><td>2013</td><td>6,0</td></tr> <tr><td>2014</td><td>6,0</td></tr> <tr><td>2015</td><td>8,6</td></tr> <tr><td>2016</td><td>6,4</td></tr> <tr><td>2017</td><td>6,1</td></tr> <tr><td>2018</td><td>5,5</td></tr> </tbody> </table> <p><i>Evidenze stratificate per età (riportate come confronto tra esiti per fasce d'età):</i></p>	Anno	Tasso di identificazione (per 1000 screenate)	2012	5,3	2013	6,0	2014	6,0	2015	8,6	2016	6,4	2017	6,1	2018	5,5	<p>Si assume che l'aumento di detection sia un effetto desiderabile. In assenza di una riduzione dei tumori d'intervallo e in presenza di una modesta riduzione dei tumori al round successivo questo assunto non è necessariamente valido. Dunque non si ritiene di poter dare un peso discriminante all'aumento di detection come effetto desiderabile.</p> <p>L'anticipazione di tumori a crescita molto lenta potrebbe non essere importante in termini di cambio della prognosi e di riduzione di intensità del trattamento. Ciononostante il panel conferma il valore di effetto desiderabile dell'anticipazione diagnostica.</p> <p>Il panel nota che per gli esiti Tumori intervallo e Tumori in stadio avanzato sono state considerate evidenze provenienti anche da studi che hanno utilizzato DBT+DM nel braccio di intervento. Dato il numero esiguo di lesioni non visibili alla DBT ma visibili alla DM mandate ad approfondimento si considera che gli effetti a valle del test osservati in studi con DBT+DM siano sovrapponibili a quelli osservabili con DBT+2D sintetica.</p> <p>Il panel nota che nel braccio di intervento dello studio MAITA sono incluse sia donne sottoposte a DBT+DM sia donne sottoposte a DBT + 2D sintetica.</p>
Anno	Tasso di identificazione (per 1000 screenate)																	
2012	5,3																	
2013	6,0																	
2014	6,0																	
2015	8,6																	
2016	6,4																	
2017	6,1																	
2018	5,5																	

- *Alsheik 2018 (US): incremento relativo di DR leggermente maggiore nelle donne 45-49 anni, incremento assoluto maggiore nelle 60-69enni; differenze non significative (dati da figura)*
- *Conant 2019 (US): incremento maggiore di nelle giovani 40-49 rispetto alle 50-64. Nelle donne con seno non denso l'aumento di DR è apprezzabile solo per le 40-49; nelle donne con seno denso l'aumento di DR si apprezza in entrambe le età sebbene più forte nelle giovani.*
- *McCarthy 2018 (US): l'aumento di DR si osserva solo nelle donne con età <50 anni.*
- *Giess 2017 (US): l'aumento di DR è simile nelle donne 40-49 rispetto alle 50-69.*
- *MAITA: l'aumento di DR si osserva in entrambe le fasce d'età, ma è maggiore nelle donne di età 50-69 anni (40-49 RR 1,45 IC95% 0,96-2.20 vs 50-69 RR 1,52 IC95% 1,30-1,78) (Giorgi Rossi 2024)*

Cancro di intervallo:

Nello studio MAITA il tasso di cancri intervallo è simile nei due bracci (0,15% Vs 0,15%; RR 0,93 IC95% 0,63-1,37). (Giorgi Rossi 2024)

Questi risultati sono in linea con due recenti studi, un grande studio osservazionale e una individual data meta analisi, che suggeriscono un piccolo, se non nullo, impatto dello screening DBT sui cancri intervallo: nello studio osservazionale l'incidenza di cancri intervallo (ICR) è stata di 0.57 vs 0.61, differenza, -0.04 (95% CI, -0.14 a 0.06) (Kerlikowske et al 2022) e nella metanalisi ICR 1.56/1000 vs 1.75/1000; differenza -0.15/1000, (95% CI -0.59 a 0.29) (Houssami 2021). Lo studio TO-BE (Hofvind 2021) trova una riduzione del 40% di cancri d'intervallo: 1.4/1000 vs. 2.0/1000; Odd Ratio 0.69 (95%CI 0.39-1.22).

Evidenze stratificate per età (riportate come confronto tra esiti per fasce d'età):

- *Conant 2019 (US): non viene riportata una riduzione di cancri intervallo in nessuna fascia d'età.*
- *MAITA: non si osserva una riduzione dei cancri intervallo in nessuna delle fasce d'età (40-49 RR 0,83 IC95% 0,48-1,43 vs 50-69 RR 1,00 IC95% 0,82-1,22)*

Cancro in stadio avanzato:

L'incidenza di cancri avanzati ai successivi passaggi di screening era uno dei co-endpoint primari dello studio MAITA e sarà stimato dopo che saranno completati due round di follow up (4.5 anni dalla fine del reclutamento).

L'unico recente studio identificato che ha riportato l'incidenza di cancro avanzato è quello di Kerlikowske 2022. La DBT in questo studio ha rivelato un tasso significativamente inferiore di tumori avanzati rispetto alla mammografia digitale (0.36 vs 0.45; differenze, -0.09; 95% CI, -0.18 to -0.01), però i risultati di questo studio devono essere interpretati con cautela, visto che lo studio non ha un disegno randomizzato e non è possibile distinguere i cancri avanzati diagnosticati al primo round con DBT, che non possono essere stati influenzati dalla DBT stessa nel loro stadio alla diagnosi, da quelli diagnosticati nei round successivi, che rappresentano il vero outcome d'interesse per stimare l'impatto del test di screening sulla prognosi.

Sintesi in Summary of findings Table:

Outcomes	Study	Ne of participants (studies)	Effect measure	Relative effect (95% CI)	Risk difference with screening using digital breast tomosynthesis
Breast Cancer Detection	TOSYMA Screening Trial ⁴	99 689	OR	1.48, 95% CI 1.25–1.75	2.3 per 1000; 95%CI 1.3 to 3.3

	Houssami 2021 ⁶		Pooled incidence rates per 1000	9.03; 95% CI 8.53–9.56	/
Breast cancer stage (advance cancer detection rate)	Kerlikowske 2022 ⁷	504150	screening outcomes per 1000 examinations	0.36 DBT vs 0.45 DM	-0.09; 95% CI, -0.18 to -0.01
Interval cancer	Kerlikowske 2022 ⁷	504150	screening outcomes per 1000 examinations	0.57 DBT vs 0.61 DM	-0.04; 95%CI, -0.14 to 0.06
	Houssami 2021 ⁶	129,969 DBT and 227,882 mammography	Pooled rates per 1000 screens	1.56/1000 DBT vs 1.75/1000 DM	-0.15/1000; 95%CI -0.59 to 0.29
	TO-BE ⁵	14 848	Rates per 1000 screened woman OR	1.4/1000 DBT vs 2.0/1000 DM RR 0.69 (95% CI: 0.39, 1.22)	

a. Individual data meta-analysis che include studi presenti nella metanalisi ECIBC sopra riportata.

Bibliografia

1. Battisti F, Mantellini P, Falini P, et al. Key performance indicators of breast cancer screening programmes in Italy, 2011-2019. *Ann Ist Super Sanita.* 2022;58(4):244-253. doi:10.4415/ANN_22_04_04
2. Gherardi S, Masè M, Nollo G, Rigoni M. Tomosintesi digitale e screening dei tumori mammari. Rapid Relative Effectiveness Assessments (RREA). Provincia autonoma di Trento. Versione 1.4: ottobre 2019.
3. Giorgi Rossi P, Mancuso P, Pattacini P, et al. Comparing accuracy of tomosynthesis plus digital mammography or synthetic 2D mammography in breast cancer screening: baseline results of the MAITA RCT consortium. *Eur J Cancer.* 2024;199:113553. doi:10.1016/j.ejca.2024.113553
4. Heindel W, Weigel S, Gerß J, et al. Digital breast tomosynthesis plus synthesised mammography versus digital screening mammography for the detection of invasive breast cancer (TOSYMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(5):601-611.
5. Hofvind S, Moshina N, Holen ÅS, et al. Interval and Subsequent Round Breast Cancer in a Randomized Controlled Trial Comparing Digital Breast Tomosynthesis and Digital Mammography Screening. *Radiology.* 2021;300(1):66-76.
6. Houssami N, Zackrisson S, Blazek K, et al. Meta-analysis of prospective studies evaluating breast cancer detection and interval cancer rates for digital breast tomosynthesis versus mammography population screening. *Eur J Cancer.* 2021;148:14-23.
7. Kerlikowske K, Su YR, Sprague BL, et al. Association of Screening With Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography With Risk of Interval Invasive and Advanced Breast Cancer. *JAMA.* 2022;327(22):2220-2230.

