



**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida  
Roma, 11 agosto 2022**

# **LINEE GUIDA PER LO SCREENING E LA DIAGNOSI DEL TUMORE DELLA MAMMELLA (*ADOLOPMENT* LINEE GUIDA EUROPEE) RACCOMANDAZIONI FASCE DI ETÀ E INTERVALLI**

## **Composizione del gruppo di sviluppo della linea guida**

### Comitato Tecnico Scientifico (CTS)

1. Cannatà Vittorio (AIFM) Fisico medico, 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), Medico epidemiologo
4. Francolini Giulio (AIRO) Oncologo radioterapista, Azienda Ospedaliero Universitaria 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) Dirigente Medico di Sanità pubblica, 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)

### Società Scientifiche coinvolte

<b>AIOM</b>	Associazione Italiana di Oncologia Medica
<b>AIRO</b>	Associazione Italiana di Radioterapia e Oncologia Clinica
<b>SIAPEC-IAP</b>	Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica Divisione italiana della International Academy of Pathology
<b>SICPRE</b>	Società Italiana di chirurgia plastica ricostruttiva ed estetica
<b>SIRM</b>	Società Italiana di Radiologia Medica ed Interventistica
<b>AIE</b>	Associazione Italiana di Epidemiologia
<b>AIFM</b>	Associazione Italiana di Fisica Medica
<b>SITI</b>	Società Italiana di Igiene Medicina Preventiva e Sanità Pubblica
<b>FASTeR</b>	Federazione delle Associazioni Scientifiche dei Tecnici di Radiologia
<b>AIMN</b>	Associazione Italiana di Medicina Nucleare

## Panel di esperti

Daniela Ambrogetti	Radiologa, ISPRO, Firenze
Catia Angiolini	Oncologa, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze
Paola Bellardini	Direttore UOSD Screening, ASL di Latina
Adriana Bonifacino	Presidente IncontraDonna, Responsabile Unità di Diagnosi e Terapia in Senologia A. O.U. Sant'Andrea, Roma
Laura Bonvicini	Epidemiologa, Azienda Usl, Reggio Emilia
Beniamino Brancato	Radiologo senologo, ISPRO, Firenze
Lauro Bucchi	Epidemiologo, IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori" - IRST S.r.l., Meldona (FC)
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	Medico epidemiologo, MMG convenzionato con il SSN – ATS Brianza Metodologo, vice co-chair
Eva Carnesciali	Tecnico Sanitario Radiologia Medica, ISPRO, Firenze
Francesca Caumo	Radiologa/senologa, Istituto Oncologico Veneto IOV – IRCCS, Padova, Italia
Silvia Deandrea	Medico epidemiologo, ATS della Provincia di Pavia, DG Welfare Regione Lombardia) Metodologa, co-chair
Flori Degrassi	Presidente ANDOS
Valeria Fava	Cittadinanzattiva
Livia Giordano	Medico epidemiologo, 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)
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	Esperta comunicazione
Eugenio Paci	Medico epidemiologo

Loredana Pau	Rappresentante donne, Europa Donna
Stella Pedilarco	Tecnico Sanitario Radiologia Medica, Responsabile Tecnico UO Radiologia Senologica;Pediatria;Odontoiatrica Dipartimento Servizi Diagnostici Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano
Francesca Pietriabiasi	Patologa, vice co-chair, ASL TO5 - Ospedale S. Croce, Moncalieri (TO)
Marco Rosselli del Turco	Radiologo, co-chair
Marzia Salgarello	Chirurgo plastico, Fondazione Policlinico Universitario “Agostino Gemelli” Irccs, Roma
Gioele Santucci	Tecnico Sanitario Radiologia Medica, Università degli Studi di Bologna Ausl della Romagna
Priscilla Sassoli de' Bianchi	Coordinatore regionale, Biologa specializzata in Statistica Sanitaria - Regione Emilia Romagna
Roberto Satolli	Libero professionista, esperto in comunicazione
Cristian Scatena	AnatomoPatologo, Università di Pisa
Carlo Senore	Epidemiologo, vice co-chair. Epidemiologo, CPO Piemonte Città della Salute e della Scienza, TORINO
Margherita Serra	Chirurgo, Policlinico S.Orsola-Malpighi Bologna, ·Dipartimento 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
Marco Zappa	Medico epidemiologo

### Gruppo di Lavoro

Il gruppo di lavoro ha svolto funzione di coordinamento e organizzazione dell'attività garantendo la comunicazione tra CTS e il Panel.

1. Battisti Francesca, ISPRO, Firenze
2. Capobussi Matteo, Medico epidemiologo, MMG convenzionato con il SSN – ATS Brianza Metodologo, vice co-chair
3. Deandrea Silvia, Medico epidemiologo, ATS della Provincia di Pavia, DG Welfare Regione Lombardia) Metodologa, co-chair
4. Ferretti Stefano, Dip. Medicina Traslazionale e per la Romagna, Università di Ferrara Registro Tumori della Regione Emilia-Romagna, Unità funzionale Azienda USL Ferrara
5. Giordano Livia, CPO Piemonte Città della Salute e della Scienza, TORINO
6. Giorgi Rossi Paolo, Azienda Unità Sanitaria Locale, IRCCS di Reggio Emilia
7. Mantellini Paola, ISPRO, Firenze
8. Paci Eugenio, Medico epidemiologo

9. Parmelli Elena, JRC-ISPRA
10. Rossi Martina, ISPRO, Firenze
11. Zappa Marco, Medico epidemiologo

### Revisori esterni indipendenti

Pierpaolo Pattacini	Radiologo –, Direttore di Struttura Complessa Radiologia, Direttore del Dipartimento Diagnostica per Immagini e Medicina di Laboratorio
Nereo Segnan	Medico epidemiologo

### **Elenco delle raccomandazioni**

**Quesito 1** *Dovrebbe lo screening mammografico organizzato vs nessuno screening mammografico essere utilizzato per la diagnosi precoce del cancro della mammella nelle donne di età compresa tra 40 e 44 anni?*

**Raccomandazione:** il panel italiano non raccomanda la mammografia di screening nel contesto di un programma di screening organizzato (raccomandazione debole, bassa certezza dell'evidenza). La raccomandazione si applica alle donne appartenenti alla popolazione generale eleggibile all'invito negli screening organizzati, escluse le donne con condizione di rischio eredo-famigliare accertato e in carico a percorsi dedicati. **Conditional recommendation against the intervention.**

**Quesito 2** *Dovrebbe lo screening mammografico organizzato vs nessuno screening mammografico essere utilizzato per la diagnosi precoce del cancro della mammella nelle donne di età compresa tra 45 e 49 anni?*

**Raccomandazione:** per le donne asintomatiche di età compresa tra 45 e 49 anni, il panel italiano raccomanda la mammografia di screening vs. no mammografia di screening, nel contesto di un programma di screening organizzato (raccomandazione debole, bassa certezza dell'evidenza). La raccomandazione si applica alle donne appartenenti alla popolazione generale ad eccezione delle donne con un accertato aumento del rischio eredo-familiare per tumore della mammella ( $RR \geq 2$ ) e per il quale è auspicabile istituire uno specifico percorso di sorveglianza. **Conditional recommendation for the intervention.**

**Quesito 3** *Dovrebbe lo screening mammografico annuale vs screening mammografico biennale essere utilizzato per la diagnosi precoce del cancro della mammella nelle donne di età compresa tra 45 e 49 anni?*

**Raccomandazione:** il panel italiano raccomanda la mammografia annuale oppure biennale, nel contesto di un programma di screening organizzato (raccomandazione debole, bassa certezza dell'evidenza). La raccomandazione si applica alle donne appartenenti alla popolazione generale ad eccezione delle donne con un accertato aumento del rischio eredo-familiare per tumore della mammella ( $RR \geq 2$ ) e per il quale è auspicabile istituire uno specifico percorso di sorveglianza.

**Conditional recommendation for either the intervention or the comparison.**

**Quesito 4** *Dovrebbe lo screening mammografico annuale vs screening mammografico triennale essere utilizzato per la diagnosi precoce del cancro della mammella nelle donne di età compresa tra 45 e 49 anni?*

**Raccomandazione:** il panel italiano raccomanda un intervallo annuale della mammografia rispetto ad un intervallo triennale, nel contesto di un programma di screening organizzato (raccomandazione debole, bassa certezza dell'evidenza). La raccomandazione si applica alle donne appartenenti alla popolazione generale ad eccezione delle donne con un accertato aumento del rischio eredo-familiare per tumore della mammella ( $RR \geq 2$ ) e per il quale è auspicabile istituire uno specifico percorso di sorveglianza.

**Conditional recommendation for the intervention.**

**Quesito 5** *Dovrebbe screening mammografico organizzato vs nessuno screening mammografico essere utilizzato per diagnosi precoce del cancro della mammella nelle donne di età compresa tra 50 e 69 anni?*

**Raccomandazione:** per le donne asintomatiche di età compresa tra 50 e 69 anni il panel italiano raccomanda la mammografia di screening vs. no mammografia di screening, nel contesto di un programma di screening organizzato (raccomandazione forte, moderata certezza dell'evidenza). La raccomandazione si applica alle donne appartenenti alla popolazione generale ad eccezione delle donne con un accertato aumento del rischio eredo-familiare per tumore della mammella ( $RR \geq 2$ ) e per il quale è auspicabile istituire uno specifico percorso di sorveglianza. **Strong recommendation for the intervention.**

**Quesito 6** *Dovrebbe lo screening mammografico annuale vs screening mammografico triennale essere utilizzato per la diagnosi precoce del cancro della mammella nelle donne di età compresa tra 50 e 69 anni?*

**Raccomandazione:** per le donne asintomatiche di età compresa tra 50 e 69 anni, il panel italiano esprime una raccomandazione forte contraria ad un intervallo annuale della mammografia rispetto ad un intervallo triennale, nel contesto di un programma di screening organizzato (raccomandazione forte, molto bassa certezza dell'evidenza). La raccomandazione si applica alle donne appartenenti alla popolazione generale delle invitate agli screening organizzati, escluse le donne con condizione di rischio eredo-familiare accertato e in carico a percorsi dedicati. **Strong recommendation against the intervention.**

**Quesito 7** *Dovrebbe lo screening mammografico triennale vs screening mammografico biennale essere utilizzato per la diagnosi precoce del cancro della mammella nelle donne di età compresa tra 50 e 69 anni?*

**Raccomandazione:** per le donne asintomatiche di età compresa tra 50 e 69 anni, il panel raccomanda un intervallo biennale rispetto ad un intervallo triennale, nel contesto di un programma di screening organizzato (raccomandazione debole, molto bassa certezza dell'evidenza). La raccomandazione si applica alle donne appartenenti alla popolazione generale ad eccezione delle donne con un accertato aumento del rischio eredo-familiare per tumore della mammella ( $RR \geq 2$ ) e per il quale è auspicabile istituire uno specifico percorso di sorveglianza. **Conditional recommendation against the intervention.**

**Quesito 8** *Dovrebbe lo screening mammografico organizzato vs nessuno screening mammografico essere utilizzato per la diagnosi precoce del cancro della mammella nelle donne di età compresa tra 70 e 74 anni?*

**Raccomandazione:** per le donne asintomatiche di età compresa tra 70 e 74 anni con un rischio medio di cancro al seno, il Panel italiano suggerisce lo screening mammografico rispetto allo screening mammografico, nel contesto di un programma di screening organizzato (raccomandazione debole, moderata certezza dell'evidenza). **Conditional recommendation for the intervention.**

**Quesito 9** *Dovrebbe lo screening mammografico annuale vs screening mammografico biennale essere utilizzato per la diagnosi precoce del cancro della mammella nelle donne di età compresa tra 70 e 74 anni?*

**Raccomandazione:** per le donne asintomatiche di età compresa tra 70 e 74 anni, il panel italiano esprime una raccomandazione forte contraria ad un intervallo annuale della mammografia rispetto ad un intervallo biennale, nel contesto di un programma di screening organizzato (raccomandazione forte, molto bassa certezza dell'evidenza). La raccomandazione si applica alle donne appartenenti alla popolazione generale ad eccezione delle donne con un accertato aumento del rischio eredo-familiare per tumore della mammella ( $RR \geq 2$ ) e per il quale è auspicabile istituire uno specifico percorso di sorveglianza.

**Strong recommendation against the intervention**

**Quesito 10** *Dovrebbe lo screening mammografico annuale vs screening mammografico triennale essere utilizzato per la diagnosi precoce del cancro della mammella nelle donne di età compresa tra 70 e 74 anni?*

**Raccomandazione:** per le donne asintomatiche di età compresa tra 70 e 74 anni, il panel italiano esprime una raccomandazione forte contraria ad un intervallo annuale della mammografia rispetto ad un intervallo triennale, nel contesto di un programma di screening organizzato (raccomandazione forte, molto bassa certezza dell'evidenza). La raccomandazione si applica alle donne appartenenti alla popolazione generale ad eccezione delle donne con un accertato aumento del rischio eredo-familiare per tumore della mammella ( $RR \geq 2$ ) e per il quale è auspicabile istituire uno specifico percorso di sorveglianza.

**Strong recommendation against the intervention.**

**Quesito 11** *Dovrebbe lo screening mammografico triennale vs screening mammografico biennale essere utilizzato per la diagnosi precoce del cancro della mammella nelle donne di età compresa tra 70 e 74 anni?*

**Raccomandazione:** per le donne asintomatiche di età compresa tra 70 e 74 anni con un rischio medio di cancro al seno, il Panel italiano suggerisce lo screening mammografico triennale rispetto allo screening mammografico biennale nel contesto di un programma di screening organizzato (raccomandazione debole, certezza dell'evidenza molto bassa). **Conditional recommendation for the intervention**

**Tabella 1**

	<b>Adattata</b>	<b>Adottata</b>
<b>Quesito 1</b>		X
<b>Quesito 2</b>		X
<b>Quesito 3</b>	X	
<b>Quesito 4</b>	X	
<b>Quesito 5</b>		X
<b>Quesito 6</b>		X
<b>Quesito 7</b>		X
<b>Quesito 8</b>		X
<b>Quesito 9</b>		X
<b>Quesito 10</b>		X
<b>Quesito 11</b>		X

**Tabella 2. Raccomandazioni su fasce di età e intervalli**

<b>40-44</b>	<b>45-49</b>	<b>50-69</b>	<b>70-74</b>
Si suggerisce di non fare screening	Si suggerisce di fare screening con intervallo annuale o biennale	Si raccomanda di fare screening con intervallo biennale	Si suggerisce di fare screening con intervallo triennale.
No, con riserva	Si, con riserva	Sì, forte raccomandazione	Si, con riserva
	<b>1 vs 2:</b> l'uno o altro, con riserva	<b>1 vs 2:</b> forte raccomandazione contro l'intervallo annuale	<b>1 vs 2:</b> forte raccomandazione contro l'intervallo annuale
	<b>1 vs 3:</b> in favore dell'intervallo annuale, con riserva	<b>1 vs 3:</b> forte raccomandazione contro l'intervallo annuale	<b>1 vs 3:</b> forte raccomandazione contro l'intervallo annuale
	<b>3 vs 2:</b> contro l'intervallo triennale, con riserva	<b>3 vs 2:</b> contro l'intervallo triennale, con riserva	<b>3 vs 2:</b> in favore dell'intervallo triennale, con riserva

Relativamente al quesito:

*Dovrebbe lo screening mammografico triennale vs screening mammografico biennale essere utilizzato per la diagnosi precoce del cancro della mammella nelle donne di età compresa tra 45 e 49 anni?*

Questo non è stato discusso dal Panel perché derivato logicamente dalla discussione sui quesiti 3 e 4, con la seguente raccomandazione contro l'intervallo triennale con riserva.

Relativamente al quesito:

*Dovrebbe lo screening mammografico annuale vs screening mammografico biennale essere utilizzato per la diagnosi precoce del cancro della mammella nelle donne di età compresa tra 50 e 69 anni?*

Questo non è stato discusso dal Panel perché derivato logicamente dalla discussione sui quesiti 6 e 7, con la seguente forte raccomandazione contro l'intervallo annuale.

## INDICE

1. Introduzione razionale	pag. 9
2. Obiettivo	pag. 10
3. Metodologia	pag. 10
3.1 La governance del processo	pag. 10
3.2 Scoping delle linee guida	pag. 11
3.3 Tempi e organizzazione del lavoro	pag. 12
3.4 Ricerca bibliografica	pag. 13
3.5 Temi che ricadono nello scope delle Linee Guida Europee	pag. 13
3.6 Temi aggiuntivi rispetto allo scope delle Linee Guida Europee	pag. 16
3.7 Formato previsto delle linee guida finali	pag. 16
3.8 Modalità di comunicazione ad interim e finale	pag. 16
3.9 Prospettive per lo sviluppo di un “percorso donna”	pag. 17
4. Revisione esterna	pag. 17
5. Applicabilità	pag. 17
6. Aggiornamento della LG: tempi e modalità	pag. 18
7. Conflitti di interesse editoriale	pag. 18
Bibliografia	pag. 18
Flow-chart 1	pag. 19
Flow-chart 2	pag. 20
Prisma Flow 1	pag. 21
Regole per il panel	pag. 22
ETD	pag. 26
Revisioni esterne	pag. 215

## 1. Introduzione e Razionale

Il panel ha deliberato 13 raccomandazioni: 11 discusse per esteso e 2 determinate logicamente sulla base delle altre raccomandazioni. L'attività si è svolta secondo le procedure descritte nei documenti "Metodi di lavoro per le linee guida italiane per lo screening e la diagnosi del cancro della mammella" e "Regole per il panel delle linee guida italiane per lo screening e la diagnosi del cancro della mammella"; il numero di plenarie del panel è stato pari a 5 e si sono svolte tutte in modalità da remoto. In tabella 1 sono riportati i membri del panel e i revisori.

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.

L'intervallo di screening suggerito tra una mammografia e la successiva è di 2 anni fino ai 69 anni di età e di 3 anni dai 70 ai 74 anni. Fra i 45 e 49 anni l'intervallo può essere ridotto a 1 anno, mentre l'intervallo annuale non è raccomandato oltre i 50 anni.

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).

## 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:

AIOM Associazione Italiana di Oncologia Medica

AIRO Associazione Italiana di Radioterapia e Oncologia Clinica

SIAPEC-IAP Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica (Divisione italiana della International Academy of Pathology)

SICPRE Società Italiana di chirurgia plastica ricostruttiva ed estetica

SIRM Società Italiana di Radiologia Medica ed Interventistica

AIE Associazione Italiana di Epidemiologia

AIFM Associazione Italiana di Fisica Medica

SITI Società Italiana di Igiene Medicina Preventiva e Sanità Pubblica

FASTeR Federazione delle Associazioni Scientifiche dei Tecnici di Radiologia

AIMN Associazione Italiana di Medicina Nucleare

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 Scoping delle linee guida**

Le Linee Guida Europee, cioè le linee guida di partenza per il processo di adolopment, sono composte da circa 74 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 pre-operatoria
- 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, 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 setting pubblico sia il setting 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 allo *scope* 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 pre-operatoria 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 il 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 Ricerca bibliografica

Per la ricerca bibliografica, ai fini della contestualizzazione delle linee guida al nostro paese, sono state utilizzate le seguenti parole chiave: (Italy OR Italia OR Italian) AND (40-49 OR 45-49 OR 70-74) AND mammography. La ricerca è stata condotta su Pubmed.