Bibliografia per evidenze stratificate per età:

- Alsheik NH, Dabbous F, Pohlman SK, et al. Comparison of Resource Utilization and Clinical Outcomes Following Screening with Digital Breast Tomosynthesis Versus Digital Mammography: Findings From a Learning Health System. *Acad Radiol.* 2019;26(5):597-605. doi:10.1016/j.acra.2018.05.026

	<ul style="list-style-type: none"> Conant EF, Barlow WE, Herschorn SD, et al. Association of Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography With Cancer Detection and Recall Rates by Age and Breast Density. <i>JAMA Oncol.</i> 2019;5(5):635-642. doi:10. Giess CS, Pourjabbar S, Ip IK, Lacson R, Alper E, Khorasani R. Comparing Diagnostic Performance of Digital Breast Tomosynthesis and Full-Field Digital Mammography in a Hybrid Screening Environment. <i>AJR Am J Roentgenol.</i> 2017;209(4):929-934. doi:10.2214/AJR.17.179831001/jamaoncol.2018.7078 Giorgi Rossi P, Mancuso P, Pattacini P, et al. Comparing accuracy of tomosynthesis plus digital mammography or synthetic 2D mammography in breast cancer screening: baseline results of the MAITA RCT consortium. <i>Eur J Cancer.</i> 2024;199:113553. doi:10.1016/j.ejca.2024.113553 McCarthy AM, Kontos D, Synnestvedt M, et al. Screening outcomes following implementation of digital breast tomosynthesis in a general-population screening program. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2014;106(11):dju316. Published 2014 Oct 13. doi:10.1093/jnci/dju316 	
--	--	--

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

Judgement	Research evidence	Additional considerations																
	Adolopment																	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ● Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>Ricerca della letteratura aggiornata a luglio 2022.</p> <p>Tasso di richiami falsi positivi: Il tasso di richiamo per falsi positivi nello studio MAITA è maggiore con DBT (5,05% vs 4,43%; RR 1,15 IC95% 1,09-1,22). Vi è però eterogeneità fra centri con aumento del richiamo nello Studio Proteus (Armaroli 2022) e Impeto, mentre non vi è aumento negli altri centri. (Giorgi Rossi et al 2024) Kerlikowske et al riportano un tasso di richiami per falsi positivi inferiore con DBT (6.6 vs 8.3; differenza, -1.7; 95% CI, -2.5 to -0.9) (Kerlikowske 2022). Lo studio TOSYMA non riporta i falsi positivi, ma solo il totale dei richiami e non trova una sostanziale differenza (OR 0-98 (0-92 to 1-03) (Heindel 2022).</p> <p style="text-align: center;">Percentuale di donne richiamate per approfondimenti tra le Invitate:</p> <table border="1"> <caption>Percentuale di donne richiamate per approfondimenti tra le Invitate</caption> <thead> <tr> <th>Anno</th> <th>Percentuale</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2012</td> <td>3,8%</td> </tr> <tr> <td>2013</td> <td>4,4%</td> </tr> <tr> <td>2014</td> <td>3,3%</td> </tr> <tr> <td>2015</td> <td>2,6%</td> </tr> <tr> <td>2016</td> <td>2,3%</td> </tr> <tr> <td>2017</td> <td>2,2%</td> </tr> <tr> <td>2018</td> <td>2,0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Evidenze stratificate per età (riportate come confronto tra esiti per fasce d'età):</p> <ul style="list-style-type: none"> Alsheik 2018 (US): nessuna differenza in tasso di richiamo fra gruppi di età. 	Anno	Percentuale	2012	3,8%	2013	4,4%	2014	3,3%	2015	2,6%	2016	2,3%	2017	2,2%	2018	2,0%	<p>In MAITA si registra un aumento significativo della chirurgia per lesioni benigne: 0.7/1000 donne screenate, in gran parte dovuto alla rilevazione di lesioni a comportamento incerto (B3). L'applicazione di una gestione conservativa delle lesioni B3, come da recenti raccomandazioni (Elfgen 2023), potrebbe ridurre gli effetti indesiderati relativi all'aumento di identificazione di lesioni benigne.</p> <p>Si segnala una variabilità su alcuni di questi parametri all'interno dei dati pooled di Maita nel confronto tra i due contributi maggiori (Pattacini 2018, Armaroli 2022).</p> <p>Come riportato nelle valutazioni sui costi, si riducono gli esami mammografici (in particolare le DBT) di secondo livello nelle donne richiamate.</p> <p>Il panel decide di votare: con 19 voti per moderate, eccetto 1 "don't know" e 1 small</p> <p>Elfgen C, Leo C, Kubik-Huch RA, et al Third International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). <i>Virchows Arch.</i> 2023 Jul;483(1):5-20.</p>
Anno	Percentuale																	
2012	3,8%																	
2013	4,4%																	
2014	3,3%																	
2015	2,6%																	
2016	2,3%																	
2017	2,2%																	
2018	2,0%																	

- *Conant 2019 (US): Riduzione del tasso di richiamo maggiore nelle 40-49 rispetto alle 50-64 e 65-74 nel primo round di screening. Nei round successivi la diminuzione è maggiore nelle 65-74 anni. Nei seni densi le differenze tra 45-49 e 50-64 si riducono.*
- *McCarthy 2018 (US): Riduzione del tasso di richiami identica per fasce d'età (<50 vs ≥50)*
- *Giess 2017 (US): Si osserva un aumento modesto solo nelle donne di 50-59 anni, senza trend per età.*
- *Sharpe 2016 (US): si osserva una riduzione del tasso di richiami in tutte le età, con differenze fra le fasce analizzate, ma senza un chiaro trend (maggiore nelle donne 40-49 anni e nelle donne di 60-69 anni rispetto alle donne nella fascia d'età 50-59).*
- *Haas 2013 (US): Si osserva una riduzione di tasso di richiami in tutte le fasce d'età, simile nelle donne di 50-59 anni e 60-69 anni e tendenzialmente maggiore nelle donne di 40-49 anni.*
- *MAITA: Il tasso di richiamo aumenta in maniera simile nelle due fasce d'età (40-49 RR 1,19 IC95% 1,08-1,31 vs 50-69 RR 1,19 IC95% 1,12-1,26) così come il tasso di falsi positivi (40-49 RR 1,18 IC95% 1,07-1,30 vs 50-69 RR 1,14 IC95% 1,07-1,21) (Giorgi Rossi 2024)*

Sovradiagnosi:

L'aumento di detection al baseline con DBT nello studio MAITA, seguito dal tasso di cancri di intervallo uguale tra due bracci e una modesta diminuzione del tasso di identificazione al secondo round (DBT+DM 0,44% Vs DM 0,52; RR 0,83 IC95% 0,68-1,02), potrebbe suggerire ma non confermare una quota aggiuntiva di sovradiagnosi data dallo screening con DBT rispetto allo screening con DM. L'incidenza cumulativa sui due round è 1.4% vs 1.1% (RR 1.21; 95%CI 1.09-1.35).

I risultati di una recente meta analisi degli studi osservazionali prospettici sono in linea con i risultati sopracitati (Houssami 2021).

L'unico altro studio che recentemente ha pubblicato i dati di follow up, il trial norvegese "To-Be", è sostanzialmente eterogeneo in quanto è l'unico studio che non aveva trovato un aumento del tasso di identificazione al baseline con DBT. ToBe trova una riduzione dei cancri intervallo e un tasso d'identificazione al secondo round simile al primo round, ma avendo utilizzato DBT in entrambi i bracci al secondo round, lo studio non permette di quantificare l'eventuale eccesso di sovradiagnosi che si avrebbe da uno screening con DBT rispetto allo screening con DM (Hofvind 2019, Hofvind 2021).

Si riportano i dati di Trento che mostrano un aumento di DR al primo round con DBT leggermente inferiore ai risultati di MAITA e al round successivo, effettuato nuovamente con DBT, un ritorno alla DR analoga a quella osservata precedentemente con DM. Questo pattern suggerisce che non vi sia un sostanziale aumento della sovradiagnosi rispetto a quella che potrebbe aversi con DM. (Battisti 2022, Gherardi 2019)

Round	Aderenti	Carcinomi	Cancer Detection Rate	Risk Ratio (95% CI)
2013-14	50190	301	6,0‰	1,00 (-- ; --)
2015-16	53352	402	7,5‰	1,25 (1,08 ; 1,45)
2017-18	55151	318	5,8‰	0,96 (0,82 ; 1,12)

Evidenze stratificate per età (riportate come confronto tra esiti per fasce d'età):

- *MAITA: In MAITA si osserva un aumento simile di incidenza cumulativa tra le due fasce d'età (40-49 RR 1,10 IC95% 0,80-1,51 vs 50-69 RR 1,13 IC95% 1,00-1,27). Si osservano però delle differenze per centro con andamento opposto tra Reggio Emilia che osserva un aumento solo nelle donne di 50-69 anni (40-49 RR 0,93 IC95% 0,73-1,20 vs 50-69 RR 1,12 IC95% 1,00-1,24) e Torino che osserva un aumento in entrambe le fasce d'età, ma più marcato nelle donne più giovani. (40-49 RR 1.17 IC95% 0,94-1,47 vs 50-69 RR 1,08 IC95% 1,00-1,17).*

Dose di radiazioni:

Nello studio MAITA, la dose mediana di radiazioni per esame nel braccio sperimentale era 1,3 volte superiore a quella nel braccio di controllo, ovvero di 6,40 mGy (IQR, 5,68-7,36 mGy) e 4,84 mGy (IQR, 4,24-5,72 mGy) rispettivamente per DBT e DM (Pattacini 2018).

Similmente, un altro recente trial ha mostrato una differenza significativa tra DBT e FFDM con aumento medio della dose di DBT rispetto a FFDM del 38% (CC: FFDM=1.366 mGy, DBT=1.858 mGy; MLO: FFDM=1.374 mGy, DBT=1.877 mGy) (Gennaro 2018). Al contrario, nello studio MBTST, la dose media di radiazioni ghiandolari era leggermente inferiore nella tomosintesi rispetto alla mammografia digitale (2,3 mGy [SD 0,7] vs 2,7 mGy [0,8]).