Sono stati considerati articoli pertinenti gli articoli sullo screening mammografico organizzato delle donne di 45-49 (o 40-49) anni e 70-74 anni in Italia che abbiano riportato:

- qualunque effetto materiale e immateriale dello screening,
- oppure raccomandazioni

Articoli estratti	24
Articoli non disponibili	1
Articoli non pertinenti	14
Articoli pertinenti	9
Articoli supplementari	3
Articoli valutati	12

### 3.5 Temi che ricadono nello 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”, in cui le condizioni per preferire un’opzione siano di carattere contestuale (disponibilità di risorse, costo efficacia, impatto organizzativo) il gruppo di lavoro può 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 che sono sia coerenti con la legislazione italiana sia con le pratiche correnti, per cui quindi è 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 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 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 abbiano partecipato allo sviluppo dei PICO delle Linee Guida Europee. Possono inoltre partecipare anche i chair o 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 interagiscono in teleconferenza con i panelisti che hanno partecipato alla loro stesura, che possono essere 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 la flow chart 1 per le evidenze recenti relative a desirable e undesirable effects e la flow chart 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 da remoto 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 chairs, procede nella formulazione della raccomandazione secondo le procedure standard indicate dal metodo GRADE (3).

Come riportato nelle flow-chart riportate in coda al documento, due casi richiedono un confronto con il CTS prima della prosecuzione della stesura dell'EtD italiano:

- Evidenze su desirable e undesirable effects 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 background 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 dell'EtD in italiano
- 3) Il PRU invia al panel almeno due settimane prima del meeting virtuale la bozza dell'EtD. I giudizi sui criteri non sono modificati e la funzione di pre-voto (“d'accordo”/“non d'accordo”)

riguarda esclusivamente la raccomandazione finale. Se almeno l'80% del panel vota "d'accordo" la raccomandazione è approvata senza necessità di discussione in plenaria.

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.

### **3.6 Temi aggiuntivi rispetto allo scope delle *Linee Guida Europee***

#### *Prevenzione primaria*

L'argomento è stato incluso nello scopo delle presenti linee guida in quanto il CTS ha unanimemente riconosciuto la necessità di non separare gli ambiti della prevenzione primaria e secondaria data la loro complementarietà nelle diverse età della donna e le possibili sinergie comunicative. Ma lo sviluppo dettagliato è stato rimandato a una revisione della letteratura che possa individuare possibili documenti di riferimento.

#### *Sorveglianza post-tumore della mammella e test/fasce di età non affrontate dalle Linee Guida Europee*

Il panel formulerà un elenco di quesiti clinici rilevanti per il tema ed effettuerà un esercizio di prioritizzazione, anche in base alle risorse che risulteranno disponibili per lo sviluppo di nuovi PICO e che verranno valutate al momento. Saranno comunque preliminarmente valutate per l'utilizzo le linee guida raccomandate da SNLG per l'adattamento (<https://snlg.iss.it/?cat=59>) e solo in caso di assenza di raccomandazione nelle stesse verrà sviluppato un PICO interamente ex novo.

### **3.7 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.

### **3.8 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.

### **3.9 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’adolescenti 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 adozione delle Linee Guida Europee.

#### **4. Revisione esterna:**

Il documento che includeva 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 coprivano gli ambiti principali di interesse delle raccomandazioni sottoposte a revisione: un revisore con profilo metodologico-epidemiologico e un revisore con profilo diagnostico-clinico (radiologi). I revisori hanno risposto in tempo utile inviando i loro commenti e le loro proposte di modifica. 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

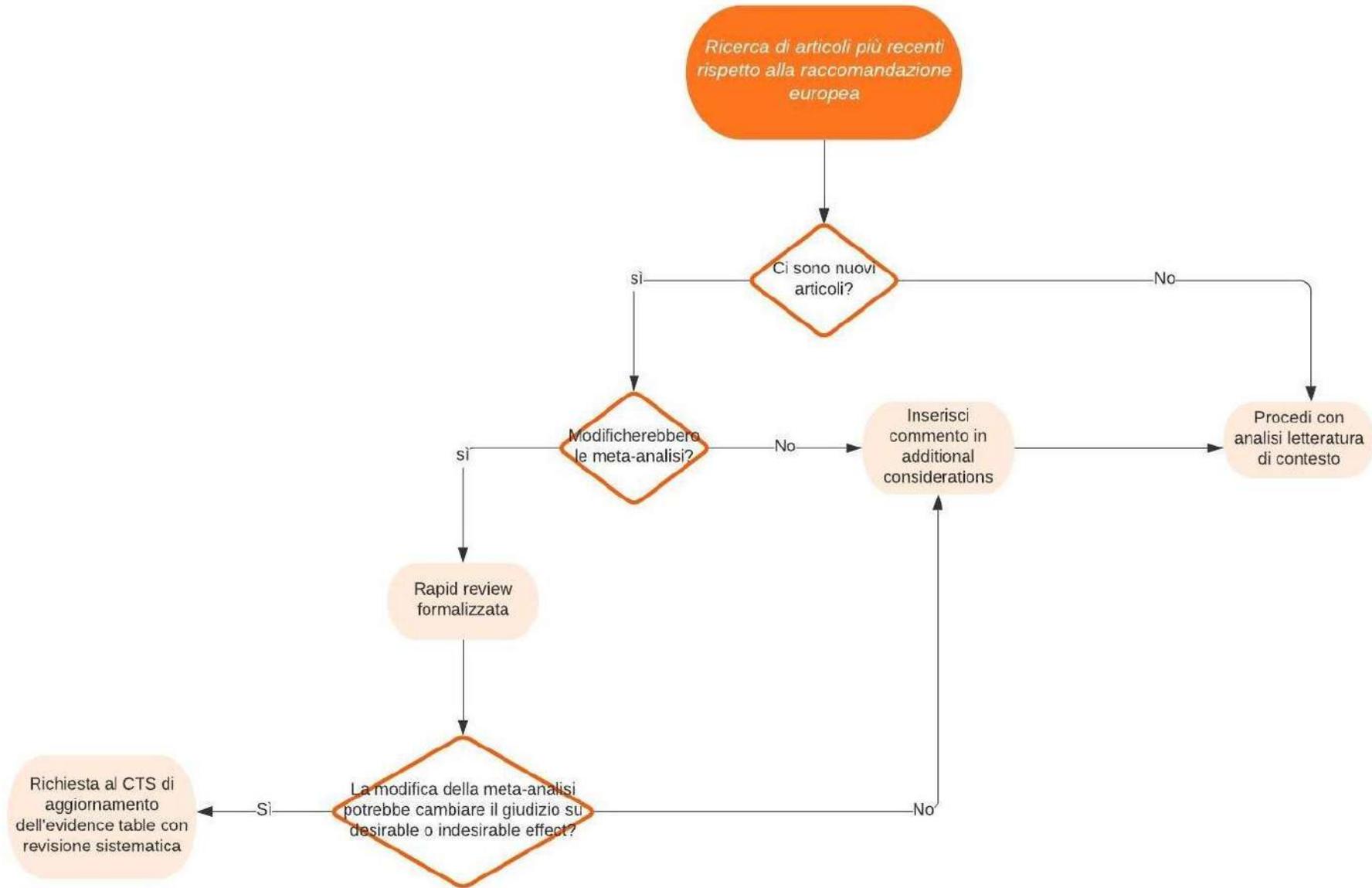
I membri del panel hanno sottoscritto una dichiarazione su eventuali conflitti di interesse. I membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- 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.

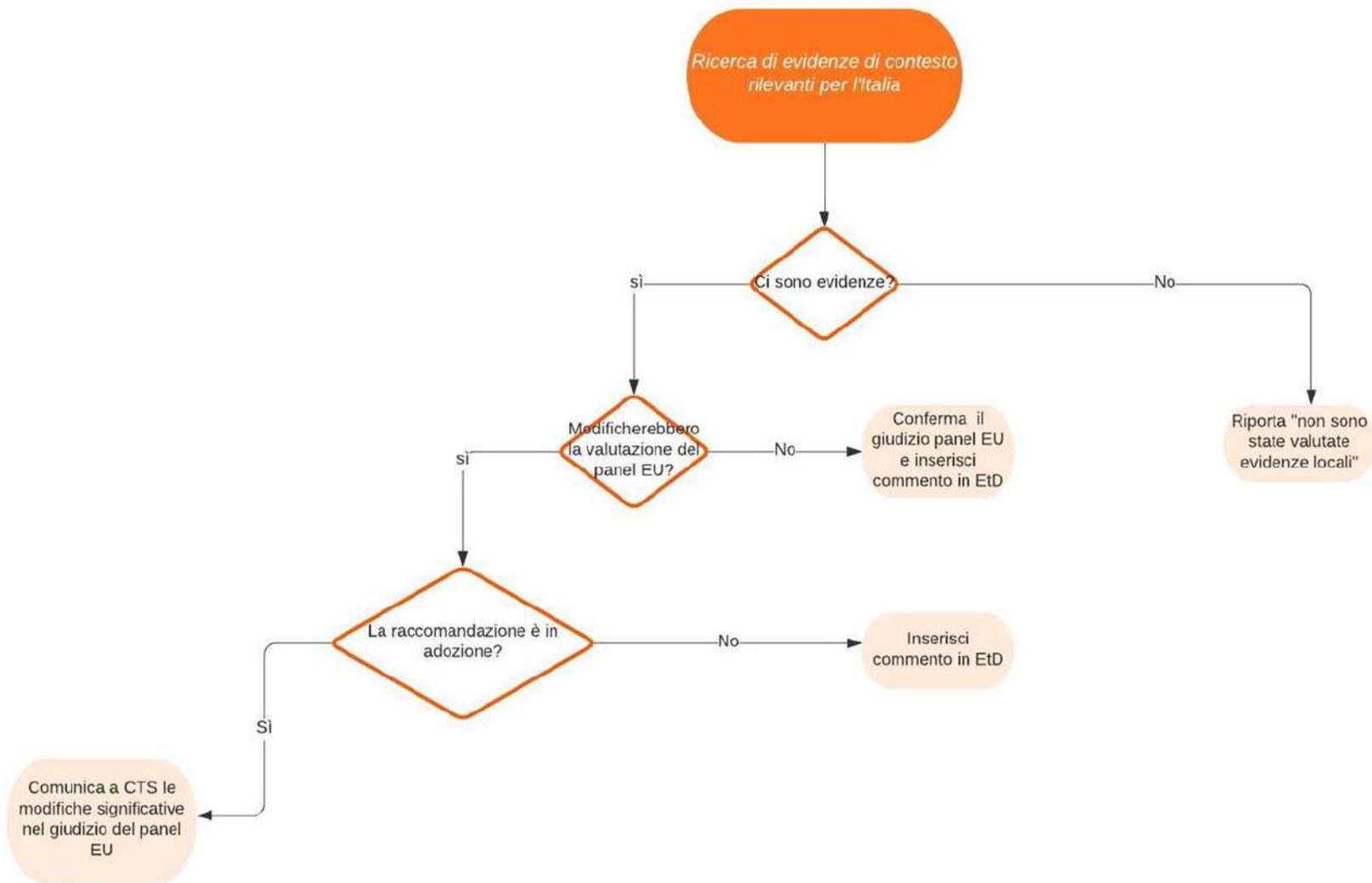
## BIBLIOGRAFIA

- 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.

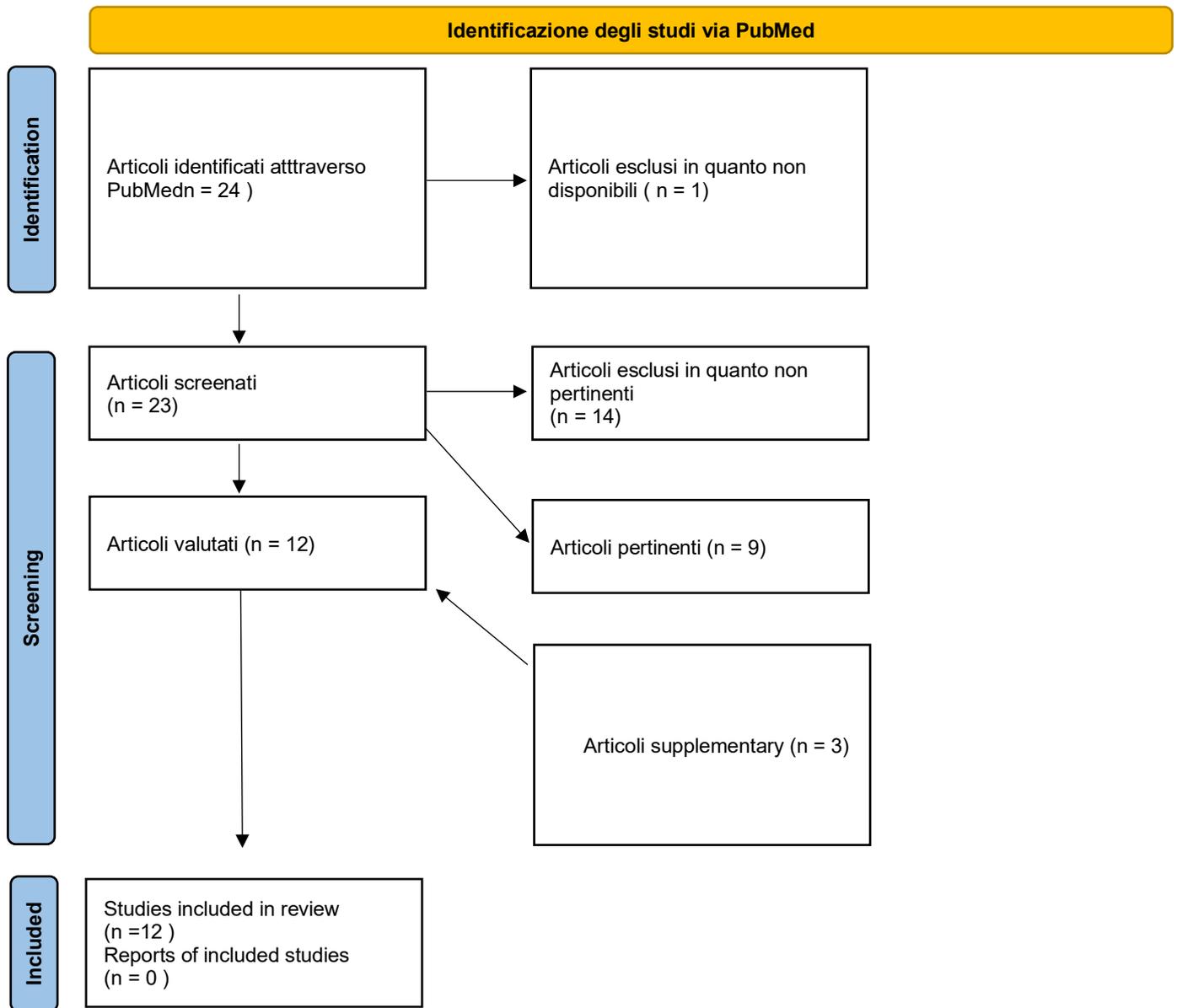
Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure. Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. [https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM\\_v1.3.2\\_apr\\_2019.pdf](https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf)



Flow-chart 1: Desirable e undesirable effects



Flow-chart 2: Elementi di contesto



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

**Prisma Flow 1**

## **REGOLE PER IL PANEL**

### **1. Chair e vice-chair**

Chair e vice-chair clinici: Marco Rosselli del Turco e Francesca Pietribiasi

Chair e vice-chair metodologici: Silvia Deandrea e Matteo Capobussi

Chair e vice-chair epidemiologici: Lauro Bucchi e Carlo Senore

#### **Dal verbale dell'11/11/2020 (Allegato 1)**

Il panel prevede tre tipologie di chair: 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. Per ogni profilo è anche identificato un vice-chair.

I chair e vice chair 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 chair, a seconda dell'ordine del giorno. In caso di assenza del chair, il meeting è condotto dal vice-chair.

### **2. Modalità di sostituzione dei chair e dei membri del panel dimissionari**

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

### **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.

### **4. Osservatori**

Non è prevista la partecipazione di osservatori.

## **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 rapporterà con i chair ed i vice-chair.

## **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.

## **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.

## **8. Preparazione dei meeting**

La prima seduta del panel prevede la candidatura e nomina dei chair. 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. 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.

## **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.

## **11. Protezione dati personali**

I dati personali dei membri del panel sono conservati a cura della segreteria ONS in modalità sicura, un CV breve è reso disponibile sul sito ONS.

## **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](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** (**Allegato 2**)

### **13. Regole sulla confidenzialità**

Si richiede al panel di mantenere la confidenzialità sui contenuti delle sedute fino al momento della 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.

### **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

## QUESITO 1

**Dovrebbe lo screening mammografico organizzato vs nessuno screening mammografico essere utilizzato per la diagnosi precoce del cancro della mammella nelle donne di età compresa tra 40 e 44 anni ?**

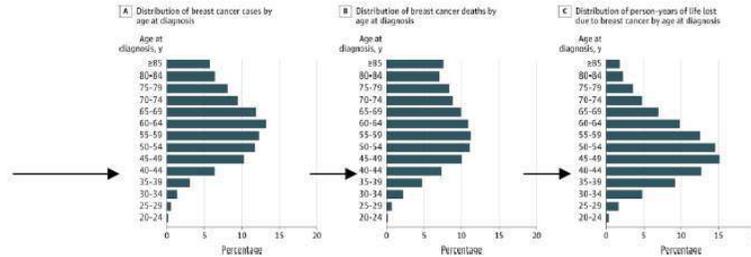
POPULATION:	Donne di età compresa tra 40 e 44 anni
INTERVENTION:	lo screening mammografico organizzato
COMPARISON:	nessuno screening mammografico
MAIN OUTCOMES:	Mortalità per cancro della mammella (short case accrual); Mortalità per cancro della mammella (case accrual più lungo disponibile); Mortalità per altra causa; Cancro della mammella stadio IIA o superiore; Cancro della mammella stadio III+ or dimensione del tumore $\geq 40$ mm; Tasso di mastectomie; Effettuazione di chemioterapia; Sovradiagnosi (long case accrual); Qualità della vita (derivata dagli effetti psicologici); Effetti avversi dei falsi positivi (distress psicologico); e effetti avversi dipendenti dai falsi positivi (biopsie e chirurgia)
SETTING:	Italia
PERSPECTIVE:	Popolazione (Servizio Sanitario Nazionale)
BACKGROUND:	I programmi di screening organizzati italiani prevedono l'invito attivo per le donne a partire dai 45 o 50 anni di età. I benefici per la fascia di età inferiori sono ancora dibattuti (Petitti 2010)
CONFLICT OF INTEREST:	<u>Gestione del conflitto di interesse (CoI)</u> : 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 o alla votazione della raccomandazione.

## VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>In Italia, il cancro della mammella è la neoplasia più frequentemente diagnosticata nelle donne in tutte le fasce di età e la più frequente causa di morte per tumore. I tumori maligni della mammella mostrano un aumento di incidenza tra il 2008 e il 2016, ma l'incremento è più evidente nella fascia di età sotto i 50 anni (+1.6% medio annuo). Il tasso di mortalità per tumori mammari è in diminuzione di oltre il 6%, nel 2020 rispetto al 2015. Nel 2020 sono attese 55 000 nuove diagnosi e 12 300 decessi (1). Il tasso medio annuale di incidenza 2008-2016 è 147.7 per 100 000 (162.6 nord, 145.2 centro, 123.6 sud); il tasso di mortalità osservato nel 2015 è 31.5 per 100 000 e quello predetto per il 2020 è 29.5 (1).</p> <p>Nella raccomandazione di una conferenza di consenso italiana (7) sull'opportunità di estendere lo screening mammografico si riportava che poteva essere presa in considerazione l'estensione dello screening organizzato alla fascia 40-49, a patto che fossero disponibili le risorse necessarie, che si fornisse alle donne una congrua informazione sui pro ed i contro dello screening, che l'intervallo fosse annuale e che fosse data priorità alla fascia delle 45-49enni. In un position paper europeo (2) è inoltre riportato che si sostiene lo screening mammografico nelle donne 50-69 anni e che è suggerito anche quello nelle donne dai 40-45 ai 49 anni.</p> <p>I dati di PASSI (<a href="https://www.osservatorionazionale screening.it/content/lo-screening-della-mammella-visto-da-passi">https://www.osservatorionazionale screening.it/content/lo-screening-della-mammella-visto-da-passi</a>) evidenziano un aumento delle pratiche di diagnosi precoce nelle donne italiane di età inferiore ai 50 anni. Infatti l'indagine Passi relativa al 2018 evidenzia che nella fascia pre-screening il 64% delle donne 40-49enni ha</p>	<p>Dato che l'incidenza italiana è sovrapponibile a quella europea e nelle giovani l'incidenza è ancora più alta, il panel sottolinea la priorità del problema per la nostra nazione.</p>

riferito di aver effettuato una mammografia almeno una volta nella vita (51% nelle 40-44enni e 75% nelle 45-49enni) e il 31% riferisce di averla effettuata nell'ultimo anno con un 24% nelle 40-44enni e un 38% nelle 45-49enni.

Nell'aggiornamento delle Linee Guida sulla diagnosi precoce del tumore della mammella dell'American Cancer Society pubblicato su JAMA nel 2015 (3) basata su dati di incidenza e sopravvivenza USA emerge che la fascia di età 40-44 anni, in termini di distribuzione percentuale di anni di vita persi a causa del tumore della mammella per età alla diagnosi, presenta valori intorno al 13% ed inferiori sia alla fascia delle 45-49enni che a quella delle 50-54enni.



Breast Cancer Burden by Age at Diagnosis for the Period 2007-2011A, Age distribution of invasive female breast cancer cases (n = 292 369). Source: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) 18 registries. B, Distribution of breast cancer deaths by age at diagnosis (n = 16 789), with patients followed up for 20 years after diagnosis. Source: SEER 9 registries. C, Distribution of person-years of life lost (PYLL) due to breast cancer by age at diagnosis (total = 326 560), with patients followed up for 20 years after diagnosis. Source: SEER 9 registries. The PYLL is based on the 2011 US Female Life Table.

## Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Small</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> Large</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Adolopment</p> <p>Sulla base di una ricerca condotta su Pubmed (parole chiave Italy OR Italia OR Italian AND (40-49 OR 45-49 OR 70-74) AND mammography) sono stati selezionati 24 lavori di cui 9 giudicati pertinenti (articolo sullo screening mammografico organizzato delle donne di 45-49 (o 40-49) anni e 70-74 anni in Italia che riporti qualunque effetto materiale e immateriale dello screening, oppure raccomandazioni). A questi sono stati aggiunti altri 3 articoli o volumi. Si fa presente che gli studi osservazionali non sono stati inclusi nella revisione sistematica dell'ECIBC-GDG, ma solo nelle additional considerations.</p> <p>Lo studio pubblicato sullo screening organizzato nella popolazione rurale della provincia di Firenze (4) in fascia di età 40-70 anni negli anni 80 mise in evidenza che il tasso di richiamo, in particolare agli esami successivi, nelle donne di 40-49 anni di età era più alto rispetto alle fasce di età più avanzate (40-49: 1.7, 50-59: 1.1, 60-70: 0.9). Il Valore Predittivo Positivo nella fascia di età più giovane, in considerazione del tasso di richiamo e della prevalenza di malattia, risultava inferiore rispetto a quello delle donne più anziane (40-49: 14.8, 50-59: 16.5, 60-70: 36.5) con una differenza di oltre 20 punti percentuale rispetto alle 60-70enni.</p>	<p>Il panel ritiene che le evidenze fornite dall'UK age trial (aggiornamento 2020), dato il disegno dello studio, siano quelle che rispondono più direttamente alla domanda se iniziare lo screening a 40 anni porti dei vantaggi rispetto a iniziarlo a 50 anni. Queste evidenze rimangono comunque le più dirette anche per l'inizio a 45 anni. In presenza di una raccomandazione forte a favore dello screening per le donne 50-69, la domanda se è opportuno screenare fra 40 e 44 e quella per la fascia 45-49 possono essere solo interpretate come un intervento in aggiunta allo screening 50-69.</p> <p>Con questa premessa, l'UK age trial è l'unico studio che possa quantificare gli effetti desiderati e indesiderati di un inizio dello screening anticipato rispetto ai 50 anni. Infatti gli altri studi, sia quelli dedicati alle donne giovani,</p>

**TABELLA I. —** Frequenza e valore predittivo del richiamo per approfondimento diagnostico in funzione del tipo d'esame (primo o ripetuto) e dell'età.

*Frequency and predictive value of a call for diagnostic assessment according to screening round (first or repeated) and age.*

Età in anni	Esami	Richiami		Cancri	Valore predittivo %
		N.	%		
<b>Primo esame</b>					
40-49	3883	87	2,3	6	6,8
50-59	798	19	2,4	3	15,8
60-70	658	14	2,1	5	35,7
<b>Totale</b>	<b>5339</b>	<b>120</b>	<b>2,3</b>	<b>14</b>	<b>11,7</b>
<b>Esame ripetuto</b>					
40-49	5146	88	1,7	13	14,8
50-59	7865	91	1,1	15	16,5
60-70	7620	74	0,9	27	36,5
<b>Totale</b>	<b>20631</b>	<b>253</b>	<b>1,2</b>	<b>55</b>	<b>21,7</b>

In un altro studio fiorentino (5) relativo alla attività di screening mammografico analogico degli anni 80 si evidenzia che, al primo test, nelle 40-44 non c'è alcuna anticipazione diagnostica (rapporto P/I 0.76; CI 95%: 0.30-1.56), che nelle 45-49 vi è una anticipazione diagnostica di circa 1 anno e 7 mesi (rapporto P/I 1.65; CI 95%: 0.75-3.13), nelle 50-59 l'anticipazione diagnostica è di circa 3 anni (rapporto P/I 3.14; CI 95%: 2.07-4.57) e che nelle 60-69 l'anticipazione diagnostica era di oltre 4 anni e mezzo (rapporto P/I 4.82; CI 95%: 3.42-6.59). In sintesi, la prevalenza diagnosticata rispetto all'incidenza attesa è più bassa che sopra i 50.

sia le analisi per sottogruppo di studi su fasce di età più ampie, avendo incluso donne che hanno iniziato lo screening in ogni età fra i 40 e 50, includono esiti di interventi eterogenei con un età di inizio dello screening variabile fra 40 e 49 anni. Inoltre alcuni di questi studi hanno poi interrotto l'intervento ad età differenti dai 69 anni.

Questa considerazione, sebbene non abbia un forte impatto sulla quantificazione della riduzione di mortalità (le stime puntuali sono quasi identiche considerando solo l'UK age trial o la metanalisi di tutti gli studi) sembra spiegare l'apparente eterogeneità fra i risultati di alcuni studi, riducendone l'influenza sulla certezza delle stime, e cambia sostanzialmente l'interpretazione della stima della sovra-diagnosi. Infatti, l'UK age trial dimostra che non vi è alcun aumento della sovradiagnosi anticipando l'inizio dello screening da 50 a 40 anni.

Dato che gli studi a disposizione risalgono ad alcune decenni fa, è possibile che gli effetti positivi di un intervento di screening possano essere sottostimati, considerando i recenti avanzamenti tecnologici dei sistemi di screening. Inoltre, l'adozione di modalità "tailored" possono ulteriormente aumentare il rapporto screenati/benefici.

Il panel ritiene che per questa fascia di età sia importante considerare il peso degli anni di vita persi. Se da un lato i decessi possono risultare inferiori rispetto ad altre fasce, gli anni di vita persi, anche dal punto di vista lavorativo, sono particolarmente rappresentati.

## Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> Large</li><li><input checked="" type="radio"/> Moderate</li><li><input type="radio"/> Small</li><li><input type="radio"/> Trivial</li><li><input type="radio"/> Varies</li><li><input type="radio"/> Don't know</li></ul>	<p>Il panel ha analizzato la recente pubblicazione che aggiorna il follow up dello studio UK age trial e ritiene che non sia necessario ricondurre la meta-analisi in quanto i risultati presentati dalla nuova pubblicazione nella sostanza confermano quelli precedenti.</p> <p>Nello studio fiorentino relativo alla attività di screening condotta a partire dalla metà degli anni 80 (5), è stata valutata l'incidenza proporzionale di cancri di intervallo: nelle donne 40-49 lo screening mammografico è risultato sufficiente a garantire una incidenza proporzionale di cancri d'intervallo nel secondo anno intervallo di 0.41, sotto il limite di 0.50 che le vecchie linee guida Europee consideravano il massimo accettabile a 50-69 anni. Nel terzo anno il valore è prossimo ad 1.</p>	<p>Il panel conviene che, secondo i dati dell'UK age trial, non vi è alcun aumento della sovradiagnosi anticipando l'inizio dello screening da 50 a 40 anni. L'unica differenza apparente è un aumento degli anni di vita vissuti con un cancro sovradiagnosticato.</p>

**TABLE V - OBSERVED INTERVAL CANCERS, EXPECTED INCIDENT CANCER, O/E RATIOS AND 95% CONFIDENCE INTERVAL BY YEARS SINCE LAST NEGATIVE TEST, SCREENING TEST AND AGE AT LAST TEST**

Years since test	First test		Repeated test		Total O/E (95% CI)
	O	E	O	E	
<b>Age-group 40-49</b>					
1	4	14.2	3	15.5	0.24 (0.09-0.48)
2	6	13.4	5	13.1	0.41 (0.21-0.74)
3	11	9.8	7	8.5	0.98 (0.58-1.55)
4-5	10	9.5	3	4.9	0.90 (0.48-1.54)
<b>Age-group 50-59</b>					
1	0	8.5	6	26.1	0.17 (0.06-0.38)
2	4	8.4	10	22.9	0.45 (0.24-0.75)
3	4	6.1	7	15.5	0.51 (0.23-0.95)
4-5	1	8.9	8	9.0	0.50 (0.26-0.94)
<b>Age-group 60-69</b>					
1	0	7.9	3	25.4	0.09 (0.02-0.26)
2	0	7.7	5	21.3	0.17 (0.05-0.40)
3	3	5.8	5	14.7	0.39 (0.16-0.77)
4-5	2	7.5	9	12.3	0.56 (0.28-0.99)

## Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>● Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>Le prove locali aggiuntive (ultima ricerca: dicembre 2020) vanno nella direzione di confermare i risultati delle revisioni sistematiche internazionali riguardo la mortalità e la riduzione di tumori avanzati; per la sovradiagnosi le stime provenienti dagli studi locali sono compatibili o sono più basse delle stime minime della revisione sistematica; per le mastectomie lo studio locale è in netto contrasto con l'unico studio incluso nella revisione sistematica e riporta una riduzione; la proporzione di falsi positivi è inferiore alla media dei programmi Europei riportata dallo studio EUNICE pari a 8.5% (6)</p>	<p>Il panel, alla luce della raccomandazione forte a favore dello screening nelle 50-69 anni, ritiene opportuno riportare l'unica stima attendibile presente negli studi inclusi nella revisione sistematica del ECIBC GDG della sovradiagnosi indotta dall'anticipazione dell'inizio dello screening da 50 (a 40) a 45 anni, come outcome separato.</p> <p>L'UK age trial riporta un'incidenza cumulativa per cancro invasivo di 0.98 (95%CI 0.93-1.03).</p> <p>A causa dell'<i>indirectness</i> su aumento di mortalità il Panel decide di modificare da "Moderate" a "Low".</p>

## Values

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>● Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> <li>○ No known undesirable outcomes</li> </ul>	<p>Dall'analisi tematica dei materiali informativi rivolte alle donne afferenti allo screening mammografico milanese (12) è emersa una percezione sproporzionata dei rischi con una maggiore apprensione per i falsi negativi rispetto alla sovradiagnosi.</p>	<p>Rispetto al contesto europeo, sembra che in Italia le donne accettino con più tranquillità il richiamo e un eventuale accertamento invasivo.</p>

## Balance of effects

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>● Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Non abbiamo considerato evidenze locali per l'inclusione nelle meta-analisi</p>	
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------	--

## Resources required

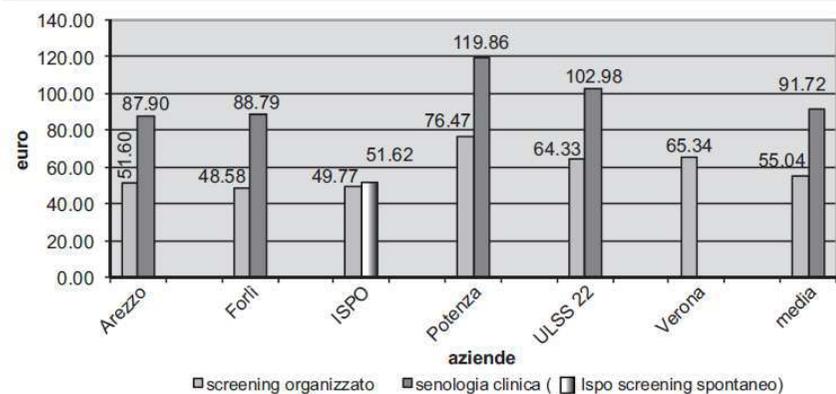
How large are the resource requirements (costs)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																																																														
	Adolpment																																																																															
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large costs</li> <li>● Moderate costs</li> <li>○ Negligible costs and savings</li> <li>○ Moderate savings</li> <li>○ Large savings</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Nella raccomandazione di una conferenza di consenso italiana (7) sono stati stimati i carichi di lavoro annuali in più rispetto a quelli valutati per lo screening biennale nella fascia 50-69 anni. Nelle donne 40-44enni si stima un aumento del carico di lavoro del 70% (con aumenti molto rilevanti al primo – 121%- e agli screening ripetuti -127%). Lo studio non è stato incluso nella revisione dell'ECIBC-GDG perché non quantifica i costi, ma, limitatamente riferito al contesto italiano, i costi per prestazione sono noti.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr style="background-color: #F08080;"> <th>fascia di età</th> <th>40-44</th> <th>45-49</th> <th>50-69</th> <th>70-74</th> <th>totale</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>soggetti da invitare</td> <td>161.947</td> <td>143.585</td> <td>267.853</td> <td>61.457</td> <td>634.842</td> </tr> <tr> <td>partecipazione su 100 invitati (stima)</td> <td>70%</td> <td>70%</td> <td>60%</td> <td>50%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>soggetti esaminati</td> <td>113.363</td> <td>100.509</td> <td>160.712</td> <td>30.728</td> <td>405.312</td> </tr> <tr> <td>aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni</td> <td>+ 70%</td> <td>+62%</td> <td>-</td> <td>+ 19%</td> <td></td> </tr> <tr style="background-color: #F08080;"> <td colspan="6"><b>Primo screening</b></td> </tr> <tr> <td>approfondimenti su 100 esaminati (stima)</td> <td>12%</td> <td>10%</td> <td>7%</td> <td>6%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>soggetti approfonditi</td> <td>13.603</td> <td>10.051</td> <td>11.250</td> <td>1.844</td> <td>36.748</td> </tr> <tr> <td>aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni</td> <td>+121%</td> <td>+89%</td> <td>-</td> <td>+16%</td> <td>-</td> </tr> <tr style="background-color: #F08080;"> <td colspan="6"><b>Screening successivi</b></td> </tr> <tr> <td>approfondimenti su 100 esaminati (stima)</td> <td>9%</td> <td>7%</td> <td>5%</td> <td>4%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>soggetti approfonditi</td> <td>10.203</td> <td>7.035</td> <td>8.036</td> <td>1.289</td> <td>26.503</td> </tr> <tr> <td>aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni</td> <td>+127%</td> <td>+87%</td> <td>-</td> <td>+15%</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;">Lo studio di Mantellini Lippi (8) quantifica il costo per donna screenata in diversi programmi con differenti modelli organizzativi, il range va da 49 a 76 euro (valuta 2009). E' stato inoltre quantificato il costo nei servizi in cui le donne accedono spontaneamente per prevenzione (in questo caso erano comprese anche donne di età inferiore ai 50 anni) con un range che va da 88 a 119 € (valuta 2009). Lo studio non è stato incluso nella revisione sistematica europea perché non indicizzato nelle banche dati utilizzate, ma è stato citato nelle additional consideration di molti EtD.</p>	fascia di età	40-44	45-49	50-69	70-74	totale	soggetti da invitare	161.947	143.585	267.853	61.457	634.842	partecipazione su 100 invitati (stima)	70%	70%	60%	50%	-	soggetti esaminati	113.363	100.509	160.712	30.728	405.312	aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+ 70%	+62%	-	+ 19%		<b>Primo screening</b>						approfondimenti su 100 esaminati (stima)	12%	10%	7%	6%	-	soggetti approfonditi	13.603	10.051	11.250	1.844	36.748	aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+121%	+89%	-	+16%	-	<b>Screening successivi</b>						approfondimenti su 100 esaminati (stima)	9%	7%	5%	4%	-	soggetti approfonditi	10.203	7.035	8.036	1.289	26.503	aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+127%	+87%	-	+15%	-	<p>Il panel ritiene che, poiché gli studi sui costi evidenziano come il setting organizzato in cui il percorso è fortemente standardizzato con una serie di parametri da rispettare e da monitorare è economicamente più competitivo rispetto al costo per accesso spontaneo in cui gli accessi per chiudere l'episodio sono più frequenti e più numerosi rispetto a quelli del programma organizzato, quest'ultimo sia da preferirsi allo screening spontaneo anche per questa fascia di età. Relativamente ai costi sostenuti dalle donne per avere una mammografia di prevenzione, quelli nel setting spontaneo non solo sono 7 volte maggiori rispetto al setting organizzato, ma risultano ancora superiori nelle donne di età inferiore ai 50 anni. Va comunque precisato che i costi per lo screening spontaneo sono soggetti ad una considerevole variabilità, per cui risulta complesso confrontarli in modo univoco con lo screening organizzato. Per quest'ultimo, poi, i costi sono proporzionali agli intervalli (annuale, biennale...) scelti. Il panel considera i costi come moderati, valutando il beneficio economico dovuto alla riduzione dello screening opportunistico.</p>
fascia di età	40-44	45-49	50-69	70-74	totale																																																																											
soggetti da invitare	161.947	143.585	267.853	61.457	634.842																																																																											
partecipazione su 100 invitati (stima)	70%	70%	60%	50%	-																																																																											
soggetti esaminati	113.363	100.509	160.712	30.728	405.312																																																																											
aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+ 70%	+62%	-	+ 19%																																																																												
<b>Primo screening</b>																																																																																
approfondimenti su 100 esaminati (stima)	12%	10%	7%	6%	-																																																																											
soggetti approfonditi	13.603	10.051	11.250	1.844	36.748																																																																											
aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+121%	+89%	-	+16%	-																																																																											
<b>Screening successivi</b>																																																																																
approfondimenti su 100 esaminati (stima)	9%	7%	5%	4%	-																																																																											
soggetti approfonditi	10.203	7.035	8.036	1.289	26.503																																																																											
aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+127%	+87%	-	+15%	-																																																																											

Tabella 7. Carico di lavoro annuale nell'ipotesi di estensione a fasce di età diverse da quelle a cui viene attualmente offerto lo screening (50-69enni). Basato sui dati di popolazione della regione Emilia Romagna, Gennaio 2005.

Table 7. Yearly workload expected by extending screening to different age groups as compared to current practice (age 50-69). Data are based on January 2005 data on the resident population in Emilia Romagna region.