Sintesi in Summary of findings Table:

Outcomes	Study	Nº of participants	Outcome measure	Point estimate	Risk difference with 95%CI
False positive recall for assessment	MAITA	114,000	%	(5,05% vs 4,43%)	RR 1,15 IC95% 1,09-1,22
	Kerlikowske 2022 ⁹	504427	Rates per 1000 screens	66.2 DBT vs 83.4 DM	-17.2; 95% CI, -25.2 to -9.2
Overdiagnosis	MAITA	104,000	Cumulative incidence	Possibile sovradiagnosi 2.5/1000 (95%CI 1.1-3.9) per donne screenate	
	Houssami 2021 ⁸	129,969 DBT and 227,882 mammography	Pooled rates per 1000 screens	Possibile sovradiagnosi	
Radiation dose	STORM-2 ¹¹	1,208	MGD – mean glandular dose (mGy)	CC: FFDM=1.366 mGy, DBT=1.858 mGy; MLO: FFDM=1.374 mGy, DBT=1.877 mGy	/

Bibliografia

- Armaroli P, Frigerio A, Correale L, et al. A randomized controlled trial of digital breast tomosynthesis vs digital mammography as primary screening tests: Screening results over subsequent episodes of the Proteus Donna Study. *Int J Cancer*. 2022 Nov 15; !51(10):1778-1790. doi: 10.1002/ijc.34161. Epub 2022 Jun 30
- Battisti F, Mantellini P, Falini P, et al. Key performance indicators of breast cancer screening programmes in Italy, 2011-2019. *Ann Ist Super Sanita*. 2022;58(4):244-253. doi:10.4415/ANN_22_04_04
- Gherardi S, Masè M, Nollo G, Rigoni M. Tomosintesi digitale e screening dei tumori mammari. *Rapid Relative Effectiveness Assessments (RREA)*. Provincia autonoma di Trento. Versione 1.4: ottobre 2019.
- Giorgi Rossi P, Mancuso P, Pattacini P, et al. Comparing accuracy of tomosynthesis plus digital mammography or synthetic 2D mammography in breast cancer screening: baseline results of the MAITA RCT consortium. *Eur J Cancer*. 2024;199:113553. doi:10.1016/j.ejca.2024.113553
- Heindel W, Weigel S, Gerß J, et al. Digital breast tomosynthesis plus synthesised mammography versus digital screening mammography for the detection of invasive breast cancer (TOSYMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(5):601-611.
- Hofvind S, Hølen Hildegunn Houssami Sebuødegård Moger Haldorsen Akslen. Two-view digital breast tomosynthesis versus digital mammography in a population-based breast cancer screening programme (To-Be): a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*; 2019.

	<ul style="list-style-type: none"> Hofvind S, Moshina N, Holen ÅS, et al. Interval and Subsequent Round Breast Cancer in a Randomized Controlled Trial Comparing Digital Breast Tomosynthesis and Digital Mammography Screening. <i>Radiology</i>. 2021;300(1):66-76. Houssami N, Zackrisson S, Blazek K, et al. Meta-analysis of prospective studies evaluating breast cancer detection and interval cancer rates for digital breast tomosynthesis versus mammography population screening. <i>Eur J Cancer</i>. 2021;148:14-23. Kerlikowske K, Su YR, Sprague BL, et al. Association of Screening With Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography With Risk of Interval Invasive and Advanced Breast Cancer. <i>JAMA</i>. 2022;327(22):2220-2230. Pattacini P, Nitrosi A, Giorgi Rossi P, et al. Digital Mammography versus Digital Mammography Plus Tomosynthesis for Breast Cancer Screening: The Reggio Emilia Tomosynthesis Randomized Trial. <i>Radiology</i>. 2018;288(2):375-385. doi:10.1148/radiol.2018172119 STORM-2 Gennaro G, Bernardi D, Houssami N. Radiation dose with digital breast tomosynthesis compared to digital mammography: per-view analysis. <i>Eur Radiol</i>. 2018;28(2):573-581. <p>Bibliografia per evidenze stratificate per età:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alsheik NH, Dabbous F, Pohlman SK, et al. Comparison of Resource Utilization and Clinical Outcomes Following Screening with Digital Breast Tomosynthesis Versus Digital Mammography: Findings From a Learning Health System. <i>Acad Radiol</i>. 2019;26(5):597-605. doi:10.1016/j.acra.2018.05.026 Conant EF, Barlow WE, Herschorn SD, et al. Association of Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography With Cancer Detection and Recall Rates by Age and Breast Density. <i>JAMA Oncol</i>. 2019;5(5):635-642. doi:10. Giess CS, Pourjabbar S, Ip IK, Lacson R, Alper E, Khorasani R. Comparing Diagnostic Performance of Digital Breast Tomosynthesis and Full-Field Digital Mammography in a Hybrid Screening Environment. <i>AJR Am J Roentgenol</i>. 2017;209(4):929-934. doi:10.2214/AJR.17.179831001/jamaoncol.2018.7078 Giorgi Rossi P, Mancuso P, Pattacini P, et al. Comparing accuracy of tomosynthesis plus digital mammography or synthetic 2D mammography in breast cancer screening: baseline results of the MAITA RCT consortium. <i>Eur J Cancer</i>. 2024;199:113553. doi:10.1016/j.ejca.2024.113553 McCarthy AM, Kontos D, Synnestvedt M, et al. Screening outcomes following implementation of digital breast tomosynthesis in a general-population screening program. <i>J Natl Cancer Inst</i>. 2014;106(11):dju316. Published 2014 Oct 13. doi:10.1093/jnci/dju316 Sharpe RE Jr, Venkataraman S, Phillips J, Dialani V, Fein-Zachary VJ, Prakash S, Slanetz PJ, Mehta TS. Increased Cancer Detection Rate and Variations in the Recall Rate Resulting from Implementation of 3D Digital Breast Tomosynthesis into a Population-based Screening Program. <i>Radiology</i>. 2016 Mar;278(3):698-706. doi: 10.1148/radiol.2015142036. Epub 2015 Oct 9. Erratum in: <i>Radiology</i>. 2016 Sep;280(3):981. PMID: 26458206; PMCID: PMC4770944. Haas BM, Kalra V, Geisel J, Raghu M, Durand M, Philpotts LE. Comparison of tomosynthesis plus digital mammography and digital mammography alone for breast cancer screening. <i>Radiology</i>. 2013 Dec;269(3):694-700. doi: 10.1148/radiol.13130307. Epub 2013 Oct 28. PMID: 23901124. 	
--	--	--

Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
	Adolopment	

<p>○ Favors the comparison</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Probably favors the comparison <p>○ Does not favor either the intervention or the comparison</p> <p>○ Probably favors the intervention</p> <p>○ Favors the intervention</p> <p>○ Varies</p> <p>○ No included studies</p>	<p>In MAITA si è deciso di non condurre un'analisi di costo efficacia vista l'incertezza sulla reale possibilità di ottenere un aumento di vita con lo screening con DBT. Sono state condotte due analisi di costo per evento utilizzando i due eventi proxy di miglioramento della prognosi che si hanno al momento in MAITA: il costo per cancro intervallo evitato e il costo per lesione anticipata.</p> <p>Il costo per cancro intervallo evitato nello scenario di applicazione della DBT a tutta la popolazione è di 195.000 €.</p> <p>Evidenze per fasce d'età :</p> <p><i>Nell'ipotesi che tutte le lesioni trovate in più al baseline con DBT siano lesioni anticipate e non vi sia alcuna sovradiagnosi, il costo per lesione anticipata è di 6500 € se applicata in tutte le fasce di età e di 10.000 € se applicata solo nelle 45-49 anni.</i></p> <p><i>Nell'ipotesi che tutte le lesioni trovate in più nei due round di screening nel braccio con DBT siano lesioni sovradiagnosticate, il costo per lesione anticipata è di 50.000 € se applicata in tutte le fasce di età e di 18.000 € se applicata solo nelle 45-49 anni.</i></p> <p>Sono stati individuati due studi di costo efficacia basati su modelli di microsimulazione olandesi e uno norvegese. (Sankatsing 2020, Wang 2020, Moger 2022)</p> <p>Le stime variano da un costo per anno di vita guadagnato di 15.900€ e 31.300 € negli studi olandesi a un risparmio di 1400€ per anno di vita guadagnato nello studio norvegese.</p> <p>I risultati della modellizzazione dei benefici sanitari non è in accordo con i risultati preliminari di MAITA e della letteratura internazionale che riportano scarsa o assente riduzione dei cancri intervallo.</p> <p>Bibliografia</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Sankatsing VDV, Juraniec K, Grimm SE, Joore MA, Pijnappel RM, de Koning HJ, van Ravesteyn NT. Cost-effectiveness of Digital Breast Tomosynthesis in Population-based Breast Cancer Screening: A Probabilistic Sensitivity Analysis. <i>Radiology</i>. 2020;297(1):40-48. doi: 10.1148/radiol.2020192505 ● Wang J, Phi XA, Greuter MJW, Daszczuk AM, Feenstra TL, Pijnappel RM, Vermeulen KM, Bult N, Houssami N, Lu W, de Bock GH. The cost-effectiveness of digital breast tomosynthesis in a population breast cancer screening program. <i>Eur Radiol</i>. 2020;30(10):5437-5445. doi: 10.1007/s00330-020-06812-x ● Moger TA, Hølen Å, Hanestad B, Hofvind S. Costs and Effects of Implementing Digital Tomosynthesis in a Population-Based Breast Cancer Screening Program: Predictions Using Results from the To-Be Trial in Norway. <i>Pharmacoecoon Open</i>. 2022;6(4):495-507. doi: 10.1007/s41669-022-00343-5 	<p>Il panel registra una disomogeneità nel prevoting. Si procede pertanto alla discussione delle evidenze in plenaria che ha portato ad una convergenza dei giudizi del panel verso la conferma del giudizio del panel europeo. Il giudizio si è motivato da un leggero peggioramento del bilancio fra effetti desiderati e indesiderati e un giudizio identico sui costi che porta necessariamente a una minore costo efficacia dell'intervento. Dunque il giudizio del panel non può che essere ancora più "a favore del controllo", ma sempre con una sostanziale incertezza.</p>
---	--	--

Bibliografia

Studi inclusi nella Summary of findings:

1. Houssami, N, Lockie, C, Pridmore, T, Taylor, M, Marr. Pilot trial of digital breast tomosynthesis (3D mammography) for population-based screening in BreastScreen Victoria. 2019.
2. Skaane P, Bandos, N, Niklason, S, Sebuodegard, O, Steras, G, Gullien, R, Gur, D, Hofvind. Digital Mammography versus Digital Mammography Plus Tomosynthesis in Breast Cancer Screening: The Oslo Tomosynthesis Screening Trial. *Radiology*; 2019.
3. Romero Martín S, Raya Povedano JL, Cara García M, Santos Romero AL, Pedrosa Garriguet M, Álvarez Benito M. Prospective study aiming to compare 2D mammography and tomosynthesis + synthesized mammography in terms of cancer detection and recall. From double reading of 2D mammography to single reading of tomosynthesis. *Eur Radiol*; 2018.
4. Bernardi D, Macaskill P, Pellegrini M, Valentini M, Fantò C, Ostilio L, Tuttobene P, Luparia A, Houssami N. Breast cancer screening with tomosynthesis (3D mammography) with acquired or synthetic 2D mammography compared with 2D mammography alone (STORM-2): a population-based prospective study. *Lancet Oncol*; 2016.
5. Hofvind S, Holen H, Hildegunn Houssami Sebuodegard Moger Haldorsen Akslen. Two-view digital breast tomosynthesis versus digital mammography in a population-based breast cancer screening programme (To-Be): a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*; 2019.
6. Hofvind S, Hovda T, Holen A, Lee C, Albertsen J, Bjørndal H, et al. Digital Breast Tomosynthesis and Synthetic 2D Mammography versus Digital Mammography: Evaluation in a Population-based Screening Program. *Radiology*; 2018.
7. Freer, P. E., Riegert, J., Eisenmenger, L., Ose, D., Winkler, N., Stein, M. A., Stoddard, G. J., Hess, R.. Clinical implementation of synthesized mammography with digital breast tomosynthesis in a routine clinical practice. *Breast Cancer Res Treat*; 2017.
8. Bernardi, D., Gentilini, M. A., De Nisi, M., Pellegrini, M., Fanto, C., Valentini, M., Sabatino, V., Luparia, A., Houssami, N.. Effect of implementing digital breast tomosynthesis (DBT) instead of mammography on population screening outcomes including interval cancer rates: Results of the Trento DBT pilot evaluation. *Breast*; 2019.
9. Aujero, M. P., Gavenonis, S. C., Benjamin, R., Zhang, Z., Holt, J. S.. Clinical Performance of Synthesized Two-dimensional Mammography Combined with Tomosynthesis in a Large Screening Population. *Radiology*; 2017.
10. Caumo, F., Zorzi, M., Brunelli, S., Romanucci, G., Rella, R., Cugola, L., Bricolo, P., Fedato, C., Montemezzi, S., Houssami, N.. Digital Breast Tomosynthesis with Synthesized Two-Dimensional Images versus Full-Field Digital Mammography for Population Screening: Outcomes from the Verona Screening Program. *Radiology*; 2017.
11. Hovda, T., Holen, A. S., Lang, K., Albertsen, J. L., Bjørndal, H., Brandal, S. H. B., Sahlberg, K. K., Skaane, P., Suhrke, P., Hofvind, S.. Interval and Consecutive Round Breast Cancer after Digital Breast Tomosynthesis and Synthetic 2D Mammography versus Standard 2D Digital Mammography in BreastScreen Norway. *Radiology*; 2019.
12. Bernardi D, Gentilini, De Nisi, Pellegrini, Fanto, Valentini, Sabatino, Luparia, Houssami. Effect of implementing digital breast tomosynthesis (DBT) instead of mammography on population screening outcomes including interval cancer rates: Results of the Trento DBT pilot evaluation. *The Breast*; 2019.
13. Alsheik, N. H., Dabbous, F., Pohlman, S. K., Troeger, K. M., Gliklich, R. E., Donadio, G. M., Su, Z., Menon, V., Conant, E. F.. Comparison of Resource Utilization and Clinical Outcomes Following Screening with Digital Breast Tomosynthesis Versus Digital Mammography: Findings From a Learning Health System. *Acad Radiol*; 2018.
14. Bahl M, Gaffney S, McCarthy AM, Lowry KP, Dang PA, Lehman CD. Breast Cancer Characteristics Associated with 2D Digital Mammography versus Digital Breast Tomosynthesis for Screening-detected and Interval Cancers. *Radiology*; 2018.
15. Houssami, N., Bernardi, D., Caumo, F., Brunelli, S., Fanto, C., Valentini, M., Romanucci, G., Gentilini, M. A., Zorzi, M., Macaskill, P.. Interval breast cancers in the 'screening with tomosynthesis or standard mammography' (STORM) population-based trial. *Breast*; 2018.
16. McDonald, E. S., Oustimov, A., Weinstein, S. P., Synnestvedt, M. B., Schnall, M., Conant, E. F.. Effectiveness of Digital Breast Tomosynthesis Compared With Digital Mammography: Outcomes Analysis From 3 Years of Breast Cancer Screening. *JAMA Oncol*; 2016.
17. Skaane, P., Sebuodegard, S., Bandos, A. I., Gur, D., Osteras, B. H., Gullien, R., Hofvind, S.. Performance of breast cancer screening using digital breast tomosynthesis: results from the prospective population-based Oslo Tomosynthesis Screening Trial. *Breast Cancer Res Treat*; 2018.
18. Conant, E. F., Barlow, W. E., Herschorn, S. D., Weaver, D. L., Beaber, E. F., Tosteson, A. N. A., Haas, J. S., Lowry, K. P., Stout, N. K., Trentham-Dietz, A., diFlorio-Alexander, R. M., Li, C. I., Schnall, M. D., Onega, T., Sprague, B. L.. Association of Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography With Cancer Detection and Recall Rates by Age and Breast Density. *JAMA Oncol*; 2019.
19. Wallis MG, Moa E, Zanca F, Leifland K, Danielsson M. Two-view and single-view tomosynthesis vs. full-field digital mammography: high-resolution X-ray imaging observer study. *Radiology*; 2012.
20. Paulis LE, Lobbes MB, Lalji UC, Gelissen N, Bouwman RW, Wildberger JE, et al. Radiation exposure of digital breast tomosynthesis using an anticatter grid compared with full-field digital mammography. *Invest Radiol*; 2015.

Studi inclusi in fase di adolopment:

- Armaroli P, Frigerio A, Correale L, Ponti A, Artuso F, Casella D, Falco P, Favettini E, Fonio P, Giordano L, Marra V, Milanese L, Morra L, Presti P, Riggi E, Vergini V, Segnan N. A randomized controlled trial of digital breast tomosynthesis vs digital mammography as primary screening tests: Screening results over subsequent episodes of the Proteus Donna Study. *Int J Cancer*. 2022 Nov 15; 151(10):1778-1790. doi: 10.1002/ijc.34161. Epub 2022 Jun 30
- Battisti F, Mantellini P, Falini P, et al. Key performance indicators of breast cancer screening programmes in Italy, 2011-2019. *Ann Ist Super Sanita*. 2022;58(4):244-253. doi:10.4415/ANN_22_04_04
- De Nard F, Deandrea S, Bastiampillai AJ, Cavazzana L, Carnevali D, Principi N, Luconi E, Schulz PJ, Castaldi S, Silvestri AR. Percezione, pregiudizi e preferenze informative delle donne milanesi sui limiti dello screening mammografico e sulla sovradiagnosi: indagine think-aloud sul nuovo materiale comunicativo dell'Agenzia di tutela della salute della Città Metropolitana di Milano. *Epidemiol Prev*. 2021 Jul-Aug;45(4):271-280.
- Elfgen C, Leo C, Kubik-Huch RA, et al Third International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Virchows Arch*. 2023 Jul;483(1):5-20.
- Eurostat. Medical technology. Code: hlth_rs_equip. Last update of data: 12/07/2022. Last data available: 2021. European Union. 2021. Disponibile all'indirizzo: http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=hlth_rs_equip&lang=en
- Gao Y, Babb JS, Toth HK, Moy L, Heller SL. Digital Breast Tomosynthesis Practice Patterns Following 2011 FDA Approval: A Survey of Breast Imaging Radiologists. *Acad Radiol*. 2017;24(8):947-953. doi: 10.1016/j.acra.2016.12.011.
- Gherardi S, Masè M, Nollo G, Rigoni M. Tomosintesi digitale e screening dei tumori mammari. Rapid Relative Effectiveness Assessments (RREA). Provincia autonoma di Trento. Versione 1.4: ottobre 2019.
- Giorgi Rossi P, Mancuso P, Pattacini P, et al. Comparing accuracy of tomosynthesis plus digital mammography or synthetic 2D mammography in breast cancer screening: baseline results of the MAITA RCT consortium. *Eur J Cancer*. 2024;199:113553. doi:10.1016/j.ejca.2024.113553
- Heindel W, Weigel S, Gerß J, et al. Digital breast tomosynthesis plus synthesised mammography versus digital screening mammography for the detection of invasive breast cancer (TOSYMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(5):601-611.
- Hofvind S, Holen Hildegunn Houssami Sebuødegård Moger Haldorsen Akslen. Two-view digital breast tomosynthesis versus digital mammography in a population-based breast cancer screening programme (To-Be): a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*; 2019.
- Hofvind S, Moshina N, Holen ÅS, et al. Interval and Subsequent Round Breast Cancer in a Randomized Controlled Trial Comparing Digital Breast Tomosynthesis and Digital Mammography Screening. *Radiology*. 2021;300(1):66-76.
- Houssami N, Zackrisson S, Blazek K, et al. Meta-analysis of prospective studies evaluating breast cancer detection and interval cancer rates for digital breast tomosynthesis versus mammography population screening. *Eur J Cancer*. 2021;148:14-23.
- Kerlikowske K, Su YR, Sprague BL, et al. Association of Screening With Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography With Risk of Interval Invasive and Advanced Breast Cancer. *JAMA*. 2022;327(22):2220-2230.
- Ministero della Salute. Rapporto sulla rilevazione 2017 delle apparecchiature sanitarie in Italia. Gruppo di lavoro per il monitoraggio e l'aggiornamento dell'inventario: Ministero della Salute, Regioni, Agenas. 2017. Versione 2.0 Disponibile all'indirizzo https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2678_allegato.pdf
- Moger TA, Holen Å, Hanestad B, Hofvind S. Costs and Effects of Implementing Digital Tomosynthesis in a Population-Based Breast Cancer Screening Program: Predictions Using Results from the To-Be Trial in Norway. *Pharmacoecon Open*. 2022;6(4):495-507. doi: 10.1007/s41669-022-00343-5
- Pattacini P, Nitrosi A, Giorgi Rossi P, et al. Digital Mammography versus Digital Mammography Plus Tomosynthesis for Breast Cancer Screening: The Reggio Emilia Tomosynthesis Randomized Trial. *Radiology*. 2018;288(2):375-385. doi:10.1148/radiol.2018172119
- Pattacini P, Nitrosi A, Giorgi Rossi P, Duffy SW, Iotti V, Ginocchi V, Ravaioli S, Vacondio R, Mancuso P, Ragazzi M, Campari C; RETomo Working Group. A Randomized Trial Comparing Breast Cancer Incidence and Interval Cancers after Tomosynthesis Plus Mammography versus Mammography Alone. *Radiology*. 2022;303(2):256-266. doi: 10.1148/radiol.211132
- Sankatsing VDV, Juraniec K, Grimm SE, Joore MA, Pijnappel RM, de Koning HJ, van Ravesteyn NT. Cost-effectiveness of Digital Breast Tomosynthesis in Population-based Breast Cancer Screening: A Probabilistic Sensitivity Analysis. *Radiology*. 2020;297(1):40-48. doi: 10.1148/radiol.2020192505
- STORM-2 Gennaro G, Bernardi D, Houssami N. Radiation dose with digital breast tomosynthesis compared to digital mammography: per-view analysis. *Eur Radiol*. 2018;28(2):573-581.
- Wang J, Phi XA, Greuter MJW, Daszczuk AM, Feenstra TL, Pijnappel RM, Vermeulen KM, Buls N, Houssami N, Lu W, de Bock GH. The cost-effectiveness of digital breast tomosynthesis in a population breast cancer screening program. *Eur Radiol*. 2020;30(10):5437-5445. doi: 10.1007/s00330-020-06812-x
- Weigel S, Heindel W, Hense HW, Decker T, Gerß J, Kerschke L; TOSYMA Screening Trial Study Group. Breast Density and Breast Cancer Screening with Digital Breast Tomosynthesis: A TOSYMA Trial Subanalysis. *Radiology*. 2023 Feb;306(2):e221006. doi: 10.1148/radiol.221006.