FIGURA 7.1



Costi di percorso nelle aziende partecipanti. Confronto tra screening organizzato, senologia clinica e screening spontaneo (Ispo, Firenze). Nel biennio considerato sono state registrate 83.911 donne rispondenti allo screening organizzato e 31.754 primi accessi alla senologia clinica e allo screening spontaneo.

Lo studio sui costi sociali dello screening mammografico (9) ha analizzato i costi (diretti ed indiretti) che le donne devono sostenere per fare una mammografia di prevenzione sia nel contesto di screening organizzato che in quello ad accesso spontaneo. Tale costo sociale è per lo screening 13 €, spontaneo 102€.

Tabella 9. Costi sociali per entrambe le tipologie di screening, stratificati per età e per processo (euro per UDP = donna media)

ATTIVITÀ	SCREENING SPONTANEO				SCREENING ORGANIZZATO		
	< 49	50 - 60	> 60	tutte	50 - 60	> 60	tutte
ottenere richiesta del medico	13,79	12,10	9,68	12,90			
prenotare l'appuntamento	6,79	8,45	9,43	7,52			
spostare l'appuntamento	0,36	0,04	0,31	0,27	0,33	0,22	0,27
fare la mammografia	59,46	49,24	41,92	54,86	13,00	12,36	12,62
ritirare la risposta mammografia	22,45	20,28	20,81	21,70	0,03	0,00	0,01
<b>TOTALE</b>	<b>102,85</b>	<b>90,12</b>	<b>82,15</b>	<b>97,24</b>	<b>13,36</b>	<b>12,58</b>	<b>12,90</b>
n	188	78	33	299	127	181	308

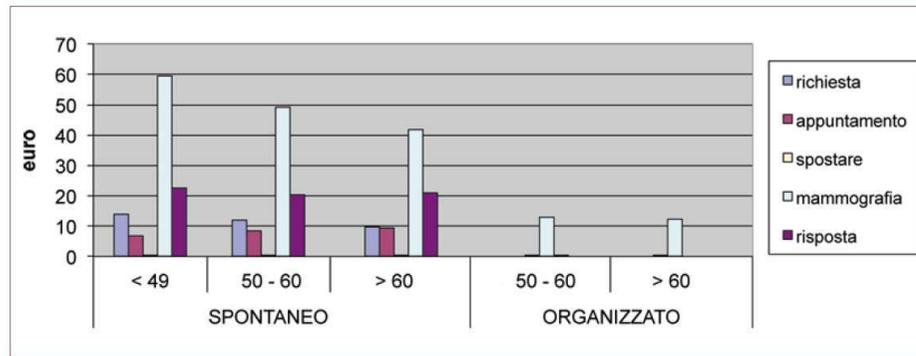


Figura 9. Costo sociale medio per donna. Stratificazioni per età, per processo e per tipologia di screening

## Certainty of evidence of required resources

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Very low</li> <li><input type="radio"/> Low</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> High</li> <li><input type="radio"/> No included studies</li> </ul>	I dati sui costi dei programmi di screening sono ben quantificati in diversi contesti.	In ambito italiano esistono diversi studi sui costi, pertanto il panel ritiene di aumentare la certezza dell'evidenza a "moderate".

## Cost effectiveness

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input checked="" type="radio"/> No included studies</li> </ul>	I dati sui costi dei programmi di screening sono ben quantificati in diversi contesti.	

## Equity

What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Due studi italiani riportano una riduzione delle disuguaglianze negli esiti di salute collegati al cancro della mammella in seguito all'attivazione dei programmi di screening (10, 11).</p> <p>Puliti et al (2011) utilizzano un indice di deprivazione per piccole aree e trovano nel periodo pre-screening una sopravvivenza nelle più deprivate del 52% e del 54% nelle meno deprivate; dopo la piena attivazione del programma di screening a Firenze trovano una sopravvivenza dell'87% e dell'86%, rispettivamente. Queste osservazioni sono riferite alla fascia 50-69 anni. Nello studio la sopravvivenza nelle fasce di età inferiore ai 50 anni rimane costante nell'intero periodo.</p> <p>Pacelli et al. (2013) osservano prima dell'attivazione dei programmi in Emilia-Romagna una proporzione di cancro stadio II+ del 51% nelle donne con basso titolo di studio e del 45% in quelle con alto titolo di studio; la sopravvivenza a 5 anni era dell'87% e 91%. Dopo l'attivazione dei programmi la proporzione di cancro stadio II+ diventa del 44% nelle meno istruite e rimane del 44% nelle più istruite; la sopravvivenza passa al 95% e 93%, rispettivamente.</p> <p>I dati PASSI mostrano che la partecipazione ai programmi di screening riduce le disuguaglianze esistenti nell'accesso alla mammografia: nelle donne con basso titolo di studio la copertura dovuta allo screening organizzato è del 53% e quella a screening spontaneo 12%, mentre nelle donne con alto titolo di studio la copertura dovuta allo screening organizzato è del 53% mentre quella dovuta allo screening spontaneo del 27%; per le donne straniere la copertura dovuta allo screening organizzato è 59% e solo il 10% nello spontaneo, mentre nelle donne italiane la copertura da screening organizzato è 55% e quella da screening spontaneo è 19%.</p> <p>Data ultima ricerca: dicembre 2020</p>	<p>Nello studio sulla popolazione fiorentina il fatto che la sopravvivenza nella fascia inferiore ai 50 anni rimanga costante e non diminuisca potrebbe essere considerato un effetto della mancanza dello screening organizzato per quella fascia nel periodo di studio.</p> <p>Il panel sottolinea che l'applicazione a livello nazionale dello screening riduce le disuguaglianze, ma qualora ci fossero delle differenze a livello regionale, è necessario tenere conto che tale eventualità può aumentarle localmente.</p>

## Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Dall'analisi tematica dei materiali informativi rivolte alle donne afferenti allo screening mammografico milanese (12) sono emersi 5 temi fondamentali. Di rilievo per la questione "limiti di età", le preferenze organizzative per un inizio precoce dello screening, che pare tuttavia determinato da informazioni ricevute da fonti esterne dal programma di screening, es. "ginecologo"</p>	<p>L'accettabilità è verosimilmente condivisa dai professionisti, ma non si è invece sicuri della posizione dei decisori, pertanto il panel si esprime per l'opzione "varia".</p>

## Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>● Probably yes</li> <li>○ Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>L'indagine Passi evidenzia che nella fascia pre-screening il 64% delle donne 40-49enni ha riferito di aver effettuato una mammografia almeno una volta nella vita (51% nelle 40-44enni e 75% nelle 45-49enni). Il 31% riferisce di averla effettuata nell'ultimo anno con una distribuzione del 24% nelle 40-44enni e del 38% nelle 45-49enni. Analizzando il ricorso alla mammografia per singolo anno di età, si nota che la percentuale di chi ha riferito una mammografia nell'ultimo anno si eleva in modo evidente soprattutto in Piemonte ed in Emilia Romagna, regioni che hanno esteso lo screening dai 45 ai 49 anni.</p> <p><b>Figura 6.</b> Mammografia eseguita nell'ultimo anno (%) Donne 40-49enni Passi 2016-2018</p> <table border="1"> <caption>Data for Figura 6: % mammografia eseguita nell'ultimo anno (%)</caption> <thead> <tr> <th>Età</th> <th>Italia</th> <th>Emilia-Romagna</th> <th>Piemonte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>40</td><td>15</td><td>25</td><td>15</td></tr> <tr><td>41</td><td>25</td><td>25</td><td>15</td></tr> <tr><td>42</td><td>25</td><td>25</td><td>25</td></tr> <tr><td>43</td><td>25</td><td>25</td><td>20</td></tr> <tr><td>44</td><td>25</td><td>25</td><td>20</td></tr> <tr><td>45</td><td>30</td><td>65</td><td>25</td></tr> <tr><td>46</td><td>35</td><td>65</td><td>45</td></tr> <tr><td>47</td><td>35</td><td>75</td><td>45</td></tr> <tr><td>48</td><td>35</td><td>65</td><td>35</td></tr> <tr><td>49</td><td>40</td><td>75</td><td>45</td></tr> </tbody> </table>	Età	Italia	Emilia-Romagna	Piemonte	40	15	25	15	41	25	25	15	42	25	25	25	43	25	25	20	44	25	25	20	45	30	65	25	46	35	65	45	47	35	75	45	48	35	65	35	49	40	75	45	<p>In merito alla fattibilità devono essere tenute presenti l'adesione della popolazione, le infrastrutture e la professionalità. Il panel sottolinea che la fattibilità dell'intervento è secondaria anche alla quantità di risorse economiche allocate. Sono importanti l'efficienza dei modelli organizzativi e l'esistenza di una rete nazionale. Come barriera, va considerato lo stato di avanzamento dello screening nelle 50-69enni che non è ottimale e omogeneo in tutte le regioni.</p>
Età	Italia	Emilia-Romagna	Piemonte																																											
40	15	25	15																																											
41	25	25	15																																											
42	25	25	25																																											
43	25	25	20																																											
44	25	25	20																																											
45	30	65	25																																											
46	35	65	45																																											
47	35	75	45																																											
48	35	65	35																																											
49	40	75	45																																											

## SINTESI DEI GIUDIZI

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

CRITERI	ORIGINAL	IMPORTANCE FOR DECISION	ADOLOPMENT	IMPORTANCE FOR DECISION
COST EFFECTIVENESS	Varies		No included studies	
EQUITY	Don't know		Probably increased	
ACCEPTABILITY	Yes		Varies	
FEASIBILITY	Probably yes		Probably yes	

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Original

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 ○
Adolopment				
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 ○

## CONCLUSIONI

Original

### Recommendation

For asymptomatic women aged 40 to 44 with an average risk of breast cancer, the ECIBC's Guidelines Development Group (GDG) suggests not implementing mammography screening (conditional recommendation, moderate certainty of the evidence).

### Justification

#### Overall justification

The conditional recommendation (rather than strong) against mammography screening, in the context of an organised screening programme, was the result of a balance of the health effects that probably favours no mammography screening. GDG members agreed that mammography screening has large undesirable effects and small desirable effects when the first screening occurs at age 40.

#### Detailed justification

*Desirable Effects*

Mammography, compared to no screening, did not significantly reduce the risk of breast cancer mortality (77 fewer breast cancer deaths per 100 000, with a range from 7 more to 147 fewer deaths, or 44 fewer breast cancer deaths per 100 000, with a range from 4 more to 84 fewer breast cancer deaths, using a 0.7% and 0.4% baseline risk, respectively) in women invited to screening over 16.4 years of follow-up (moderate quality evidence). Mammography, compared to no screening, reduced the risk of stage IIA breast cancer or higher (46 fewer cases of breast cancer per 100 000 women during mean 13.6 years of follow-up) (very low quality evidence) but did not reduce the risk of all cause mortality, stage III+ breast cancer or tumour size  $\geq 40$  mm (low quality evidence) nor other cause mortality (very low quality evidence).

#### Undesirable Effects

Women aged 40 to 74 years randomised to 'invitation to screening' were more likely to undergo mastectomy (180 more mastectomies per 100 000 women) (low quality evidence). Overdiagnosis is estimated to be 12.4% (moderate quality evidence) from a population perspective and 22.7% from the perspective of a woman invited to screening (moderate quality evidence). The number of false-positives will depend on the age at first screening. Estimated cumulative risk of a false-positive screening result in women aged 50 to 69 undergoing 10 biennial screening tests was 19.7%. However, false-positive rates have been observed to be higher in women under age 50 than in women aged 50 to 69. In addition, 2.2% of women had a needle biopsy after the initial screening mammogram. False-positive mammograms are also associated with greater anxiety and distress about breast cancer as well as negative psychological consequences that may last up to three years (low quality evidence). Women who had further testing following their routine mammogram experienced significant short-term anxiety.

Adolopment

## Recommendation

Per le donne asintomatiche di età compresa tra 40 e 44 anni, il panel italiano non raccomanda la mammografia di screening nel contesto di un programma di screening organizzato (raccomandazione debole, bassa certezza dell'evidenza). La raccomandazione si applica alle donne appartenenti alla popolazione generale eligibile all'invito negli screening organizzati, escluse le donne con condizione di rischio eredo-famigliare accertato e in carico a percorsi dedicati.

## Justification

La raccomandazione debole contro lo screening rispetto a non screenare, in un contesto di screening organizzato, è il risultato di un sostanziale equilibrio fra effetti desiderabili e indesiderabili. I costi appaiono moderati, ma probabilmente aumentano l'equità. L'accettabilità risulta variabile così come la fattibilità, anche se residuano dei dubbi sui decisori.

Il panel italiano, rispetto alla valutazione del panel europeo, si è orientato verso un maggiore equilibrio fra effetti desiderabili e quelli indesiderabili. Rispetto alle linee guida europee, quindi, raccomanda di valutare gli orientamenti differenziati e la necessità di stressare ulteriori sviluppi in ambito di ricerca. Pur con questi cambiamenti si conferma la raccomandazione finale delle linee guida europee contro lo screening organizzato per tutte le donne in questa fascia di età. La raccomandazione tiene conto dell'equivalenza dei benefici rispetto ai danni, in una situazione di prove molto incerte. Questa sostanziale incertezza sulla possibilità di ottenere dei benefici netti di salute e i costi necessari per implementare l'intervento portano a suggerire di non implementare programmi di screening organizzati in questa età. La considerazione sull'incertezza relativa al bilancio fra effetti desiderati e indesiderati rende valida la raccomandazione anche nel setting opportunistico.

## Subgroup considerations

Original

This recommendation does not apply to high-risk women (see recommendations for women with high breast density).

Adolopment

Per le donne con seno denso vedere le raccomandazioni corrispondenti. Per questo gruppo di donne si possono prevedere ulteriori approfondimenti in termini di *shared decision making* in caso di rischi aumentati per ereditarietà.

## Implementation considerations

Original

GDG members agreed on the need for additional imaging techniques in this age group, as well as the need for shared decision making.

Adolopment

Sono importanti l'efficienza dei modelli organizzativi e l'esistenza di una rete nazionale. Prima di estendere lo screening a questa fascia di età, va considerato lo stato di avanzamento dello screening nelle 50-69enni che non è ottimale e omogeneo in tutte le regioni.

## Monitoring and evaluation

Original

Future monitoring and evaluation of screening services should consider benefits and risks in the context of evolving treatment and management protocols. Monitoring and evaluation criteria are being developed within the ECIBC initiative.

Adolopment

In Italia esiste già un sistema di monitoraggio che ha fornito i dati di contesto italiano per questa raccomandazione e rendiconta annualmente i dati chiave dei programmi. Il sistema attuale è funzionante ma non adeguatamente supportato. Una prospettiva di sviluppo importante è la costruzione del DWH nazionale screening a record individuale e l'attribuzione ai coordinamenti regionali di funzioni di monitoraggio degli indicatori, in linea con le recenti indicazioni del nuovo Piano Nazionale della Prevenzione

## Research priorities

Original

1. Carry out evaluations of the efficacy of the intervention, time intervals, risk factors and stratification of women, as well as context specific cost-effectiveness in this age group.
2. Carry out studies addressing the role of other screening modalities (e.g. MRI) in this population.

Adolopment

Studi di efficacia di protocolli di screening "tailored" su questa fascia di età, con stratificazione per rischio

## APPENDICE 1 - SUMMARY OF FINDINGS TABLE

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	lo screening mammografico organizzato	nessuno screening mammografico	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Breast cancer mortality (short case accrual) for women aged 40 to 44 (follow up: medio 16.8 anni)</b>												
8 <sup>1,2,3,4,5,6,7,a</sup>	studi randomizzati	non importante <sup>b</sup>	non importante	non importante <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	478/152344 (0.3%)	0.4% <sup>e</sup>	RR 0.88 (0.76 a 1.02)	48 meno per 100.000 (da 96 meno a 8 più) <sup>g</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
								0.7% <sup>f</sup>		84 meno per 100.000 (da 168 meno a 14 più)		
<b>Breast cancer mortality (longest case accrual available) for women for women aged 40 to 44 (follow up: medio 15.2 anni)</b>												
8 <sup>1,5,7,8,9,10,a</sup>	studi randomizzati	non importante <sup>b</sup>	non importante	non importante <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	736/152344 (0.5%)	0.5% <sup>e</sup>	RR 0.92 (0.83 a 1.02)	38 meno per 100.000 (da 82 meno a 10 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
<b>Other cause mortality (follow up: medio 10.8 anni)</b>												
6 <sup>10,11,12,13,14,a</sup>	studi randomizzati	non importante <sup>b</sup>	serio <sup>h</sup>	serio <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	3349/120304 (2.8%)	2.5% <sup>e</sup>	RR 1.04 (0.95 a 1.15)	100 più per 100.000 (da 125 meno a 375 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
<b>Breast cancer stage IIA or higher (follow up: medio 13.6 anni)<sup>i</sup></b>												
5 <sup>4,7,8,9,12,15,16,a</sup>	studi randomizzati	serio <sup>j</sup>	non importante	serio <sup>k</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	475/124473 (0.4%)	0.4% <sup>e</sup>	RR 0.88 (0.78 a 0.99)	46 meno per 100.000 (da 84 meno a 4 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
<b>Breast cancer stage III+ or tumour size ≥40 mm (follow up: medio 13.5 anni)<sup>i</sup></b>												
4 <sup>7,8,12,15,16,a</sup>	studi randomizzati	non importante <sup>b</sup>	non importante	serio <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	93/112681 (0.1%)	0.1% <sup>e</sup>	RR 0.98 (0.74 a 1.29)	2 meno per 100.000 (da 23 meno a 26 più)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
<b>Rate of mastectomies</b>												
5 <sup>10,17,18,19,20,a</sup>	studi randomizzati	non importante <sup>b</sup>	non importante	molto serio <sup>o,l</sup>	non importante	nessuno	1542/144920 (1.1%)	0.9% <sup>e</sup>	RR 1.20 (1.11 a 1.30) <sup>m</sup>	180 più per 100.000 (da 99 più a 270 più)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
<b>Provision of chemotherapy</b>												
2 <sup>10,19,20,a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante <sup>n</sup>	molto serio <sup>o,l</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	252/59677 (0.4%)	0.4% <sup>e</sup>	RR 0.86 (0.53 a 1.40) <sup>m</sup>	56 meno per 100.000 (da 188 meno a 160 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE

Overdiagnosis (population perspective)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	lo screening mammografico organizzato	nessuno screening mammografico	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1 <sup>12,a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	serio <sup>c</sup>	non importante	nessuno	12.4% (95% CI 9.9%-14.9%) <sup>p</sup>				⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
<b>Overdiagnosis (woman perspective)</b>												
1 <sup>12,a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	serio <sup>c</sup>	non importante	nessuno	22.7% (95% CI 18.4%-27.0%) <sup>q</sup>				⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
<b>Quality of life (inferred from psychological effects)<sup>j</sup></b>												
54 <sup>21</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante <sup>r</sup>	non importante	non importante	nessuno	One systematic review with 54 studies included -no meta-analysis - (Brett 2005). Mammographic screening does not appear to create anxiety in women who are given a clear result after a mammogram and subsequently placed on routine recall. Mixed results about anxiety in women recalled for further testing: several studies reported transient or long term (from 6 months to 1 year after recall) anxiety, while other studies reported no differences in anxiety levels. The nature and extent of further testing seem to determine the extent of anxiety.				⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
<b>False-positive related adverse effects (psychological distress)<sup>j</sup></b>												
24 <sup>22,23</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	Two systematic reviews. One review included 17 studies and found that women who received a false-positive mammogram result had greater distress, fear, anxiety, and worry about breast cancer (Saltz 2010). The second review included 7 studies, the psychological distress using diseases-specific measurements, in women (age not specified) with a false-positive mammogram at 35 months after the last assessment was ; for women that needed further mammography RR=1.28 (95%CI 0.82-2.00); for women placed in early recall the RR=1.82 (95%CI 1.22-2.72); for women that needed a fine needle puncture aspiration RR=1.80 (95%CI 1.17-2.77); for women that needed a biopsy RR=2.07 (95%CI 1.22-3.52); no differences in generic measures of general anxiety and depression were observed at 6 weeks after assessment and 3 months after screening Bond (2013).				⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
<b>False-positive related adverse effects (biopsies and surgeries)<sup>j</sup></b>												
4 <sup>24</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	serio <sup>s</sup>	non importante	nessuno	Results from literature review (4 studies, 390 000 women aged 50 to 69) showed an overall false-positive screening result of 19.7% in women undergoing 10 biennial screening tests (pooled risk estimate based on 3 studies; range 8 - 21%). This was related to a 2.9% pooled cumulative risk of an invasive procedure with benign outcome (range 1.8% to 6.3%; based on 2 studies) and 0.9% risk of undergoing surgical intervention with benign outcome (based on 1 study) (Hofvind 2012). Cross-sectional data from the EUNICE Project (women aged 50 to 69): 17 countries, 20 screening programmes, 1.7 million initial screens, 5.9 million subsequent screens; showed that 2.2% and 1.1% of all screening examinations resulted in needle biopsy among women without breast cancer (initial and subsequent screens, respectively). In addition, 0.19% and 0.07% of all screening examinations resulted in surgical interventions among women without breast cancer (initial and subsequent screens, respectively).				⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

## Spiegazioni

- a. The reference listed in the evidence profiles correspond to the specific publications used to extract crude data for estimating the outcomes' effect sizes. Additional reference describing the characteristics of the included studies can be found in the document's main text of this systematic review.
- b. Some studies did use methods that would not be accepted for random allocation today. One study had non-blinded assessment of 'cause of death'. The GDG felt that the CNBSS-1 possibly had issues with achieving prognostic balance. The GDG felt that lack of allocation concealment in this set of studies did not lead to high risk of bias. Given the lack of single trials driving the overall results and similarity in effect sizes (the test for subgroup differences - low vs high risk of bias trials - was non-significant) and overlapping confidence intervals (CIs), the risk of bias was rated as 'not serious'.
- c. Trials were conducted more than 20 years ago. Currently, women have higher adherence to breast cancer screening and the quality control of screening and breast cancer care have improved. A large non-randomised study (Hellquist B 2011) showed a reduced risk for breast cancer deaths in women aged 40 to 49 years invited to screening, compared with women not invited (RR=0.74; 95%CI, 0.66-0.83) which is consistent with RCT results. The GDG did not rate downgrade for indirectness for breast cancer mortality but considered it serious for other outcomes.
- d. 95% CI probably crosses the clinical decision threshold (as the CI is wide, a different clinical decision regarding the intervention may be taken depending on whether the lower or the higher limit is considered).
- e. Median or mean of the control group of the included studies unless otherwise specified
- f. Baseline risk calculated from the ITACAN database. <http://itacan.ispo.toscana.it/italian/itacan.htm>
- g. A large non-randomised study (Hellquist 2011) showed a reduced risk for breast cancer deaths in women aged 40 to 49 years invited to screening, compared with women not invited (RR 0.74; 95%CI, 0.66 to 0.83) which is consistent with the results seen in the RCTs.
- h. Unexplained inconsistency with statistical heterogeneity ( $I^2 = 62\%$ ,  $P = 0.02$ ).
- i. Importance of the outcome was lowered from 'critical' to 'important' because the GDG members felt this outcome influenced neither the direction nor the strength of the recommendation.
- j. Some studies were sub-optimally randomised and had non-blinded assessment of stage of disease; when analysis was restricted to low risk of bias trials, the risk estimate was non-significant
- k. Indirectness same as for women aged 50 to 69.
- l. Population included women aged 40-74 years old. Therefore, a much broader age range than the 40-44 age group studied here. Observational studies do not confirm these results, instead they provide opposite results.
- m. Due to lead time, there may be greater numbers of cancers to be treated in the screened group, during the period of observation, which may lead to an increased rate of chemotherapy and mastectomies in the screened group
- n. Unexplained inconsistency with statistical heterogeneity ( $I^2 = 71\%$ ,  $P = 0.06$ ).
- o. Chemotherapy protocols and indications have significantly changed (e.g. node status was not determined in earlier studies).
- p. Overdiagnosis calculated from CNBSS-1 trial, in which women in the control group were not offered mammography screening at the end of the trial. Excess cancers as a proportion of cancers diagnosed over whole follow-up period in women invited for screening (population perspective).
- q. Overdiagnosis calculated from CNBSS-1 trial, in which women in the control group were not offered mammography screening at the end of the trial. Excess cancers as a proportion of cancers diagnosed during screening period in women invited for screening (woman perspective).
- r. Unexplained inconsistency for variability in anxiety in the group of women recalled for further testing.
- s. Studies included women aged 50 to 69. Estimates for the 40 to 44 age stratum are likely to be higher.

## BIBLIOGRAFIA

### Studi inclusi in fase di adolpment:

1. AIOM, AIRTUM, SIAPEC. I numeri del cancro in Italia. 2020.
2. Sardanelli F, Aase HS, Álvarez M, Azavedo E, Baarslag HJ, Balleyguier C et al.. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *Eur Radiol*; 2017.
3. Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R et al.. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA*; 2015.
4. Ciatto S, Rosselli Del Turco M. Rates of recall for thorough examination and surgical biopsy following mammographic screening Experience with the screening program in Florence. *La Radiologia medica*; 1991.
5. Paci E, Ciatto S, Buiatti E, Cecchini S, Palli D, Rosselli del Turco M. Early indicators of efficacy of breast cancer screening programmes. Results of the Florence district programme. *Int J Cancer*; 1990.
6. Giordano L, von Karsa L, Tomatis M, Majek O, Wolf CD, Lancucki L, Hofvind S, Nystrom L, Segnan N, Ponti A, Group, the, EUNICE, Working. Mammographic screening programmes in Europe: Organization, coverage and participation. *J Med Screen*; 2012.
7. Distanto V, Ciatto S, Frigerio A, Naldoni C, Paci E, Ponti A, et al.. Recommendations of a national Italian Consensus Conference on the opportunity of extending screening service by mammography to 40-49 and 70-74 years of age women. *Epidemiol Prev*; 2007.
8. Mantellini P, Biagi C, D'Angelo D, Falini P, Lippi G, Martello G. La prevenzione del tumore della mammella. I costi dello screening. Un'analisi in logica activity based.. 2012.
9. Mantellini P, Biagi C, D'Angelo D, Falini P, Lippi G, Martello G. I costi sociali dello screening mammografico Una indagine in ambito di sanità pubblica. 2014.
10. Puliti D, Miccinesi G, Manneschi G, Buzzoni C, Crocetti E, Paci E, et al.. Does an organised screening programme reduce the inequalities in breast cancer survival?. *Annals of Oncology*; 2011.
11. Pacelli B, Carretta E, Spadea T, Caranci N, Di Felice E, Stivanello E, et al.. Does breast cancer screening level health inequalities out? A population-based study in an Italian region. *European Journal of Public Health*; 2013.
12. De Nard F, Deandrea S, Bastiampillai AJ, Cavazzana L, Carnevali D, Principi N, et al.. Women's perception, preconceptions and information preferences for the limitations of breast cancer screening and overdiagnosis: a think-aloud study on the new information materials of the Agency for Health Protection of the Metropolitan City of Milan. *Front. Commun*; 2021.

## Studi inclusi nella Summary of Findings:

1. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *CMAJ*; 1992.
2. Tabar L, Duffy SW, Yen MF, Warwick J, Vitak B, Chen HH, Smith RA. All-cause mortality among breast cancer patients in a screening trial: support for breast cancer mortality as an end point. *J Med Screen*; 2002.
3. S, Shapiro. Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial. *Health Insurance Plan. J Natl Cancer Inst Monogr*; 1997.
4. Bjurstam NG, Björneld LM, Duffy SW. Updated results of the Gothenburg Trial of Mammographic Screening. *Cancer*; 2016.
5. Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L, Group., Trial, Management. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*; 2015.
6. Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet*; 2002.
7. Habbema JD, van Oortmarssen GJ, van Putten DJ, Lubbe JT, van der Maas PJ. Age-specific reduction in breast cancer mortality by screening: an analysis of the results of the Health Insurance Plan of Greater New York study. *J Natl Cancer Inst.*; 1986.
8. Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Smart CR, Gad A, et al. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. *Cancer*; 1995.
9. Bjurstam N1, Björneld L, Warwick J, Sala E, Duffy SW, Nyström L, et al. The Gothenburg Breast Screening Trial. *Cancer*; 2003.
10. Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet*; 2002.
11. Bjurstam N, Björneld L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Eriksson O, et al. The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer*; 1997.
12. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Ann Intern Med.*; 2002.
13. Moss SM, Wale C, Smith R, Evans A, Cuckle H, Duffy SW. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.*; 2015.
14. Tabar L, Fagerberg G, Duffy SW, and N E Day. The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit. *J Epidemiol Community Health*; 1989.
15. Moss S, Waller M, Anderson TJ, Cuckle H. Randomised controlled trial of mammographic screening in women from age 40: predicted mortality based on surrogate outcome measures. *Br J Cancer*; 2005.
16. Chu KC, Smart CR, Tarone RE. Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the Health Insurance Plan clinical trial. *J Natl Cancer Inst*; 1988.
17. AB, Miller. The costs and benefits of breast cancer screening. *Am J Prev Med*; 1993.
18. J, Frisell. Mammographic screening for breast cancer [thesis]. Stockholm: Södersjukhuset; 1989.
19. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. 1988; 1988.
20. Tabar L, Chen HH, Duffy SW, Krusemo UB. Primary and adjuvant therapy, prognostic factors and survival in 1053 breast cancers diagnosed in a trial of mammography screening. *Jpn J Clin Oncol.*; 1999.
21. Brett J, Bankhead C, Henderson B, Watson E, Austoker J. The psychological impact of mammographic screening. A systematic review. *Psychooncology*; 2005.
22. Bond M, Pavey T, Welch K, Cooper C, Garside R, Dean S, et al. Systematic review of the psychological consequences of false-positive screening mammograms. *Health Technol Assess*; 2013.
23. Salz T, Richman AR, Brewer NT. Meta-analyses of the effect of false-positive mammograms on generic and specific psychosocial outcomes. *Psychooncology*; 2010.
24. Hofvind S1, Ponti A, Patnick J, Asuncion N, Njor S, Broeders M, et al. False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service screening programmes. *J Med Screen.*; 2012.

## QUESITO 2

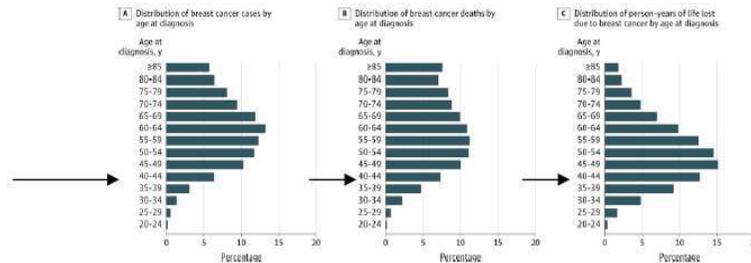
Dovrebbe lo screening mammografico organizzato vs nessuno screening mammografico essere utilizzato per la diagnosi precoce del cancro della mammella nelle donne di età compresa tra 45 e 49 anni?

POPULATION:	Women aged 45 to 49
INTERVENTION:	lo screening mammografico organizzato
COMPARISON:	nessuno screening mammografico
MAIN OUTCOMES:	Mortalità per cancro della mammella (short case accrual); Mortalità per cancro della mammella (case accrual più lungo disponibile); Mortalità per altra causa; Cancro della mammella stadio IIA o superiore; Cancro della mammella stadio III+ or dimensione del tumore $\geq 40$ mm; Tasso di mastectomie; Effettuazione di chemioterapia; Sovradiagnosi (long case accrual); Qualità della vita (derivata dagli effetti psicologici); Effetti avversi dei falsi positivi (distress psicologico); e effetti avversi dipendenti dai falsi positivi (biopsie e chirurgia)
SETTING:	Italia
PERSPECTIVE:	Popolazione (Servizio Sanitario Nazionale)
BACKGROUND:	I programmi di screening organizzati italiani prevedono l'invito attivo per le donne a partire dai 45 o 50 anni di età.
CONFLICT OF INTEREST:	<u>Gestione del conflitto di interesse (CoI)</u> : 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 o alla votazione della raccomandazione.

## VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>In Italia, il cancro della mammella è la neoplasia più frequentemente diagnosticata nelle donne in tutte le fasce di età e la più frequente causa di morte per tumore. I tumori maligni della mammella mostrano un aumento di incidenza tra il 2008 e il 2016, ma l'incremento è più evidente nella fascia di età sotto i 50 anni (+1.6% medio annuo). Il tasso di mortalità per tumori mammari è in diminuzione di oltre il 6%, nel 2020 rispetto al 2015. Nel 2020 sono attese 55 000 nuove diagnosi e 12 300 decessi (1). Il tasso medio annuale di incidenza 2008-2016 è 147.7 per 100 000 (162.6 nord, 145.2 centro, 123.6 sud); il tasso di mortalità osservato nel 2015 è 31.5 per 100 000 e quello predetto per il 2020 è 29.5 (1).</p> <p>Nella raccomandazione di una conferenza di consenso italiana (2) sull'opportunità di estendere lo screening mammografico si riportava che poteva essere presa in considerazione l'estensione dello screening organizzato alla fascia 40-49 a patto che fossero disponibili le risorse necessarie, che si fornisse alle donne una congrua informazione sui pro ed i contro dello screening, che l'intervallo fosse annuale e che fosse data priorità alla fascia delle 45-49enni. In un position paper europeo (3) è inoltre riportato che si sostiene lo screening mammografico nelle donne 50-69enni e che è suggerito anche quello nelle donne dai 40-45 ai 49 anni.</p> <p>I dati di PASSI (<a href="https://www.osservatorionazionale screening.it/content/lo-screening-della-mammella-visto-da-passi">https://www.osservatorionazionale screening.it/content/lo-screening-della-mammella-visto-da-passi</a>) evidenziano un aumento delle pratiche di diagnosi precoce nelle donne italiane di età inferiore ai 50 anni. Infatti l'indagine Passi relativa al 2018 evidenzia che nella fascia pre-screening il 64% delle donne 40-49enni ha</p>	<p>Dato che l'incidenza italiana è sovrapponibile a quella europea e nelle giovani l'incidenza è ancora più alta, il panel sottolinea la priorità del problema per la nostra nazione.</p> <p>Nel valutare il peso della patologia mammaria nella fascia di età 45-49 bisogna senz'altro tenere conto che il trend in aumento dell'incidenza sotto i 50 anni è in parte dovuto all'aumento della diagnosi precoce (sia in forma organizzata che spontanea) in questa fascia di età. D'altronde utilizzare una valutazione comparativa con le altre fasce di età basata solo sul numero di casi che insorgono in questa fascia di età, e di morti causati dai cancri insorti in questa fascia di età, tende a non considerare gli anni di vita persi che ovviamente saranno (a parità degli altri fattori) maggiori in una fascia di età più giovanile.</p>

riferito di aver effettuato una mammografia almeno una volta nella vita (51% nelle 40-44enni e 75% nelle 45-49enni) e il 31% riferisce di averla effettuata nell'ultimo anno (24% nelle 40-44enni e 38% nelle 45-49enni). Nell'aggiornamento delle Linee Guida sulla diagnosi precoce del tumore della mammella dell'American Cancer Society pubblicato su JAMA nel 2015 (Oeffinger KC, 2015) basata su dati di incidenza e sopravvivenza USA emerge che la fascia di età 45-49 è il quinquennio che produce il maggior numero di anni di vita persi (pari al 15%).



Breast Cancer Burden by Age at Diagnosis for the Period 2007-2011A, Age distribution of invasive female breast cancer cases (n = 292 369). Source: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) 18 registries. B, Distribution of breast cancer deaths by age at diagnosis (n = 16 789), with patients followed up for 20 years after diagnosis. Source: SEER 9 registries. C, Distribution of person-years of life lost (PYLL) due to breast cancer by age at diagnosis (total = 326 560), with patients followed up for 20 years after diagnosis. Source: SEER 9 registries. The PYLL is based on the 2011 US Female Life Table. Data of download: 5/12/2018 Copyright © 2019 American Medical Association

Uno studio italiano di non inferiorità attualmente in corso (Paci E, TBST 2013,proseguito dallo studio MISS Ricerca Finalizzata 2018) si propone di valutare l'impatto di un protocollo di screening personalizzato e la riduzione degli svantaggi e dei costi dello screening mammografico nelle donne 45-49enni attraverso la comparazione tra l'intervallo annuale e quello biennale sulla base della densità come fattore di rischio.

**Data ultima ricerca: dicembre 2020**

## Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

### GIUDIZI

### RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

### CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Adolopment

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

Sulla base di una ricerca condotta su Pubmed (parole chiave Italy OR Italia OR Italian AND (40-49 OR 45-49 OR 70-74) AND mammography) sono stati selezionati 24 lavori di cui 9 giudicati pertinenti (articolo sullo screening mammografico organizzato delle donne di 45-49 (o 40-49) anni e 70-74 anni in Italia che riporti qualunque effetto materiale e immateriale dello screening, oppure raccomandazioni). A questi sono stati aggiunti altri 3 articoli o volumi. Lo studio pubblicato sullo screening organizzato nella popolazione rurale della provincia di Firenze (4) in fascia di età 40-70 anni negli anni 80, mise in evidenza che il tasso di richiamo, in particolare agli esami successivi, nelle donne di 40-49 anni di età era più alto rispetto alle fasce di età più avanzate (40-49: 1.7, 50-59: 1.1, 60-70: 0.9). Il Valore Predittivo Positivo nella fascia di età più giovane, in considerazione del tasso di richiamo e della prevalenza di malattia, risultava inferiore rispetto a quello delle donne più anziane (40-49: 14.8, 50-59: 16.5, 60-70: 36.5) con una differenza di oltre 20 punti percentuale rispetto alle 60-70 enni.

Il panel ritiene che le evidenze fornite dall'UK age trial (aggiornamento 2020), dato il disegno dello studio, siano quelle che rispondono più direttamente alla domanda se iniziare lo screening a 40 anni porti dei vantaggi rispetto a iniziarlo a 50 anni. Queste evidenze rimangono comunque le più dirette anche per l'inizio a 45 anni. In presenza di una raccomandazione forte a favore dello screening per le donne 50-69, la domanda se è opportuno screenare fra 40 e 44 e quella per la fascia 45-49 possono essere solo interpretate come un intervento in aggiunta allo screening 50-69. Con questa premessa, l'UK age trial è l'unico studio che possa quantificare gli effetti desiderati e indesiderati di un inizio dello screening anticipato rispetto ai 50 anni. Infatti gli altri studi, sia quelli dedicati alle donne giovani,

**TABELLA I. —** Frequenza e valore predittivo del richiamo per approfondimento diagnostico in funzione del tipo d'esame (primo o ripetuto) e dell'età.