Studi inclusi con evidenze relative a donne in età 45-49 anni:

- Alsheik NH, Dabbous F, Pohlman SK, et al. Comparison of Resource Utilization and Clinical Outcomes Following Screening with Digital Breast Tomosynthesis Versus Digital Mammography: Findings From a Learning Health System. *Acad Radiol.* 2019;26(5):597-605. doi:10.1016/j.acra.2018.05.026
- Conant EF, Barlow WE, Herschorn SD, et al. Association of Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography With Cancer Detection and Recall Rates by Age and Breast Density. *JAMA Oncol.* 2019;5(5):635-642. doi:10.1001/jamaoncol.2019.0000
- Giess CS, Pourjabbar S, Ip IK, Lacson R, Alper E, Khorasani R. Comparing Diagnostic Performance of Digital Breast Tomosynthesis and Full-Field Digital Mammography in a Hybrid Screening Environment. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;209(4):929-934. doi:10.2214/AJR.17.179831001/jamaoncol.2018.7078
- Giorgi Rossi P, Mancuso P, Pattacini P, et al. Comparing accuracy of tomosynthesis plus digital mammography or synthetic 2D mammography in breast cancer screening: baseline results of the MAITA RCT consortium. *Eur J Cancer.* 2024;199:113553. doi:10.1016/j.ejca.2024.113553
- Haas BM, Kalra V, Geisel J, Raghu M, Durand M, Philpotts LE. Comparison of tomosynthesis plus digital mammography and digital mammography alone for breast cancer screening. *Radiology.* 2013 Dec;269(3):694-700. doi: 10.1148/radiol.13130307. Epub 2013 Oct 28. PMID: 23901124.
- McCarthy AM, Kontos D, Synnestvedt M, et al. Screening outcomes following implementation of digital breast tomosynthesis in a general-population screening program. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(11):dju316. Published 2014 Oct 13. doi:10.1093/jnci/dju316
- Sharpe RE Jr, Venkataraman S, Phillips J, Dialani V, Fein-Zachary VJ, Prakash S, Slanetz PJ, Mehta TS. Increased Cancer Detection Rate and Variations in the Recall Rate Resulting from Implementation of 3D Digital Breast Tomosynthesis into a Population-based Screening Program. *Radiology.* 2016 Mar;278(3):698-706. doi: 10.1148/radiol.2015142036. Epub 2015 Oct 9. Erratum in: *Radiology.* 2016 Sep;280(3):981. PMID: 26458206; PMCID: PMC4770944.

COMMENTI REVISORI ESTERNI

REVISORE	COMMENTO	RISPOSTA
Luigi Bisanti	<p>Generale: Il Progetto MAITA è riferimento costante nelle EtD dei quesiti 1 e 3 ma, in nessun caso compare come voce bibliografica a sé, verosimilmente perché esso è ancora un incubatore istituzionale di studi indipendenti e/o collaborativi destinati a produrre, solo alla fine del follow-up delle popolazioni reclutate, risultati pooled utili ai fini dell'adozione/adattamento in Italia delle Linee Guida dell'ECIBC. La procedura di Adolopment richiede, però, che ogni raccomandazione trovi fondamento in riferimenti di letteratura che abbiano superato il vaglio di revisori indipendenti. Credo sia questa la ragione per cui, per ciascuno degli item considerati, il Panel - quando è possibile - rimandi ai lavori pubblicati dai singoli studi afferenti a MAITA, in assenza di lavori pubblicati dal Progetto MAITA. Questo stato di fatto pone un problema di validità dei dati e delle numerose informazioni utilizzate dal Panel che provengono dal Progetto MAITA ma che non sono reperibili in letteratura. È plausibile quindi sollevare un dubbio di legittimità sull'uso dei dati MAITA non ancora reperibili in letteratura per i fini dell'Adolopment.</p> <p>In considerazione del futuro inserimento di questo documento nel Sistema Nazionale Linee Guida e quindi del valore istituzionale e di riferimento destinato ad assumere, si ritiene necessario controllare la corrispondenza al vero di qualsiasi valore numerico riportato, anche quando lo scarto rispetto alla fonte originaria sia minimo e privo di conseguenze sul giudizio (vedi, a solo titolo esemplificativo, le note riportate di seguito in: Quesito 1, <i>Desirable effects, Cancro d'intervallo</i>).</p>	<p>È stata inserita la citazione dell'articolo recentemente pubblicato sull'European Journal of Cancer che riporta i dati pooled del progetto MAITA. (Giorgi Rossi 2024; doi:10.1016/j.ejca.2024.113553) dove sono stati citati nel dettaglio gli articoli originali che riportano i dati dello studio Proteus e RETomo.</p> <p>Inoltre è stato chiarito il processo di revisione fra pari effettuato dalla PRU per valutare i dati prodotti dal progetto MAITA che non erano ancora stati pubblicati al momento della produzione dell'EtD e della discussione plenaria.</p>
Alfonso Frigerio	<p>Generale: Riguardo al lavoro editoriale, ritengo importante una considerazione generale sugli aspetti stilistici e formali. Credo che</p>	<p>Si è cercato di ridurre l'uso di inglesismi. Dove necessario, i termini italiani sono stati</p>

	<p>questi meritino grande attenzione ai fini di una maggiore chiarezza e comprensibilità per l'utente finale. Come potenziale lettore si dovrebbe considerare non solo il professionista esperto di aspetti metodologici, ma anche l'operatore sanitario, l'amministratore, il decisore politico con interessi nella materia, la donna e le associazioni. In questo contesto rientra l'opportunità di evitare un impiego eccessivo di termini o espressioni inglesi (laddove necessario possono essere richiamati tra parentesi, come riferimento), come pure di sigle/acronimi</p>	<p>affiancati al termine originale in inglese, per avere un riferimento a quanto usato nella letteratura internazionale.</p> <p>Si è cercato anche di ridurre al minimo l'uso di acronimi ed è stata inserita una lista delle definizioni degli acronimi usati all'inizio del documento.</p>
Alfonso Frigerio	<p>Generale: Ancora nell'ottica della chiarezza suggerisco di riportare, magari in fondo al Documento, un elenco dei termini e delle sigle e abbreviazioni più rilevanti (per esempio: DBT, DM, PICO, PRU, CTS, ECIBC, EtD, JRC, ...) con una breve definizione. Alcune di queste sigle, che appaiono ovvie per alcune competenze professionali, possono non esserlo per altre e viceversa.</p>	<p>È stata inoltre inserita una lista delle definizioni degli acronimi utilizzati all'inizio del documento.</p>
Alfonso Frigerio	<p>Generale: A partire dal paragrafo 3.5 (pag. 16) ritengo importante integrare nei luoghi pertinenti il riferimento bibliografico puntuale dello studio Proteus. Nel file allegato (pag.16) suggerisco una formulazione che spiega l'opportunità della decisione. Senza questa integrazione, al lettore vengono proposti dati e tabelle derivate da dati che, provenendo dalla Studio MAITA, non ancora disponibile come pubblicazione, non sono direttamente verificabili. Il riferimento a Proteus, in aggiunta a quello già presente di RE-Tomo (Proteus e RE-Tomo sono gli studi che contribuiscono quantitativamente in modo preponderante al pool MAITA) consente una migliore comprensione e verifica di enunciati. L'opportunità del riferimento sarà ancora richiamata in seguito nei commenti ai singoli paragrafi.</p>	<p>I riferimenti bibliografici allo studio Proteus e REtomo sono stati inseriti puntualmente in ogni frase che riporta i loro risultati.</p> <p>Inoltre, dove pertinente, è stata aggiunta la citazione al nuovo articolo con i dati pooled del progetto MAITA. (Giorgi Rossi et al Eur J Cancer 2024; doi:10.1016/j.ejca.2024.113553)</p>
Alfonso Frigerio	<p>Metodi: Anche se non ritengo di dover entrare nel dettaglio degli aspetti metodologici e delle analisi dei costi (BIA ...), esprimo solo una</p>	<p>È stato spiegato meglio nei metodi che il costo della chemioterapia sottratto non è il</p>

	perplessità sulla scelta riportata (paragrafo 3.7.2, pag. 20) secondo cui il costo del trattamento dei carcinomi in situ è stata fatta partendo da quello degli invasivi Stadio I, sottraendo il costo della chemioterapia. In molti invasivi Stadio I non viene fatta chemioterapia; semmai sono molto frequenti la terapia ormonale e la radioterapia (quasi sempre effettuata dopo interventi conservativi).	costo di un trattamento chemioterapico per una paziente di stadio I ma il costo medio assorbito dalla chemioterapia in un gruppo di pazienti in stadio I. Questo costo medio, tiene conto del fatto che non tutte le pazienti ricevono chemioterapia.
Alfonso Frigerio	Metodi: Al paragrafo 3.7.3 pag. 21 si fa riferimento alla Tabella 2 con i dati MAITA su recall e detection e qui diventa opportuno riportare il riferimento bibliografico dello Studio Proteus (riportato come “12” in elenco) anche perché la Tabella 2 fa esplicito riferimento ai dati Reggio Emilia e Torino. Nella mia versione del file ho corretto di conseguenza la numerazione bibliografica 11-13 anche nel testo. Lo stesso viene ripreso in 3.7.4 a pag. 24.	Le voci bibliografiche sono state inserite come suggerito dal revisore.
Alfonso Frigerio	Metodi: Al paragrafo 9.1 a proposito dei presidenti (chair) ho pensato di invertire Senore e Venturelli nell’elenco; Senore forse rappresenta le competenze in epidemiologia di screening e Venturelli quelle metodologiche sulle linee guida GRADE: è corretto?	Il testo è stato corretto come suggerito dal revisore.
Alfonso Frigerio	Quesito 1: Background Nel riquadro iniziale dell’EtD 1 a pag. 36 non mi è chiaro se il testo sia una traduzione letterale dell’inglese o sia almeno in parte una elaborazione del panel italiano. In ogni caso modificarei (entro il riquadro di Background) l’affermazione: “la mammografia digitale (DM) rimane il metodo migliore per individuare il cancro al seno in fase iniziale” (non mi sembra sostenibile dire che DM sia in assoluto il metodo migliore) e la modificarei con “... la metodica di riferimento per ...”	Il testo è stato corretto come suggerito dal revisore.
Alfonso Frigerio	Quesito 1: Background Nel testo inglese (ECIBC) ho rilevato una svista nella Bibliografia alle pagg. 39-40, che si ripete con lo stesso elenco bibliografico alle pagg. 45, 71, 107 (l’ho messa in carattere rosso	Il documento originale dell’ECIBC contiene un errore con un riferimento duplicato. Si è deciso di lasciare la duplicazione, per evitare che vi

	ed evidenziata in giallo). Il lavoro di Bernardi su The Breast 2019 è ripetuto due volte al numero 8 e al numero 12 dell'elenco. Anche se non credo sia modificabile in questo contesto, la si potrebbe segnalare a ECIBC per una loro rettifica.	fossero discrepanze nella numerazione dei riferimenti bibliografici.
Alfonso Frigerio	Quesito 1: Desirable effects La discussione e le 'Additional considerations' sugli effetti desiderabili a pag. 41-42 mi sembrano molto ben espressi dal panel - specie dove afferma "L'anticipazione di tumori a crescita molto lenta potrebbe non essere importante in termini di cambio della prognosi e di riduzione di intensità del trattamento. Ciononostante il panel conferma il valore di effetto desiderabile dell'anticipazione diagnostica." L'insieme dei dati che suggeriscono un'anticipazione diagnostica negli studi Proteus e RE-Tomo, come pure i dati di Trento (Gherardi, 2019), insieme con i dati dello studio TO-BE - che aprono delle prospettive sul potenziale di riduzione dei tumori d'intervallo -vanno a mio parere in questa direzione. Ho riportato (come sempre in rosso nel testo, per facilitare il lavoro editoriale conclusivo) due minime variazioni per evidenziare l'interesse in prospettiva dei dati TO-BE e per aggiungere un accento ai limiti già citati dello studio Kerlikowske 2022.	Le modifiche proposte dal revisore sono state parzialmente recepite ed il testo modificato come suggerito.
Luigi Bisanti	Quesito 1: Desirable effects <u>Tasso di identificazione</u> . Nel secondo paragrafo (pag. 41) è scritto "I due studi randomizzati pubblicati recentemente...". In realtà solo Heindel 2022 può essere, a ragione, considerato recente - rispetto all'ultima revisione della letteratura condotta da ECIBC - e quindi utile ai fini dell'Adolopment. Hofvind 2019 non aggiunge conoscenze ulteriori a quelle prodotte in <i>Original</i> .	La frase è stata modificata come suggerito dal revisore.
Luigi Bisanti	Quesito 1: Desirable effects <u>Cancro d'intervallo</u> . L'incidenza di tumori d'intervallo riportata nella sezione Risultati in Hofvind 2021 è 1.4 per 1000 per DBT vs. 2.0 per 1000 per DM con un OR=0.69. Nel testo	I dati dello studio di Hofvind erano stati riportati in modo errato (ripetuti quelli dello studio di Malmo). Il riferimento è stato corretto. Il panel aveva

	dell'Adolopment (pag. 41) sia i due valori di incidenza sia il valore dell'OR sono diversi, sia pure di poco; la tabella di pag. 42 riproduce gli stessi errori. Inoltre, la differenza delle incidenze dei cancri di intervallo in DBT vs. DM riportata dalla meta-analisi in Houssami 2021 è $-0.19/1000$, non $-0.15/1000$ come invece è riportato nel testo.	comunque valutato i dati riportati correttamente nelle diapositive di sintesi dell'EtD. Il dato di Houssami 2021 è invece riportato correttamente e la differenza è dovuta alle approssimazioni.
Luigi Bisanti	Quesito 1: Undesirable effects <i>Falsi positivi</i> . È attribuito a Kerlikowske 2022 (pag. 47) "...un tasso di richiami inferiore con DBT (6.6 vs 8.3; differenza, -1.7 ; 95% CI, -2.5 to -0.9)". In realtà nel testo originale si legge " <i>For overall screening outcomes per 1000 examinations ... DBT vs digitalmammography had significantly fewer ... false-positive recalls (66.2 vs 83.4; difference, -17.2; 95% CI, -25.2 to -9.2)</i> ". Quindi il tasso desunto da Kerlikowske 2022 non è riferito ai richiami ma ai richiami falsi positivi	Kerlikowske era incluso nei falsi positivi, ma la sequenza con cui erano riportati i risultati poteva generare ambiguità. La frase è stata riformulata per maggior chiarezza.
Alfonso Frigerio	Quesito 1: Undesirable effects Anche la discussione e le 'Additional considerations' sugli effetti indesiderabili a pag. 47-48 mi sembrano molto ben espressi dal panel, ma aggiungerei un riferimento alla variabilità di alcuni parametri all'interno dei dati pooled di MAITA, in particolare dove si parla di tassi di richiamo e di chirurgie su lesioni benigne. Risulta quindi opportuno citare tra i contributi bibliografici dell'adolopment anche il lavoro Armaroli 2022 (che incide fortemente sul parametro 'recall') a fianco di quello Pattacini 2018. Ciò consente al lettore di trovare riferimenti precisi sui dati, non essendo quelli MAITA ancora accessibili dall'utente del documento.	La frase nelle "Research evidence" è stata riformulata, seguendo le indicazioni del revisore, come segue: "Vi è però eterogeneità fra centri con aumento del richiamo nello Studio Proteus (Armaroli 2022) e Impeto, mentre non vi è aumento negli altri centri. (Giorgi Rossi et al 2024)" È stata inoltre recepita la frase proposta dal revisore nelle considerazioni aggiuntive.
Alfonso Frigerio	Quesito 1: Undesirable effects Alla luce di quanto sopra discusso, modificherei leggermente la frase all'interno del riquadro 'Additional considerations' in 'Certainty of evidence' di pag. 50.	La frase è stata riformulata, seguendo le indicazioni del revisore, come segue: "Inoltre è presente eterogeneità nei tassi di falsi positivi nel contesto italiano, sia all'interno dei centri partecipanti a MAITA, sia fra i