*Frequency and predictive value of a call for diagnostic assessment according to screening round (first or repeated) and age.*

Età in anni	Esami	Richiami		Cancri	Valore predittivo%
		N.	%		
<b>Primo esame</b>					
40-49	3883	87	2,3	6	6,8
50-59	798	19	2,4	3	15,8
60-70	658	14	2,1	5	35,7
Totale	5339	120	2,3	14	11,7
<b>Esame ripetuto</b>					
40-49	5146	88	1,7	13	14,8
50-59	7865	91	1,1	15	16,5
60-70	7620	74	0,9	27	36,5
Totale	20631	253	1,2	55	21,7

In un altro studio fiorentino (5) relativo alla attività di screening mammografico analogico degli anni 80 si evidenzia che, al primo test, nelle 40-44 non c'è alcuna anticipazione diagnostica (rapporto P/I 0.76; CI 95%: 0.30-1.56), che nelle 45-49 vi è una anticipazione diagnostica di circa 1 anno e 7 mesi (rapporto P/I 1.65; CI 95%: 0.75-3.13), nelle 50-59 l'anticipazione diagnostica è di circa 3 anni (rapporto P/I 3.14; CI 95%: 2.07-4.57) e che nelle 60-69 l'anticipazione diagnostica era di oltre 4 anni e mezzo (rapporto P/I 4.82; CI 95%: 3.42-6.59). In sintesi, la prevalenza diagnosticata rispetto all'incidenza attesa è più bassa che sopra i 50.

sia le analisi per sottogruppo di studi su fasce di età più ampie, avendo incluso donne che hanno iniziato lo screening in ogni età fra i 40 e 50, includono esiti di interventi eterogenei con un'età di inizio dello screening variabile fra 40 e 49 anni. Inoltre alcuni di questi studi hanno poi interrotto l'intervento ad età differenti dai 69 anni.

Questa considerazione, sebbene non abbia un forte impatto sulla quantificazione della riduzione di mortalità (le stime puntuali sono quasi identiche considerando solo l'UK age trial o la metanalisi di tutti gli studi) sembra spiegare l'apparente eterogeneità fra i risultati di alcuni studi, riducendone l'influenza sulla certezza delle stime, e cambia sostanzialmente l'interpretazione della stima della sovra-diagnosi. Infatti, l'UK age trial dimostra che non vi è alcun aumento della sovra-diagnosi anticipando l'inizio dello screening da 50 a 40 anni.

Nel valutare il peso della patologia mammaria nella fascia di età 45-49 bisogna senz'altro tenere di conto che il trend in aumento dell'incidenza è in parte dovuto all'aumento della diagnosi precoce (sia in forma organizzata che spontanea) in questa fascia di età. D'altronde utilizzare una valutazione comparativa con le altre fasce di età basata solo sul numero di casi che insorgono in questa fascia di età, e di decessi causati dai cancro insorti in questa fascia di età, tende a non considerare gli anni di vita persi che ovviamente saranno (a parità degli altri fattori) maggiori in una fascia di età più giovanile.

**TABLE IV – PREVALENCE-INCIDENCE RATIO AND 95% CI BY AGE GROUP AND SCREENING TEST. REPEATED TESTS ARE CONSIDERED ACCORDING TO TIME SINCE LAST TEST (<5 OR ≥5 YEARS)**

Age at screening test	Screening test		
	First P/I (95% CI)	Repeated (2nd to 6th)	
		<5 years P/I (95% CI)	≥5 years P/I (95% CI)
40-49			
40-44	0.76 (0.30-1.56)		
45-49	1.65 (0.75-3.13)	1.12 (0.63-1.81)	1.76 (0.49-4.49)
50-59	3.14 (2.07-4.57)	1.57 (1.09-2.17)	2.48 (1.31-4.23)
60-69	4.82 (3.42-6.59)	1.99 (1.45-2.65)	3.46 (1.97-5.61)

Lo studio caso controllo effettuato sempre nella realtà fiorentina (6) evidenzia una riduzione (aggiustata per età alla diagnosi) e in relazione alla partecipazione al programma del 37% (non statisticamente significativa) nelle donne 40-49enni e del 49% (statisticamente significativa) per le donne sopra i 50 anni. In sintesi lo studio che nelle donne giovani l'efficacia dello screening è inferiore rispetto alle donne di età superiore ai 50 anni. Gli studi osservazionali non sono stati inclusi nella revisione sistematica dell'ECIBC-GDG, ma solo nelle additional considerations.

**Table 2** *Distribution of cases and controls and estimates of crude and adjusted odds ratios (conditional logistic model) by age at diagnosis (40-49 years and 50+) according to the participation in the screening programme (never/ever); 95% confidence intervals (CI) for the adjusted odds ratios.*

Age at diagnosis (years)	Participation in the programme	Cases/controls	Crude odds ratio	Adjusted odds ratio	95% CI
40-49 years	Never	11/38	1*	1*	—
	Ever	17/102	0.55	0.63	(0.24-1.64)
	Total	28/140			
50+ years	Never	37/122	1*	1*	—
	Ever	38/253	0.48	0.51	(0.29-0.89)
	Total	75/375			

\* reference category

RIGHT MEMORIAL. Protected by copyright

## Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Large</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> Small</li> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Il panel ha analizzato la recente pubblicazione che aggiorna il follow up dello studio UK age trial e ritiene che non sia necessario ricondurre la meta-analisi in quanto i risultati presentati dalla nuova pubblicazione nella sostanza confermano quelli precedenti.</p> <p>Nello studio fiorentino relativo alla attività di screening condotta a partire dalla metà degli anni 80 (5), è stata valutata l'incidenza proporzionale di cancri di intervallo: nelle donne 40-49 lo screening mammografico è risultato sufficiente a garantire una incidenza proporzionale di cancri d'intervallo nel secondo anno intervallo di 0.41, sotto il limite di 0.50 che le vecchie linee guida Europee consideravano il massimo accettabile a 50-69 anni. Nel terzo anno il valore è prossimo ad 1.</p>	<p>Il panel, alla luce della raccomandazione forte a favore dello screening nelle 50-69 anni, ritiene opportuno riportare l'unica stima attendibile presente negli studi inclusi nella revisione sistematica del ECIBC GDG della sovradiagnosi indotta dall'anticipazione dell'inizio dello screening da 50 (a 40) a 45 anni, come outcome separato.</p> <p>L'UK age trial riporta un'incidenza cumulativa per cancro invasivo di 0.98 (95%CI 0.93-1.03).</p> <p>Il panel evidenzia che l'entità degli effetti indesiderati dipende anche dall'intervallo scelto, pertanto si rimanda agli EtD specifici.</p>

**TABLE V - OBSERVED INTERVAL CANCERS, EXPECTED INCIDENT CANCER, O/E RATIOS AND 95% CONFIDENCE INTERVAL BY YEARS SINCE LAST NEGATIVE TEST, SCREENING TEST AND AGE AT LAST TEST**

Years since test	First test		Repeated test		Total O/E (95% CI)
	O	E	O	E	
<b>Age-group 40-49</b>					
1	4	14.2	3	15.5	0.24 (0.09-0.48)
2	6	13.4	5	13.1	0.41 (0.21-0.74)
3	11	9.8	7	8.5	0.98 (0.58-1.55)
4-5	10	9.5	3	4.9	0.90 (0.48-1.54)
<b>Age-group 50-59</b>					
1	0	8.5	6	26.1	0.17 (0.06-0.38)
2	4	8.4	10	22.9	0.45 (0.24-0.75)
3	4	6.1	7	15.5	0.51 (0.23-0.95)
4-5	1	8.9	8	9.0	0.50 (0.26-0.94)
<b>Age-group 60-69</b>					
1	0	7.9	3	25.4	0.09 (0.02-0.26)
2	0	7.7	5	21.3	0.17 (0.05-0.40)
3	3	5.8	5	14.7	0.39 (0.16-0.77)
4-5	2	7.5	9	12.3	0.56 (0.28-0.99)

Uno studio condotto in Regione Emilia Romagna riporta la stima dell'incidenza proporzionale dei cancro di intervallo in 3 dataset mammografici consecutivi (7) evidenza che la stima della incidenza proporzionale al secondo anni è di 0.61 (0.43-0.86) nel data set più vecchio (1997-2002) e di 0.48 (0.31-0.76) nel data set più recente (2010-2015). Lo studio è stato pubblicato successivamente alla revisione sistematica dell'ECIBC-GDG.

**Table 1.** First- and second-year proportional incidence (PI) of interval breast cancer among women aged 50–54 and estimation, under two scenarios, of the second-year PI that would be expected among women aged 45–49 if they were invited to screening biennially.

Screening years <sup>a</sup>	Women aged 50–54								Women aged 45–49	
	First interval year				Second interval year				Ratio of the OBS:EXP ratios (95% CI)	Estimated second-year PI of interval breast cancer (95% CI)
	WYR, n <sup>b</sup>	OBS, n	EXP, n	OBS:EXP ratio (95% CI)	WYR, n <sup>b</sup>	OBS, n	EXP, n	OBS:EXP ratio (95% CI)		
1997–2002	150,882	77	309.8	0.25 (0.20–0.31)	109,211	125	224.5	0.56 (0.46–0.66)	2.24 (1.68–2.97)	0.61 (0.43–0.86) <sup>c</sup>
2003–2008	160,666	94	414.6	0.23 (0.18–0.28)	122,162	138	326.7	0.42 (0.36–0.50)	1.83 (1.39–2.40)	
2010–2015	68,746	41	215.4	0.19 (0.14–0.26)	52,774	57	167.3	0.34 (0.26–0.44)	1.79 (1.19–2.69)	0.48 (0.31–0.76) <sup>c</sup>

WYR: woman-years at risk; OBS: observed; EXP: expected; CI: confidence interval.  
<sup>a</sup>1997–2002, 2003–2008, and 2010–2015 indicate the screening years covered, respectively, by the study of Bucchi et al.,<sup>2</sup> the study of Ravaoli et al.,<sup>3</sup> and the current study. All data are from the Emilia-Romagna Region mammography screening programme.  
<sup>b</sup>Adjusted for general mortality and rounded to the whole-number value.  
<sup>c</sup>The second-year PI of interval breast cancer among women aged 45–49 was estimated using the highest (2.24) and lowest (1.79) ratios of the OBS:EXP ratios (that is, the ratios between the second- and the first-year PI) observed among women aged 50–54.

**Data ultima ricerca: dicembre 2020**

## Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolpment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>○ Low</li> <li>● Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	Le prove locali aggiuntive (ultima ricerca: dicembre 2020) vanno nella direzione di confermare i risultati delle revisioni sistematiche internazionali riguardo la mortalità e la riduzione di cancro avanzati; per la sovradignosi le stime provenienti dagli studi locali sono compatibili o sono più basse delle stime minime della revisione sistematica; per le mastectomie lo studio locale è in netto contrasto con l'unico studio incluso nella revisione sistematica e riporta una riduzione; la proporzione di falsi positivi è inferiore alla media dei programmi Europei riportata dallo studio EUNICE., pari a 8.5% (8) .	Con il passare del tempo l'outcome "mastectomie" ha probabilmente perso di importanza essendo molte di queste dovute a carcinomi in situ diffusi.

## Values

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolpment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>● Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> </ul>	I dati raccolti nel contesto dello studio italiano Donna Informata (9), sia durante il focus group preparatorio sia nel trial stesso, seppure relativi a una popolazione selezionata, riportano informazioni sui valori attribuiti dalle donne agli outcome dello screening.	Rispetto al contesto europeo, sembra che in Italia le donne accettino con più tranquillità il richiamo e un eventuale accertamento invasivo.

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No important uncertainty or variability</li> <li>○ No known undesirable outcomes</li> </ul>	Dall'analisi tematica dei materiali informativi rivolte alle donne afferenti allo screening mammografico milanese (12) è emersa una percezione sproporzionata dei rischi con una maggiore apprensione per i falsi negativi rispetto alla sovradiagnosi.	
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

## Balance of effects

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolpment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>● Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	Non abbiamo considerato evidenze locali per l'inclusione nelle meta-analisi	

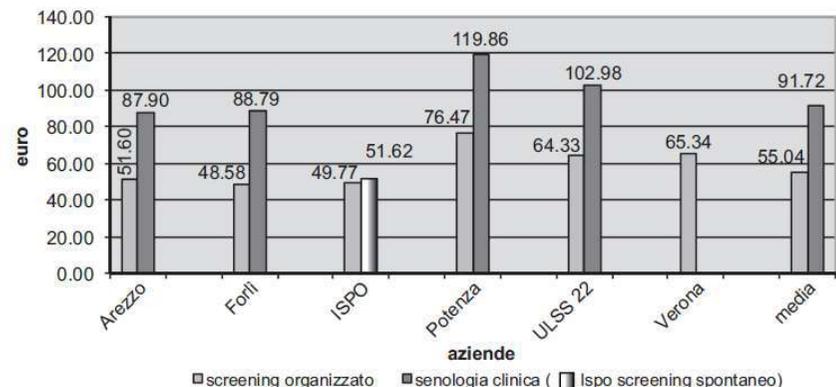
## Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																																																														
	Adolpment																																																																															
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large costs</li> <li>● Moderate costs</li> <li>○ Negligible costs and savings</li> <li>○ Moderate savings</li> <li>○ Large savings</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Nella raccomandazione di una conferenza di consenso italiana (2) sono stati stimati i carichi di lavoro annuali in più rispetto a quelli valutati per lo screening biennale nella fascia 50-69 anni. Nelle donne 45-49 anni si stima un aumento del carico di lavoro del 62%. Lo studio non è stato incluso nella revisione dell'ECIBC-GDG perché non quantifica i costi, ma, limitatamente riferito al contesto italiano, i costi per prestazione sono noti.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #f28b82;">fascia di età</th> <th style="background-color: #f28b82;">40-44</th> <th style="background-color: #f28b82;">45-49</th> <th style="background-color: #f28b82;">50-69</th> <th style="background-color: #f28b82;">70-74</th> <th style="background-color: #f28b82;">totale</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>soggetti da invitare</td> <td>161.947</td> <td>143.585</td> <td>267.853</td> <td>61.457</td> <td>634.842</td> </tr> <tr> <td>partecipazione su 100 invitati (stima)</td> <td>70%</td> <td>70%</td> <td>60%</td> <td>50%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>soggetti esaminati</td> <td>113.363</td> <td>100.509</td> <td>160.712</td> <td>30.728</td> <td>405.312</td> </tr> <tr> <td>aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni</td> <td>+70%</td> <td>+62%</td> <td>-</td> <td>+19%</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6" style="background-color: #f28b82;"><b>Primo screening</b></td> </tr> <tr> <td>approfondimenti su 100 esaminati (stima)</td> <td>12%</td> <td>10%</td> <td>7%</td> <td>6%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>soggetti approfonditi</td> <td>13.603</td> <td>10.051</td> <td>11.250</td> <td>1.844</td> <td>36.748</td> </tr> <tr> <td>aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni</td> <td>+121%</td> <td>+89%</td> <td>-</td> <td>+16%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="6" style="background-color: #f28b82;"><b>Screening successivi</b></td> </tr> <tr> <td>approfondimenti su 100 esaminati (stima)</td> <td>9%</td> <td>7%</td> <td>5%</td> <td>4%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>soggetti approfonditi</td> <td>10.203</td> <td>7.035</td> <td>8.036</td> <td>1.289</td> <td>26.503</td> </tr> <tr> <td>aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni</td> <td>+127%</td> <td>+87%</td> <td>-</td> <td>+15%</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;"><i>Tabella 7. Carico di lavoro annuale nell'ipotesi di estensione a fasce di età diverse da quelle a cui viene attualmente offerto lo screening (50-69enni). Basato sui dati di popolazione della regione Emilia Romagna, Gennaio 2005.</i></p> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;"><i>Table 7. Yearly workload expected by extending screening to different age groups as compared to current practice (age 50-69). Data are based on January 2005 data on the resident population in Emilia Romagna region.</i></p>	fascia di età	40-44	45-49	50-69	70-74	totale	soggetti da invitare	161.947	143.585	267.853	61.457	634.842	partecipazione su 100 invitati (stima)	70%	70%	60%	50%	-	soggetti esaminati	113.363	100.509	160.712	30.728	405.312	aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+70%	+62%	-	+19%		<b>Primo screening</b>						approfondimenti su 100 esaminati (stima)	12%	10%	7%	6%	-	soggetti approfonditi	13.603	10.051	11.250	1.844	36.748	aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+121%	+89%	-	+16%	-	<b>Screening successivi</b>						approfondimenti su 100 esaminati (stima)	9%	7%	5%	4%	-	soggetti approfonditi	10.203	7.035	8.036	1.289	26.503	aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+127%	+87%	-	+15%	-	<p>Il panel ritiene che, poiché gli studi sui costi evidenziano come il setting organizzato in cui il percorso è fortemente standardizzato con una serie di parametri da rispettare e da monitorare è economicamente più competitivo rispetto al costo per accesso spontaneo in cui gli accessi per chiudere l'episodio sono più frequenti e più numerosi rispetto a quelli del programma organizzato, quest'ultimo sia da preferirsi allo screening spontaneo anche per questa fascia di età. Si ricorda inoltre che lo screening spontaneo è in parte favorita dalla "Legge Veronesi" che prevede la possibilità di eseguire una mammografia gratuita (e dunque a carico del SSN) a fini preventivi nella fascia di età 45-49. Relativamente ai costi sostenuti dalle donne per avere una mammografia di prevenzione, quelli nel setting spontaneo non solo sono 7 volte maggiori rispetto al setting organizzato, ma risultano ancora superiori nelle donne di età inferiore ai 50 anni. L'allargamento dello screening della Regione Emilia Romagna, che si caratterizza per una reingegnerizzazione dello spontaneo con un relativo contenimento di esami</p>
fascia di età	40-44	45-49	50-69	70-74	totale																																																																											
soggetti da invitare	161.947	143.585	267.853	61.457	634.842																																																																											
partecipazione su 100 invitati (stima)	70%	70%	60%	50%	-																																																																											
soggetti esaminati	113.363	100.509	160.712	30.728	405.312																																																																											
aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+70%	+62%	-	+19%																																																																												
<b>Primo screening</b>																																																																																
approfondimenti su 100 esaminati (stima)	12%	10%	7%	6%	-																																																																											
soggetti approfonditi	13.603	10.051	11.250	1.844	36.748																																																																											
aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+121%	+89%	-	+16%	-																																																																											
<b>Screening successivi</b>																																																																																
approfondimenti su 100 esaminati (stima)	9%	7%	5%	4%	-																																																																											
soggetti approfonditi	10.203	7.035	8.036	1.289	26.503																																																																											
aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+127%	+87%	-	+15%	-																																																																											

Lo studio di Mantellini Lippi (10) quantifica il costo per donna screenata in diversi programmi con differenti modelli organizzativi, il range va da 49 a 76 euro (valuta 2009). E' stato inoltre quantificato il costo nei servizi in cui le donne accedono spontaneamente per prevenzione (in questo caso erano comprese anche donne di età inferiore ai 50 anni) con un range che va da 88 a 119 € (valuta 2009). Lo studio non è stato incluso nella revisione sistematica perché non indicizzato nelle banche dati utilizzate, ma è stato citato nelle additional consideration di molti EtD.

FIGURA 7.1



Costi di percorso nelle aziende partecipanti. Confronto tra screening organizzato, senologia clinica e screening spontaneo (Ispo, Firenze). Nel biennio considerato sono state registrate 83.911 donne rispondenti allo screening organizzato e 31.754 primi accessi alla senologia clinica e allo screening spontaneo.

Lo studio sui costi sociali dello screening mammografico (11) ha analizzato i costi (diretti ed indiretti) che le donne devono sostenere per fare una mammografia di prevenzione sia nel contesto di screening organizzato che in quello ad accesso spontaneo. Tale costo sociale è per lo screening 13 €, spontaneo 102€. Lo studio non è indicizzato nelle banche dati utilizzate per la revisione sistematica dell'ECIBC-GDG.