	<p>La modifica a pag. 50 rende la discussione più coerente con quanto affermato poco oltre dal panel, nelle ‘Additional considerations’ in ‘Resources required’ di pag. 56.</p>	<p>dati riportati in MAITA e quelli osservati nel pilota di Trento. Questa eterogeneità conferisce una incertezza sull’entità di effetti indesiderati che si possono verificare durante l’implementazione in diversi contesti.”</p>
<p>Alfonso Frigerio</p>	<p>Quesito 1: Certainty of evidence Alla luce di quanto sopra discusso, modificherei leggermente la frase all’interno del riquadro ‘Additional considerations’ in ‘Certainty of evidence’ di pag. 50.</p> <p>La modifica a pag. 50 rende la discussione più coerente con quanto affermato poco oltre dal panel, nelle ‘Additional considerations’ in ‘Resources required’ di pag. 56.</p>	<p>La frase è stata riformulata, seguendo le indicazioni del revisore, come segue: “Inoltre è presente eterogeneità nei tassi di falsi positivi nel contesto italiano, sia all’interno dei centri partecipanti a MAITA, sia fra i dati riportati in MAITA e quelli osservati nel pilota di Trento. Questa eterogeneità conferisce una incertezza sull’entità di effetti indesiderati che si possono verificare durante l’implementazione in diversi contesti.”</p>
<p>Luigi Bisanti</p>	<p>Quesito 1: Undesirable effects <i>Dose di radiazioni</i>. Si fa menzione dello studio MBTST che, in controtendenza, trova un decremento di dose di DBT vs. DB. Non c’è però un riferimento bibliografico. Potrebbe essere quello che in tabella riassuntiva dei risultati è indicato come STORM-2 (l’unico a fare riferimento alla dose ghiandolare) ma sarebbe preferibile per il lettore avere un rinvio nel testo con la solita modalità: primo autore, anno di pubblicazione.</p>	<p>Il riferimento bibliografico è stato aggiunto come suggerito dal revisore.</p>
<p>Luigi Bisanti</p>	<p>Quesito 1: Balance of effects È comprensibile che il Panel non dichiarò di aver cercato più recente o più valida letteratura sul bilanciamento degli effetti avendo a disposizione quella prodotta sugli effetti desiderati e indesiderati. Tuttavia, considerati la rilevanza dell’indicatore, la decisione assunta di modificare il giudizio rispetto all’<i>Original</i> e, nella votazione, il vantaggio non grande a favore della modificazione stessa, sarebbe stato</p>	<p>Nell’EtD, i dati a supporto del giudizio sul “Balance of effects” sono quelli presentati nei “Desirable” e “Undesirable effects”. Il panel può riportare qui una sintesi, ma non è previsto che siano inclusi ulteriori elementi di letteratura (anche se l’impaginazione della tabella sembra suggerirlo).</p>

	opportuno - come avvenuto in <i>Original</i> - produrre evidenza in <i>Additional considerations</i> degli argomenti che hanno sostenuto la discussione.	È stata aggiunta una frase di sintesi, basandosi sul verbale della plenaria, dove si riporta la sintesi degli effetti desiderati e indesiderati su cui il panel ha basato il giudizio.
Alfonso Frigerio	Quesito 1: Resources required Nelle ‘Additional considerations’ in ‘Resources required’ di pag. 56 trovo molto opportuno il commento del panel italiano sul ruolo predominante dei tempi di lettura sui costi del programma con DBT e di conseguenza considero del tutto appropriato il passaggio successivo (pag. 57) di far passare da ‘low’ a ‘moderate’ il giudizio sulle risorse aggiuntive necessarie.	Ringraziamo il revisore per il commento.
Luigi Bisanti	Quesito 1: Resources required In Adolopment (pag. 55) è scritto "Due recenti studi olandesi quantificano i costi per donna screenata con DBT (80€, 91€, or 96€) e della DM (64€, or 66€) (Sankatsing 2020; Wang 2020). Non è chiaro il significato dei tre costi della DBT, considerato che gli studi sono due. La ricerca alla fonte (Sankatsing 2020) ha prodotto spiegazioni solo parziali. Meglio sarebbe per il lettore che il testo fosse sempre auto-esplicativo.	I riferimenti bibliografici sono stati esplicitati. La frase è stata riformulata per maggior chiarezza come segue: “Due recenti studi olandesi quantificano i costi di I livello per donna screenata con DBT e DM. Il primo stima da 80€ a 96€, per a DBT a seconda dei differenti scenari di implementazione, e 64€ per la DM (Wang 2020); il secondo 96€ per la DBT e 66€ per la DM. (Sankatsing 2020).”
Luigi Bisanti	Quesito 1: Resorses required La frase successiva “Lo studio norvegese To-Be stima un aumento di costi per donna screenata minore (8.5€) (Moger 2022)” non è utile se non si esplicita qual è e a quale test è riferito il costo a cui applicare l’aumento indicato.	Il dettaglio sul test a cui attribuire il costo aggiuntivo è stato inserito come richiesto dal revisore.
Luigi Bisanti	Quesito 1: Resorses required L’incremento dei costi per donna screenata, sia senza sia con la considerazione dei costi di trattamento, in Italia è del 20 % più alta per DBT rispetto a DM. Non è esplicitato il percorso che ha portato a considerare modesto tale incremento.	Nelle considerazioni aggiuntive, è stata inserita una frase per esplicitare i criteri utilizzati dal panel nel giudizio: “Il panel, data coerenza dei risultati osservati in MAITA rispetto ai dati degli altri studi europei

		(20% in Italia vs. 10-30% in Norvegia e Paesi Bassi) decide di non variare il giudizio dato dal panel europeo.”
Luigi Bisanti	Quesito 1: Cost effectiveness In <i>additional considerations</i> (pag. 57) è scritto "Il panel registra una disomogeneità nel prevoting". Quindi? Cosa è successo dopo? Il giudizio non è stato cambiato rispetto all' <i>Original</i> ma come è stata risolta la disomogeneità?	È stata inserita una frase esplicativa sulla gestione dell'eterogeneità nel prevoting come richiesto: "Si procede pertanto alla discussione delle evidenze in plenaria che ha portato ad una convergenza dei giudizi del panel verso la conferma del giudizio del panel europeo. Il giudizio si è motivato da un leggero peggioramento del bilancio fra effetti desiderati e indesiderati e un giudizio identico sui costi che porta necessariamente a una minore costo efficacia dell'intervento. Dunque il giudizio del panel non può che essere ancora più "a favore del controllo", ma sempre con una sostanziale incertezza".
Luigi Bisanti	Quesito 1: Feasibility La variazione di giudizio da <i>Varies</i> a <i>Probably no</i> è dovuta a un solo voto; legittima per le regole del PICO ma rivelatrice di una situazione molto complessa che richiede ulteriori approfondimenti. A tale scopo sarebbe opportuno un richiamo in <i>Research Priorities</i> ai centri di screening organizzato e alle società scientifiche correlate a pianificare la produzione di ulteriore conoscenza in vista di un successivo aggiornamento delle Linee Guida.	Seguendo il suggerimento del revisore, è stata proposto al panel di inserire una frase nelle "Research priorities", il panel ha accettato.
Alfonso Frigerio	Quesito 1: Feasibility Ho riformulato nel paragrafo 'Feasibility' a pag. 62-63 il commento sull'impatto dei tempi di acquisizione dove si parla di un aumento dei tempi di esecuzione da 0 a 30%. Penso sia esperienza comune che, al di fuori di variabili	La frase è stata riformulata, seguendo le indicazioni del revisore, come segue: "È stato segnalato che il tempo di acquisizione dell'immagine pure raddoppia (range +50" -

	<p>legate a contesti sperimentali, si possa considerare che l'aumento del tempo di esecuzione delle acquisizioni DBT non incida sul flusso delle donne esaminate/ora e sia comunque vicino allo 0. Il numero di donne esaminato/ora è determinato sostanzialmente da altri parametri (tempo di preparazione/spogliatoio; colloquio con TSRM, registrazione e/o verifica dati, spiegazione procedura e posizionamento - che non cambia sostanzialmente rispetto alla DM). In questa sequenza l'aumento del tempo di acquisizione di ogni proiezione (+10-20"/proiezione) inciderà per poco più di 1 minuto / esame.</p>	<p>+4'). Nei centri MAITA l'aumento va dai 10-20" a 120", con un impatto sulla riduzione delle mammografie per ora per mammografo che va da nessuna riduzione a un meno 30%."</p>
<p>Alfonso Frigerio</p>	<p>Quesito 1: Feasibility Le possibili prossime modifiche di scenario potrebbero derivare dalla disponibilità di sistemi di lettura basati sull'intelligenza artificiale (AI), che dovranno essere convalidati (ho inserito a pag. 62-63 - fra le tante possibili - una voce bibliografica recente - van Nijnatten 2023), ma che potrebbero portare ad alleggerimento cospicuo dei tempi di refertazione. Anche se i sistemi AI che si stanno ora diffondendo hanno avuto verifiche soprattutto sulla DM, già vengono proposti sistemi AI per DBT, dove ci dovremmo aspettare vantaggi ancora più notevoli sia sulle prestazioni e affidabilità dei sistemi, sia sul guadagno di tempo/lettore: lavorando su tanti strati AI avrà elementi di 'semeiotica' più forti; il tempo di lettura risparmiato sarà maggiore; la stabilità e coerenza dei sistemi coprirà anche le sviste - più che possibili - del lettore umano determinate dalla fretta e dalla consultazione rapida di tanti strati.</p>	<p>Seguendo il suggerimento del revisore, è stato proposto al panel di inserire una frase nelle "Research priorities", il panel ha accettato.</p>
<p>Alfonso Frigerio</p>	<p>Quesito 1: Cost effectiveness, Equity, Acceptability, Feasibility Tornando alla questione dei tempi di lettura, questa è a mio parere quella decisiva, con potenziali impatti a cascata su 'Cost effectiveness', 'Equity', 'Acceptability', 'Feasibility' (pagg. 56-64). Si tratta di vedere se e come rinforzarla nei commenti</p>	<p>Seguendo il suggerimento del revisore, è stata proposta al panel di inserire una frase nelle "Additional considerations", il panel ha accettato.</p>