Tabella 9. Costi sociali per entrambe le tipologie di screening, stratificati per età e per processo (euro per UDP = donna media)

ATTIVITÀ	SCREENING SPONTANEO				SCREENING ORGANIZZATO		
	< 49	50 - 60	> 60	tutte	50 - 60	> 60	tutte
ottenere richiesta del medico	13,79	12,10	9,68	12,90			
prenotare l'appuntamento	6,79	8,45	9,43	7,52			
spostare l'appuntamento	0,36	0,04	0,31	0,27	0,33	0,22	0,27
fare la mammografia	59,46	49,24	41,92	54,86	13,00	12,36	12,62
ritirare la risposta mammografia	22,45	20,28	20,81	21,70	0,03	0,00	0,01
<b>TOTALE</b>	<b>102,85</b>	<b>90,12</b>	<b>82,15</b>	<b>97,24</b>	<b>13,36</b>	<b>12,58</b>	<b>12,90</b>
n	188	78	33	299	127	181	308

ad accesso libero, è una esperienza italiana originale. Il lavoro sulle performance di processo dell'Emilia Romagna evidenzia che l'intervallo annuale ha aumentato di 2-3 volte i richiami, a seconda che si usi come gruppo di riferimento le donne di 50-54 anni. Questo eccesso ha generato un aumento più largo degli approfondimenti non invasivi con una modesta riduzione del Valore Predittivo Positivo (grazie alla elevata specificità degli approfondimenti). Quando la specificità è alta, meno prevalenza di malattia si traduce in meno biopsie. Complessivamente, l'esperienza dell'Emilia-Romagna disegna degli effetti "a piramide": screenare le 45-49 annualmente crea un grande eccesso di richiami, soprattutto con approfondimenti non-invasivi, ma modesti aumenti delle biopsie inutili.

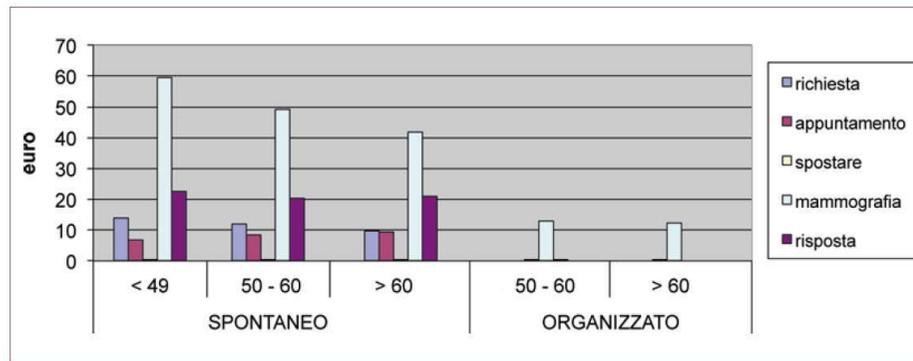


Figura 9. Costo sociale medio per donna. Stratificazioni per età, per processo e per tipologia di screening

Data ultima ricerca: dicembre 2020

## Certainty of evidence of required resources

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolpment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>○ Low</li> <li>● Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	I dati sui costi dei programmi di screening sono ben quantificati in diversi contesti.	In ambito italiano esistono diversi studi sui costi, pertanto il panel ritiene di aumentare la certezza dell'evidenza a "moderate". Come nelle altre raccomandazioni, il panel sottolinea che il livello di evidenze disponibili cambia considerando intervalli diversi.

## Cost effectiveness

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolpment	

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>● No included studies</li> </ul>	Non abbiamo considerato evidenze locali	
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------	--

## Equity

What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduced</li> <li>○ Probably reduced</li> <li>○ Probably no impact</li> <li>○ Probably increased</li> <li>● Increased</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Due studi italiani riportano una riduzione delle diseguaglianze negli esiti di salute collegati al cancro della mammella in seguito all'attivazione dei programmi di screening (12, 13).</p> <p>Puliti et al (2011) utilizzano un indice di deprivazione per piccole aree e trovano nel periodo pre-screening una sopravvivenza nelle più deprivate del 52% e del 54% nelle meno deprivate; dopo la piena attivazione del programma di screening a Firenze trovano una sopravvivenza dell'87% e dell'86%, rispettivamente. Queste osservazioni sono riferite alla fascia 50-69 anni. Nello studio la sopravvivenza nelle fasce di età inferiore ai 50 anni rimane costante nell'intero periodo.</p> <p>Pacelli et al. (2013) osservano prima dell'attivazione dei programmi in Emilia-Romagna una proporzione di cancri stadio II+ del 51% nelle donne con basso titolo di studio e del 45% in quelle con alto titolo di studio; la sopravvivenza a 5 anni era dell'87% e 91%. Dopo l'attivazione dei programmi la proporzione di cancri stadio II+ diventa del 44% nelle meno istruite e rimane del 44% nelle più istruite; la sopravvivenza passa al 95% e 93%, rispettivamente. I dati PASSI mostrano che la partecipazione ai programmi di screening riduce le diseguaglianze esistenti nell'accesso alla mammografia: nelle donne con basso titolo di studio la copertura dovuta allo screening organizzato è del 53% e quella a screening spontaneo 12%, mentre nelle donne con alto titolo di studio la copertura dovuta allo screening organizzato è del 53% mentre quella dovuta allo screening spontaneo del 27%; per le donne straniere la copertura dovuta allo screening organizzato è 59% e solo il 10% nello spontaneo, mentre nelle donne italiane la copertura da screening organizzato è 55% e quella da screening spontaneo è 19%. Data ultima ricerca: dicembre 2020</p>	<p>Nello studio sulla popolazione fiorentina il fatto che la sopravvivenza nella fascia inferiore ai 50 anni rimanga costante e non diminuisca potrebbe essere considerato un effetto della mancanza dello screening organizzato per quella fascia nel periodo di studio.</p> <p>Il panel evidenzia che lo screening organizzato è in grado di offrire un esame di un livello qualitativo garantito ad un costo inferiore rispetto all'<i>out of pocket</i>.</p>

## Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>● Probably yes</li> <li>○ Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Dall'analisi tematica dei materiali informativi rivolte alle donne afferenti allo screening mammografico milanese (14) è emerso un atteggiamento fortemente favorevole allo screening nella fascia 45-49 e un apprezzamento dell'iniziativa del programma locale di estendere la fascia di invito</p> <p><b>Data ultima ricerca: dicembre 2020</b></p>	<p>L'accettabilità appare condivisa dai professionisti e dalle donne, e probabilmente dai decisori, che hanno effettuato delle prese di posizione formalizzate. L'aspetto più operativo però ha subito dei ritardi, con una implementazione a macchia di leopardo a livello regionale.</p>

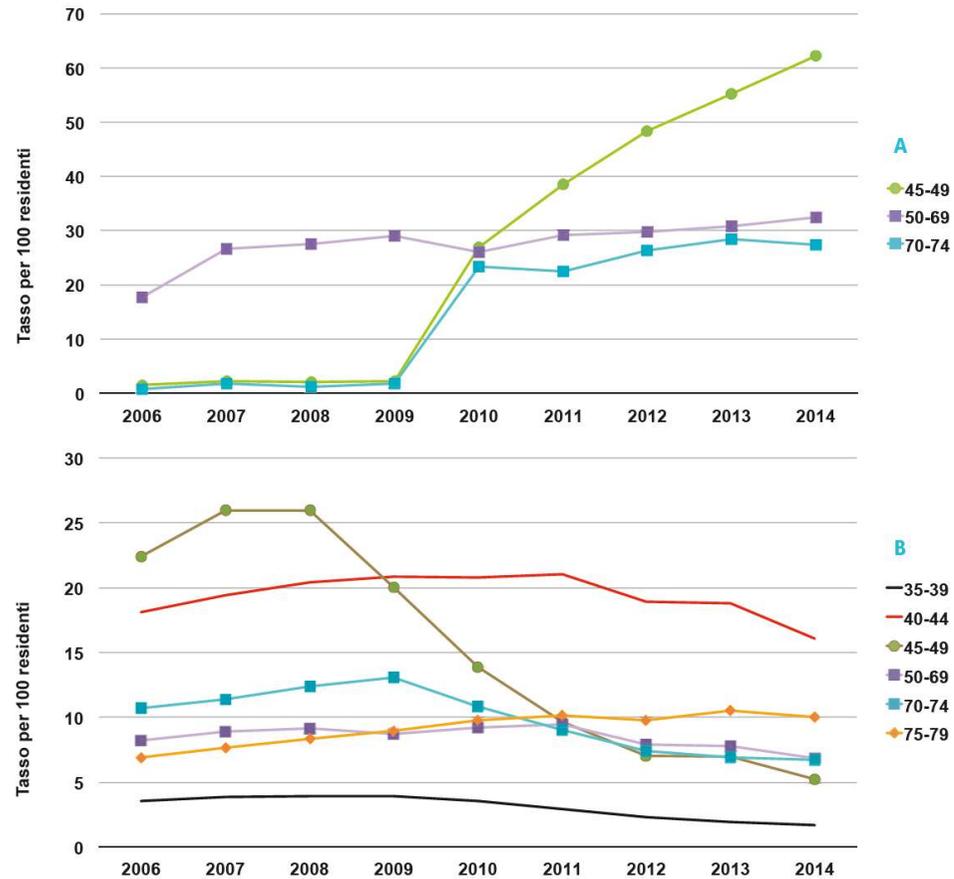
## Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																												
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Adolopment</p> <p>I dati ONS evidenziano che nel 2018, per la fascia 45-49 anni, la copertura è stata pari all'11% della popolazione bersaglio. L'Emilia-Romagna invita oltre l'89% delle donne residenti nella fascia di età e il Piemonte circa il 30% e la Valle d'Aosta circa il 21%. Per quanto riguarda il resto del contesto nazionale, altre sei Regioni stanno iniziando ad invitare donne nella fascia di età 45-49 anni in maniera sistematica. In particolare, Basilicata e Liguria ne invitano oltre il 10% mentre Campania, Sicilia, Toscana e Veneto invitano donne di età 45-49 in percentuali che variano dal 3% al 5%. Circa il 67% delle donne invitate, accetta l'invito (180.354 donne).</p> <p>Sempre relativamente a questa fascia di età, l'indagine Passi evidenzia che nella fascia pre-screening il 64% delle donne 40-49enni ha riferito di aver effettuato una mammografia almeno una volta nella vita (51% nelle 40-44enni e 75% nelle 45-49enni). Il 31% riferisce di averla effettuata nell'ultimo anno (24% nelle 40-44enni e 38% nelle 45-49enni). Analizzando il ricorso alla mammografia per singolo anno di età, si nota che la percentuale di chi ha riferito una mammografia nell'ultimo anno si eleva in modo evidente soprattutto in Piemonte ed in Emilia Romagna, regioni che hanno esteso lo screening dai 45 ai 49 anni.</p> <p><b>Figura 6.</b> Mammografia eseguita nell'ultimo anno (%) Donne 40-49enni Passi 2016-2018</p> <table border="1"> <caption>Data for Figura 6: Mammografia eseguita nell'ultimo anno (%) Donne 40-49enni Passi 2016-2018</caption> <thead> <tr> <th>Età (anno)</th> <th>Italia (%)</th> <th>Emilia-Romagna (%)</th> <th>Piemonte (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>40</td><td>15</td><td>25</td><td>15</td></tr> <tr><td>41</td><td>25</td><td>28</td><td>18</td></tr> <tr><td>42</td><td>28</td><td>28</td><td>28</td></tr> <tr><td>43</td><td>25</td><td>28</td><td>20</td></tr> <tr><td>44</td><td>25</td><td>25</td><td>25</td></tr> <tr><td>45</td><td>30</td><td>65</td><td>28</td></tr> <tr><td>46</td><td>38</td><td>70</td><td>45</td></tr> <tr><td>47</td><td>40</td><td>75</td><td>48</td></tr> <tr><td>48</td><td>38</td><td>68</td><td>40</td></tr> <tr><td>49</td><td>40</td><td>75</td><td>45</td></tr> </tbody> </table> <p>Nello studio sull'allargamento delle fasce di età e sul governo della pratica mammografica (15) della Regione Emilia-Romagna emerge che il volume di screening è più che raddoppiato. Tuttavia, provvedimenti presi contestualmente per il controllo dello spontaneo inappropriato sono riusciti a contenere l'eccesso netto di mammografie con-ogni-indicazione nelle radiologie pubbliche a +40% circa. Lo studio è successivo alla revisione sistematica dell'ECIBC-GDG.</p>	Età (anno)	Italia (%)	Emilia-Romagna (%)	Piemonte (%)	40	15	25	15	41	25	28	18	42	28	28	28	43	25	28	20	44	25	25	25	45	30	65	28	46	38	70	45	47	40	75	48	48	38	68	40	49	40	75	45	<p>L'allargamento dello screening della Regione Emilia-Romagna che si caratterizza per una reingegnerizzazione dello spontaneo con un relativo contenimento di esami ad accesso libero è una esperienza italiana originale da tenere in considerazione per la valutazione della fattibilità dell'intervento.</p>
Età (anno)	Italia (%)	Emilia-Romagna (%)	Piemonte (%)																																											
40	15	25	15																																											
41	25	28	18																																											
42	28	28	28																																											
43	25	28	20																																											
44	25	25	25																																											
45	30	65	28																																											
46	38	70	45																																											
47	40	75	48																																											
48	38	68	40																																											
49	40	75	45																																											

Figura 1. Curva dei tassi percentuali annui di mammografia nella Regione Emilia-Romagna, 2006-2014, per classe d'età e per causa d'accesso: (A) screening organizzato; (B) screening spontaneo; (C) mammografia diagnostica.

Figure 1. Curve of annual percent mammography rates in the Emilia-Romagna Region (Northern Italy), by age group and indication: (A) organised screening; (B) spontaneous screening; (C) diagnostic mammography.



In uno studio condotto sulla casistica di screening della Regione Emilia-Romagna (16) si osserva che al primo screening, confrontando la fascia 45-49 vs 50-54, si ha un aumento di richiami dell'11%, mentre il rapporto tra tassi cumulativi agli screening successivi si attesta al 2.1 (2.06-2.13). A fronte di questo "raddoppio", il rapporto tra tassi cumulativi agli screening successivi per approfondimenti invasivi è meno imponente attestandosi all'1.63 (1.58-1.58). Lo studio è successivo alla revisione sistematica dell'ECIBC-GDG.

	Tassi x 1000 donne screenate	Rapporto tra tassi al primo screen		Rapporto tra tassi cumulativi agli screen successivi	
	Tasso	45-49 vs 50-54	45-49 vs. 55-69	45-49 vs 50-54	45-49 vs. 55-69
di richiamo		1.11 (1.07-1.15)	1.11 (1.07-1.16)	2.10 (2.06-2.13)	2.77 (2.73-2.80)
di approfondimento non invasivo		1.19 (1.14-1.24)	1.24 (1.18-1.31)	2.23 (2.20-2.27)	3.32 (3.28-3.37)
di approfondimento invasivo		0.94 (0.88-1.01)	0.94 (0.86-1.01)	1.63 (1.58-1.68)	1.56 (1.52-1.60)
di biopsia chirurgica		0.68 (0.60-0.76)	0.45 (0.40-0.50)	1.35 (1.28-1.43)	0.88 (0.85-0.92)
di diagnosi (DCIS + invasivo)		0.63 (0.55-0.72)	0.37 (0.32-0.42)	1.30 (1.22-1.38)	0.74 (0.71-0.77)

## SINTESI DEI GIUDIZI

CRITERI	ORIGINAL	ADOLOPMENT
PROBLEM	No	Yes
DESIRABLE EFFECTS	Moderate	Moderate
UNDESIRABLE EFFECTS	Moderate	Moderate
CERTAINTY OF EVIDENCE	Moderate	Moderate
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	Varies	No included studies
EQUITY	Don't know	Increased
ACCEPTABILITY	Yes	Probably yes
FEASIBILITY	Probably yes	Probably yes

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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 ○
-----------------------------------------------------	----------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------	-------------------------------------------------

## CONCLUSIONI

### Recommendation

For asymptomatic women aged 45 to 49 with an average risk of breast cancer, the ECIBC's Guidelines Development Group (GDG) suggests mammography screening over no mammography screening, in the context of an organised screening programme (conditional recommendation, moderate certainty of the evidence).

### Justification

#### Overall justification

The conditional recommendation in favour of mammography screening over no mammography screening, in the context of an organised screening programme, was a result of a balance of health effects that probably favours mammography screening, despite only moderate certainty in the evidence about these effects. GDG members agreed these women would have larger anticipated beneficial health effects (moderate effects) compared to women aged 40 to 44 due to higher absolute incidence and mortality from breast cancer in women aged 45-49 than in women aged 40-44 together with observational evidence showing a greater benefit in this age group (Hellquist 2011).

As agreement within the GDG for the direction of this recommendation could not be reached, voting among members without Col took place: 17 members voted that it should be a conditional recommendation in favour of the intervention; 1 member voted that it should be a conditional recommendation against the intervention; 4 members abstained.

#### Detailed justification

##### *Desirable Effects*

Mammography, compared to no screening, did not significantly reduce the risk of breast cancer mortality (77 fewer breast cancer deaths per 100 000, with a range from 7 more to 147 fewer deaths, or 44 fewer breast cancer deaths per 100 000, with a range from 4 more to 84 fewer breast cancer deaths, using a 0.7% and 0.4% baseline risk, respectively) in women invited to screening over 16.4 years of follow-up (moderate quality evidence). Although there is substantial observational evidence for a benefit in women aged 45 to 49. Mammography, compared to no screening, reduced the risk of stage IIA breast cancer or higher (46 fewer cases of breast cancer per 100 000 women during mean 13.6 years of follow-up) (very low quality evidence) but did not reduce the risk of all cause mortality (low quality evidence), other cause mortality (very low quality evidence) and stage III+ breast cancer or tumour size  $\geq 40$  mm (low quality evidence).

##### *Undesirable Effects*

Women aged 40 to 74 randomised to 'invitation to screening' were more likely to undergo mastectomy (180 more mastectomies per 100 000 women) (low quality evidence). Overdiagnosis is estimated to be 12.4% (moderate quality evidence) from a population perspective and 22.7% from the perspective of a woman invited to screening (moderate quality evidence). The number of false-positives will depend on the age at first screening. Estimated cumulative risk of a false-positive screening result in women aged 50 to 69 undergoing 10 biennial screening tests was 19.7%. However, false-positive rates have been observed to be higher in women under age 50 than in women aged 50 to 69. In addition, 2.2% of women had a needle biopsy after the initial screening mammogram. False-positive mammograms are also associated with greater anxiety and distress about breast cancer as well as negative psychological consequences that may last up to three years (low quality evidence). Mammography screening compared with no screening did not increase the number of women aged 43 to 74 treated with chemotherapy (very low quality evidence). Women who had further testing following their routine mammogram experienced significant short-term anxiety.

##### *Certainty of evidence*

The overall certainty (i.e. quality) of the evidence was considered moderate, as this was the lowest quality (corresponding to the quality of other cause mortality) among the outcomes considered to be critical (breast cancer mortality and overdiagnosis).

## Recommendation

Per le donne asintomatiche di età compresa tra 45 e 49 anni, il panel italiano raccomanda la mammografia di screening vs. no mammografia di screening, nel contesto di un programma di screening organizzato (raccomandazione debole, bassa certezza dell'evidenza). La raccomandazione si applica alle donne appartenenti alla popolazione generale ad eccezione delle donne con un accertato aumento del rischio ereditario familiare per tumore della mammella ( $RR \geq 2$ ) e per il quale è auspicabile istituire uno specifico percorso di sorveglianza.