	(‘Additional considerations’) nei vari riquadri elencati (io ho provato a proporre - sempre in rosso - minime variazioni). Devo nuovamente ripetere il mio apprezzamento per il lavoro svolto dal panel italiano nella variazione introdotta anche sulla ‘Feasibility’ da ‘Varies’ a ‘Probably no’ - conclusione realistica, condivisibile e auspicabilmente modificabile nel prossimo futuro.	
Alfonso Frigerio	Quesito 1: Cost effectiveness, Equity, Acceptability, Feasibility Con riferimento al punto precedente suggerisco che i risvolti legati all’introduzione di AI nei contesti di screening potrebbero rappresentare oggetto di nuovi PICO; vedo che anche ECIBC ha già prodotto e suggerito delle considerazioni.	Seguendo il suggerimento, è stato proposto al panel di inserire una frase nelle “Research priorities”, il panel ha accettato.
Alfonso Frigerio	Quesito 1: Subgroup considerations Nelle ‘Subgroup considerations’ attenuerei la formulazione del giudizio sull’impatto sulle risorse per l’implementazione nelle 45-49 da ‘sicuramente molto ridotto’ a ‘probabilmente alquanto ridotto’.	Seguendo il suggerimento del revisore la frase è stata completamente riformulata riportando dati più oggettivi: “L’impatto sulle risorse di un’implementazione per le sole donne 45-49 sarebbe ridotto (3.2% del costo totale vs. 20.0% se applicata in tutte le donne).”
Alfonso Frigerio	Quesito 1: Research priorities Nelle ‘Research priorities’ a pagg. 67-68 inserirei una voce sull’introduzione di AI.	Seguendo il suggerimento, è stata proposto al panel di inserire una frase nelle “Research priorities”, il panel ha accettato:
Alfonso Frigerio	Quesito 3: Background Nel ‘Background’ del Quesito 3 (pag.73 del mio file), ripeto una proposta di modifica su DM come metodica di riferimento piuttosto che ‘migliore disponibile’, come già per lo stesso riquadro nel Quesito 1. Sempre in questo riquadro avrei da obiettare sul fatto che la categoria “P2” della Classificazione di Wolfe sia sovrapponibile al BIRADS III; è decisamente una cosa diversa. Lo si può sostenere per convenienza pratica,	La traduzione è stata rivista seguendo i suggerimenti del revisore. Per quanto riguarda il commento sulla categoria P2 non è stato modificato il testo che è traduzione fedele di quanto scritto dal panel europeo.

	ma si dovrebbe essere coscienti che si sta effettuando una forzatura.	
Luigi Bisanti	<p>Quesito 3: Desirable effects <i>Tasso di identificazione.</i> I dati dei diversi studi citati (MAITA, Kerlikowske 2022, Weigel 2023) sono riportati con unità di misura e classi di densità disomogenee, rendendo complicato il loro confronto. Sarebbe stato molto utile - in questa e in tutte le altre occasioni in cui fosse stato possibile farlo - riportare i dati provenienti da fonti diverse utilizzando gli stessi indicatori. Ad esempio, utilizzando i dati analitici riportati in Weigel 2023 sarebbe stato possibile calcolare la <i>detection rate</i> per singola classe di densità (BI-RADS). Con questa modalità si sarebbero potuti confrontare direttamente i diversi valori di <i>detection rate</i> invece di cercare di interpretarne l'incremento.</p>	<p>L'unico studio che ha una potenza sufficiente per riportare dati per la sola classe BI-RADS D è quello di Kerlikowske. I dati sono stati riportati come presentati dagli autori. Si è deciso di non meta-analizzare i dati di REtomo e di Weigel ritenendo che, dati i numeri riportati dagli autori nei materiali supplementari, questo non avrebbe ridotto la sostanziale incertezza nelle stime per la sola categoria D.</p>
Luigi Bisanti	<p>Quesito 3: Desirable effects Nelle <i>Additional considerations</i> è scritto "... permette di considerare l'aumento di detection un proxy dell'anticipazione diagnostica di lesioni clinicamente rilevanti senza le riserve che permangono per la popolazione generale (PICO 1 del capitolo tomosintesi)". Il lettore troverebbe più vantaggiosa una succinta descrizione delle "riserve" in questo PICO pur mantenendo, per una descrizione esaustiva, il rinvio al PICO precedente.</p>	<p>Seguendo il suggerimento del revisore è stata aggiunta la seguente frase che esplicita le riserve del panel: "L'assenza di un eccesso di incidenza cumulativa nei due round nel braccio DBT permette di considerare l'aumento di detection un proxy dell'anticipazione diagnostica di lesioni clinicamente rilevanti e riduce la possibilità le lesioni trovate dalla DBT comportino una sovradiagnosi aggiuntiva rispetto a quanto avviene con la DM. Questa considerazione è stata al contrario motivo di riserve nel poter valutare l'aumento di detection un effetto desiderabile nella popolazione generale (PICO 1 del capitolo tomosintesi)."</p>
Luigi Bisanti	<p>Quesito 3: Undesirable effects Non è chiara la coerenza tra i risultati della letteratura e il giudizio espresso.</p>	<p>Seguendo il suggerimento del revisore è stata aggiunta una frase che esplicita i criteri</p>

	<p><i>Falsi positivi.</i> Sono stati considerati 3 studi; limitatamente al confronto dei due test per tasso di richiami falsi positivi nelle donne con densità mammografica rispettivamente (A e B) e (C e D) i risultati considerati sono stati: 1. Maita riporta un RR 0.9 IC95% 0,8-1,1; 2. Kerlikowske 2022 riporta nessuna differenza tra i due test; Weigel S 2023 riporta nessuna differenza tra i due test.</p> <p><i>Sovradiagnosi.</i> Un solo studio: MAITA riporta un tasso di incidenza cumulativa simile tra i due test in C+D, che depone per un uguale <i>burden</i> di sovradiagnosi.</p> <p>Sembra esserci scarsa coerenza tra i risultati analizzati e il mantenimento del giudizio <i>Small</i>; l'insieme dei dati disponibili sembrerebbe orientare verso <i>trivial undesirable effects</i>. Questa nota si limita solo a considerare la coerenza tra i dati prodotti e il giudizio espresso; non intende mettere in discussione il giudizio del Panel.</p>	<p>utilizzati dal panel per formulare il giudizio: “Nonostante il quadro dei risultati dopo gli aggiornamenti della revisione e l'integrazione con i dati di MAITA (limitati al solo trial REtomo, Pattacini 2022) portino a considerare una minor quantità di effetti indesiderati rispetto al corpus di evidenze su cui si è basato il panel europeo, il panel ha deciso di non rivedere il giudizio da “small” a “trivial”.</p>
<p>Luigi Bisanti</p>	<p>Quesito 3: Equity In <i>Additional considerations</i> è stato utilizzato lo stesso testo presente in <i>Equity</i> del quesito 1. Tuttavia le argomentazioni sulla sostenibilità e sulle possibili disequità connesse all'adozione del test DBT su tutta la popolazione screenata (quesito 1) non si applicano nel caso di una adozione selettiva, limitata alle donne con densità C+D o solo D (quesito 3). Le considerazioni espresse nelle sezioni <i>Cost effectiveness</i> e <i>Resources required</i> del quesito 3 sono a favore di un basso impatto e quindi di una improbabile azione negativa sulla sostenibilità del programma. La frase conclusiva “<i>Il panel sottolinea che l'impatto è minore per l'introduzione della DBT per le donne con seno denso</i>” non è dirimente. Il punto sta nella verifica di coerenza tra le affermazioni sull'impatto contenute nelle sezioni precedenti sulle risorse e sul rapporto costo-efficacia (tenuto conto dell'esiguità della popolazione interessata e del più alto ICER per LYG nelle donne con alta densità) e l'adozione</p>	<p>La frase è stata riformulata aggiungendo un riferimento quantitativo alla diminuzione della popolazione target nello scenario di dover screenare la popolazione con densità mammografica C+D o solo D: “<i>Il panel sottolinea che l'impatto è minore per l'introduzione della DBT per le donne con seno denso rispetto a quanto si avrebbe con un'implementazione per tutta la popolazione. La proporzione di donne con seno denso C+D è comunque il 50% circa nella popolazione fra i 45 e 74 anni. Il panel ritiene che un aumento dell'impatto sulle risorse del 10% (ipotesi in donne con seno denso PICO 3), anziché del 20% (ipotesi intera popolazione PICO 1), possa ridurre i</i></p>

	in Adolopment degli stessi argomenti utilizzati in <i>Equity</i> per rispondere al quesito sull'utilizzabilità della DBT sull'intera popolazione di screening.	problemi di sostenibilità, ma non rendere l'intervento sostenibile in modo così uniforme da non aver impatto sull'equità. Ciò porta a orientare verso un giudizio di eterogeneità fra contesti (varia).
Luigi Bisanti	Quesito 3: Acceptability Rimane la stessa perplessità espressa al punto precedente. Non è convincente riprodurre le stesse argomentazioni adottate per il quesito 1 quando lo scenario del quesito 3 è completamente diverso. La numerosità della popolazione interessata e, di conseguenza, il carico di lavoro dei radiologi, l'impatto sulla sostenibilità del programma, il rischio della popolazione coinvolta, le risorse richieste, il rapporto costo-efficacia della DBT sono tutte variabili che assumano valori completamente diversi nei due scenari dei quesiti 1 e 3.	Si è ritenuto di aggiungere un riferimento quantitativo alla diminuzione della popolazione target nello scenario di dover screenare la popolazione con densità mammografica C+D o solo D nei criteri Equity e Feasibility. Tali considerazioni sono incluse nella discussione su Acceptability sostanzialmente in relazione agli aspetti di fattibilità ed equità per cui si è ritenuto di non riportarle anche per questo criterio.
LB	Quesito 3: Feasibility Si applica quanto già espresso nei due punti precedenti.	La frase è stata riformulata aggiungendo un riferimento quantitativo alla diminuzione della popolazione target nello scenario di dover screenare la popolazione con densità mammografica C+D o solo D: "infatti la popolazione target stimata nel caso dell'implementazione in donne con seno denso C+D sarebbe ridotta del 50%, con un impatto sull'assorbimento di risorse di circa il 10% di quelle attualmente assorbite dal programma di screening."
Alfonso Frigerio	Quesito 3: Feasibility Riporterei ('Feasibility' a pag. 91 del mio file) le due considerazioni già riportate per il Quesito 1 sul fatto che la DBT non ha reale impatto nel flusso di lavoro (donne esaminate/ora) in quanto il tempo di	La frase riportata per il quesito 1 è stata ripresa anche per il quesito 3.

	acquisizione delle immagini che aumenta nettamente con la DBT, incide comunque soltanto per 1' circa su una procedura che prevede un tempo di 10-15'/donna esaminata (4-6 esami/ora, a seconda delle realtà organizzative).	
--	---	--