## Justification

La raccomandazione debole a favore dello screening rispetto a non screenare, in un contesto di screening organizzato, è il risultato di bilancio che vede maggiori effetti desiderabili rispetto a quelli indesiderabili. I costi appaiono moderati, ma probabilmente aumentano l'equità. L'accettabilità, così come la fattibilità, sono probabilmente a favore dell'intervento.

## Subgroup considerations

### Original

This recommendation does not apply to high-risk women (see recommendations for women with high breast density).

### Adolopment

Nelle donne con protesi le evidenze sono subottimali, pertanto sarebbe importante definire e sviluppare una raccomandazione apposita.

## Implementation considerations

GDG members agreed on the need for additional imaging techniques in this age group, together with the need for shared decision making. Implementation in this age group should be done in such a way to allow further quantification of benefits and harms.

## Monitoring and evaluation

### Original

Future monitoring and evaluation of screening services should consider risks and benefits in the context of evolving treatment and management protocols.

Monitoring and evaluation criteria are being developed within the ECIBC initiative.

### Adolopment

In Italia esiste già un sistema di monitoraggio che ha fornito i dati di contesto italiano per questa raccomandazione e rende annualmente i dati chiave dei programmi. Una prospettiva di sviluppo importante è la costruzione del DWH nazionale screening a record individuale e l'attribuzione ai coordinamenti regionali di funzioni di monitoraggio degli indicatori, in linea con le recenti indicazioni del nuovo Piano Nazionale della Prevenzione. È opportuno monitorare anche le mammografie opportunistiche, al fine di valutarne la presumibile riduzione con l'implementazione dello screening organizzato.

## Research priorities

### Original

1. Carry out evaluations of the efficacy of the intervention, time intervals, risk factors and stratification of women, as well as context specific cost-effectiveness in this age group.
2. Carry out studies addressing the role of other screening modalities (e.g. MRI) in this population.

### Adolpment

Il panel ritiene che tra le priorità di ricerca le metodiche di diagnosi più appropriate per una investigazione iniziale in questa fascia di età includano la diagnostica di primo livello (come l'ecografia) prima della MRI. Il panel consiglia di sviluppare la ricerca riguardante lo screening nelle donne portatrici di protesi mammaria, per le quali anche la MRI potrebbe avere un ruolo essendo maggiormente sensibile e specifica per questo gruppo di pazienti. Il panel suggerisce di sviluppare e validare strumenti per una comunicazione adeguata ad una raccomandazione "conditional", e strumenti per il decision-aid specifici per fascia di età.

## APPENDICE 1 - SUMMARY OF FINDINGS TABLE

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	lo screening mammografico organizzato	nessuno screening mammografico	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Breast cancer mortality (short case accrual) for women under 50 (follow up: medio 16.8 anni)</b>												
8 <sup>1,2,3,4,5,6,7,a</sup>	studi randomizzati	non importante <sup>b</sup>	non importante	non importante <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	428/152344 (0.3%)	0.4% <sup>e</sup>	RR 0.88 (0.76 a 1.02)	48 meno per 100.000 (da 96 meno a 8 più) <sup>g</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
								0.7% <sup>f</sup>		84 meno per 100.000 (da 168 meno a 14 più)		
<b>Breast cancer mortality (longest case accrual available) for women under 50 (follow up: medio 15.2 anni)</b>												
8 <sup>1,5,7,8,9,10,a</sup>	studi randomizzati	non importante <sup>b</sup>	non importante	non importante <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	736/152344 (0.5%)	0.5% <sup>e</sup>	RR 0.92 (0.83 a 1.02)	38 meno per 100.000 (da 82 meno a 10 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
<b>Other cause mortality (follow up: medio 10.8 anni)</b>												
6 <sup>8,11,12,13,14,a</sup>	studi randomizzati	non importante <sup>b</sup>	serio <sup>h</sup>	serio <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	3349/120304 (2.8%)	2.5% <sup>e</sup>	RR 1.04 (0.95 a 1.15)	100 più per 100.000 (da 125 meno a 375 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
<b>Breast cancer stage IIA or higher (follow up: medio 13.6 anni)</b>												
5 <sup>4,7,9,10,12,15,16,a</sup>	studi randomizzati	serio <sup>j</sup>	non importante	serio <sup>k</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	475/124473 (0.4%)	0.4% <sup>e</sup>	RR 0.88 (0.78 a 0.99)	46 meno per 100.000 (da 84 meno a 4 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	lo screening mammografico organizzato	nessuno screening mammografico	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>Breast cancer stage - stage III+ or tumour size ≥40 mm (follow up: medio 13.5 anni)<sup>l</sup></b>												
4 <sup>7,9,12,15,16,a</sup>	studi randomizzati	non importante <sup>b</sup>	non importante	serio <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	93/112681 (0.1%)	0.1% <sup>e</sup>	<b>RR 0.98</b> (0.74 a 1.29)	<b>2 meno per 100.000</b> (da 23 meno a 26 più)	 BASSA	IMPORTANTE
<b>Rate of mastectomies</b>												
5 <sup>14,17,18,19,20,a</sup>	studi randomizzati	non importante <sup>b</sup>	non importante	molto serio <sup>c,l</sup>	non importante	nessuno	1542/144920 (1.1%)	0.9% <sup>e</sup>	<b>RR 1.20</b> (1.11 a 1.30) <sup>m</sup>	<b>180 più per 100.000</b> (da 99 più a 270 più)	 BASSA	IMPORTANTE
<b>Provision of chemotherapy</b>												
2 <sup>14,19,20,a</sup>	studi randomizzati	non importante	serio <sup>n</sup>	molto serio <sup>c,l,o</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	252/59677 (0.4%)	0.4% <sup>e</sup>	<b>RR 0.86</b> (0.53 a 1.40) <sup>m</sup>	<b>56 meno per 100.000</b> (da 188 meno a 160 più)	 MOLTO BASSA	IMPORTANTE
<b>Overdiagnosis (population perspective)</b>												
1 <sup>12,a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	serio <sup>c</sup>	non importante	nessuno	12.4% (95% CI 9.9%-14.9%) <sup>p</sup>				 MODERATA	CRITICO
<b>Overdiagnosis (woman perspective)</b>												
1 <sup>12,a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	serio <sup>c</sup>	non importante	nessuno	22.7% (95% CI 18.4%-27.0%) <sup>q</sup>				 MODERATA	CRITICO
<b>Quality of life (inferred from psychological effects)<sup>l</sup></b>												
54 <sup>21</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante <sup>r</sup>	non importante	non importante	nessuno	One systematic review with 54 studies included -no meta-analysis - (Brett 2005). Mammographic screening does not appear to create anxiety in women who are given a clear result after a mammogram and subsequently placed on routine recall. Mixed results about anxiety in women recalled for further testing; several studies reported transient or long term (from 6 months to 1 year after recall) anxiety, while other studies reported no differences in anxiety levels. The nature and extent of further testing seem to determine the extent of anxiety.				 BASSA	IMPORTANTE
<b>False-positive related adverse effects (psychological distress)<sup>l</sup></b>												
24 <sup>22,23</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	Two systematic reviews. One review included 17 studies and found that women who received a false-positive mammogram result had greater distress, fear, anxiety, and worry about breast cancer (Saltz 2010). The second review included 7 studies, the psychological distress using diseases-specific measurements, in women (age not specified) with a false-positive mammogram at 35 months after the last assessment was ; for women that needed further mammography RR=1.28 (95%CI 0.82-2.00); for women placed in early recall the RR=1.82 (95%CI 1.22-2.72); for women that needed a fine needle puncture aspiration RR=1.80 (95%CI 1.17-2.77); for women that needed a biopsy RR=2.07 (95%CI 1.22-3.52); no differences in generic measures of general anxiety and depression were observed at 6 weeks after assessment and 3 months after screening Bond (2013).				 BASSA	IMPORTANTE

False-positive related adverse effects (biopsies and surgeries)<sup>l</sup>

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	lo screening mammografico organizzato	nessuno screening mammografico	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
4 <sup>24</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	serio <sup>s</sup>	non importante	nessuno	Results from literature review (4 studies, 390 000 women aged 50 to 69) showed an overall false-positive screening result of 19.7% in women undergoing 10 biennial screening tests (pooled risk estimate based on 3 studies; range 8 - 21%). This was related to a 2.9% pooled cumulative risk of an invasive procedure with benign outcome (range 1.8% to 6.3%; based on 2 studies) and 0.9% risk of undergoing surgical intervention with benign outcome (based on 1 study) (Hofvind 2012). Cross-sectional data from the EUNICE Project (women aged 50 to 69): 17 countries, 20 screening programmes, 1.7 million initial screens, 5.9 million subsequent screens; showed that 2.2% and 1.1% of all screening examinations resulted in needle biopsy among women without breast cancer (initial and subsequent screens, respectively). In addition, 0.19% and 0.07% of all screening examinations resulted in surgical interventions among women without breast cancer (initial and subsequent screens, respectively).		 MOLTO BASSA		IMPORTANTE	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

## Spiegazioni

- a. The reference listed in the evidence profiles correspond to the specific publications used to extract crude data for estimating the outcomes' effect sizes. Additional reference describing the characteristics of the included studies can be found in the document's main text of this systematic review.
- b. Some studies used methods that would not be accepted for random allocation today. One study had non-blinded assessment of 'cause of death'. The GDG felt that the CNBSS-1 possibly had issues with achieving prognostic balance. The GDG felt that lack of allocation concealment in this set of studies did not lead to high risk of bias. Given the lack of single trials driving the overall results and similarity in effect sizes (the test for subgroup differences - low vs high risk of bias trials - was non-significant) and overlapping confidence intervals (CIs), the risk of bias was rated as 'not serious'.
- c. Trials were conducted more than 20 years ago. Currently, women have higher adherence to breast cancer screening and the quality control of screening and the care of breast cancer have improved. A large non-randomised study (Hellquist B 2011) showed a reduced risk for breast cancer deaths in women aged 40 to 49 years invited to screening, compared with women not invited (RR=0.74; 95%CI, 0.66-0.83) which is consistent with the results seen in the RCTs. The GDG did not downgrade for indirectness for breast cancer mortality but considered it serious for other outcomes.
- d. 95% CI probably crosses the clinical decision threshold (as the CI is wide, a different clinical decision regarding the intervention may be taken depending on whether the lower or the higher limit is considered).
- e. Median or mean of the control group of the included studies unless otherwise specified.
- f. Baseline risk calculated from the ITACAN database. <http://itacan.ispo.toscana.it/italian/itacan.htm>
- g. A large large non-randomised study (Hellquist 2011) showed a reduced risk for breast cancer deaths in women aged 40 to 49 years invited to screening, compared with women not invited (RR 0.74; 95%CI, 0.66 to 0.83) which is consistent with the results seen in the RCTs.
- h. Unexplained inconsistency with statistical heterogeneity ( $I^2 = 62\%$ ,  $P = 0.02$ ).
- i. Importance of the outcome was lowered from 'critical' to 'important' because the GDG members felt this outcome influenced neither the direction nor the strength of the recommendation
- j. Some studies were sub-optimally randomised and had non-blinded assessment of stage of disease; when analysis was restricted to low risk of bias trials, the risk estimate was non-significant.
- k. Indirectness same as for women aged 50 to 69.
- l. Population include women aged 40-74. Therefore, a much broader age range than the age group studied here. Observational studies do not confirm these results, instead they provide opposite results.
- m. Due to lead time, there may be greater numbers of cancers to be treated in the screened group, during the period of observation, which may lead to overestimation of the rate of chemotherapy and mastectomies in the screened group
- n. Unexplained inconsistency with statistical heterogeneity ( $I^2 = 71\%$ ,  $P = 0.06$ ).
- o. Chemotherapy protocols and indications have significantly changed (e.g. node status was not determined in earlier studies).
- p. Overdiagnosis calculated from CNBSS-1 trial, in which women in the control group were not offered mammography screening at the end of the trial. Excess cancers as a proportion of cancers diagnosed over whole follow-up period in women invited for screening (population perspective).
- q. Overdiagnosis calculated from CNBSS-1 trial, in which women in the control group were not offered mammography screening at the end of the trial. Excess cancers as a proportion of cancers diagnosed during screening period in women invited for screening (woman perspective).
- r. Unexplained inconsistency for variability in anxiety in the group of women recalled for further testing.
- s. Studies included women aged 50 to 69. Estimates for the 45-49 age stratum are likely to be higher.

## BIBLIOGRAFIA

### Studi inclusi in fase di adolpment:

- AIOM, AIRTUM, SIAPEC. I numeri del cancro in Italia. 2020.
- Distante V, Ciatto S, Frigerio A, Naldoni C, Paci E, Ponti A, et al.. Recommendations of a national Italian Consensus Conference on the opportunity of extending screening service by mammography to 40-49 and 70-74 years of age women. *Epidemiol Prev*; 2007.

3. Sardanelli F, Aase HS, Álvarez M, Azavedo E, Baarslag HJ, Balleyguier C et al.. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *Eur Radiol*; 2017.
4. Ciatto S, Rosselli Del Turco M. Rates of recall for thorough examination and surgical biopsy following mammographic screening Experience with the screening program in Florence. *La Radiologia medica*; 1991.
5. Paci E, Ciatto S, Buiatti E, Cecchini S, Palli D, Rosselli del Turco M. Early indicators of efficacy of breast cancer screening programmes. Results of the Florence district programme. *Int J Cancer*; 1990.
6. Palli D, Rosselli del Turco M, Buiatti E, Ciatto S, Crocetti E, Paci E. Time interval since last test in a breast cancer screening programme: a case-control study in Italy. *Journal of Epidemiology and Community Health*; 1989.
7. Bucchi L, Ravaioli A, Baldacchini F, Giuliani O, Mancini S, Vattiato R et al.. Incidence of interval breast cancer among women aged 45–49 in an organised mammography screening setting. *J Med Screen*; 2020.
8. Giordano L, von Karsa L, Tomatis M, Majek O, Wolf CD, Lancucki L, Hofvind S, Nystrom L, Segnan N, Ponti A, Group, the, EUNICE, Working. Mammographic screening programmes in Europe: Organization, coverage and participation. *J Med Screen*; 2012.
9. Roberto A, Colombo C, Candiani G, Satolli R, Giordano L, Jaramillo L, et al.. ‘Donna Informata’, il primo trial randomizzato, pragmatico, multicentrico, italiano, promosso dal GISMa, che ha misurato l’impatto di uno strumento dinamico, basato sul web, nel favorire la partecipazione informata delle donne allo screening mammografico.. Report GISMa; 2020.
10. Mantellini P, Biagi C, D’Angelo D, Falini P, Lippi G, Martello G.. La prevenzione del tumore della mammella. I costi dello screening. Un’analisi in logica activity based.. 2012.
11. Mantellini P, Biagi C, D’Angelo D, Falini P, Lippi G, Martello G. I costi sociali dello screening mammografico Una indagine in ambito di sanità pubblica. 2014.
12. Puliti D, Miccinesi G, Manneschi G, Buzzoni C, Crocetti E, Paci E, et al.. Does an organised screening programme reduce the inequalities in breast cancer survival?. *Annals of Oncology*; 2011.
13. Pacelli B, Carretta E, Spadea T, Caranci N, Di Felice E, Stivanello E, et al.. Does breast cancer screening level health inequalities out? A population-based study in an Italian region. *European Journal of Public Health*; 2013.
14. De Nard F, Deandrea S, Bastiampillai AJ, Cavazzana L, Carnevali D, Principi N, et al.. Women’s perception, preconceptions and information preferences for the limitations of breast cancer screening and overdiagnosis: a think-aloud study on the new information materials of the Agency for Health Protection of the Metropolitan City of Milan, *Frontiers Comm* 2021.
15. Sassoli de Bianchi P, Ravaioli A, Ferretti S, Finarelli AC, Giannini A, Naldoni C, et al.. Extension of the target-age range of mammography screening programme and governance of mammography practice in the Emilia-Romagna Region (Northern Italy). *Epidemiol Prev*; 2017.
16. Bucchi L, Ravaioli A, Baldacchini F, Giuliani O, Mancini S, Vattiato R et al.. Annual mammography at age 45–49 years and biennial mammography at age 50–69 years: comparing performance measures in an organised screening setting. *European Radiology*; 2019.

## Studi inclusi nella Summary of Findings:

1. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C.. Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years.. *CMAJ*; 1992.
2. Tabar L, Duffy SW, Yen MF, Warwick J, Vitak B, Chen HH, Smith RA.. All-cause mortality among breast cancer patients in a screening trial: support for breast cancer mortality as an end point.. *J Med Screen*; 2002.
3. S, Shapiro. Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial. *Health Insurance Plan.. J Natl Cancer Inst Monogr*; 1997.
4. Bjurstram NG, Björneld LM, Duffy SW. Updated results of the Gothenburg Trial of Mammographic Screening. *Cancer*; 2016.
5. Nyström L, Andersson I, Bjurstram N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE.. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet*; 2002.
6. Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L, Group., Trial, Management. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years’ follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*; 2015.
7. Habbema JD, van Oortmarssen GJ, van Putten DJ, Lubbe JT, van der Maas PJ.. Age-specific reduction in breast cancer mortality by screening: an analysis of the results of the Health Insurance Plan of Greater New York study.. *J Natl Cancer Inst.*; 1986.
8. Moss SM, Wale C, Smith R, Evans A, Cuckle H, Duffy SW.. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years’ follow-up: a randomised controlled trial.. *Lancet Oncol.* ; 2015.
9. Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Smart CR, Gad A et al.. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial.. *Cancer.*; 1995.
10. Bjurstram N1, Björneld L, Warwick J, Sala E, Duffy SW, Nyström L, et al. The Gothenburg Breast Screening Trial.. *Cancer*; 2003.
11. Bjurstram N, Björneld L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Eriksson O, et al.. The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization.. *Cancer*; 1997.
12. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C.. The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years.. *Ann Intern Med.*; 2002 .
13. Tabar L, Fagerberg G, Duffy SW, and N E Day. The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit.. *J Epidemiol Community Health*; 1989 .
14. Nyström L, Andersson I, Bjurstram N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE.. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials.. *Lancet.*; 2002.
15. Chu KC, Smart CR, Tarone RE.. Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the Health Insurance Plan clinical trial.. *J Natl Cancer Inst*; 1988.
16. Moss S, Waller M, Anderson TJ, Cuckle H. Randomised controlled trial of mammographic screening in women from age 40: predicted mortality based on surrogate outcome measures.. *Br J Cancer.*; 2005.
17. AB, Miller. The costs and benefits of breast cancer screening.. *Am J Prev Med*; 1993.
18. J, Frisell. Mammographic screening for breast cancer [thesis]. Stockholm: Södersjukhuset; 1989.
19. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial.. 1988; 1988.
20. Tabar L, Chen HH, Duffy SW, Krusem UB.. Primary and adjuvant therapy, prognostic factors and survival in 1053 breast cancers diagnosed in a trial of mammography screening.. *Jpn J Clin Oncol.* ; 1999.
21. Brett J, Bankhead C, Henderson B, Watson E, Austoker J.. The psychological impact of mammographic screening. A systematic review.. *Psychooncology*; 2005.
22. Bond M, Pavey T, Welch K, Cooper C, Garside R, Dean S, et al.. Systematic review of the psychological consequences of false-positive screening mammograms.. *Health Technol Assess*; 2013.
23. Salz T, Richman AR, Brewer NT. Meta-analyses of the effect of false-positive mammograms on generic and specific psychosocial outcomes.. *Psychooncology*; 2010.
24. Hofvind S1, Ponti A, Patnick J, Ascunce N, Njor S, Broeders M, et al. False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service screening programmes.. *J Med Screen.* ; 2012.

### QUESITO 3

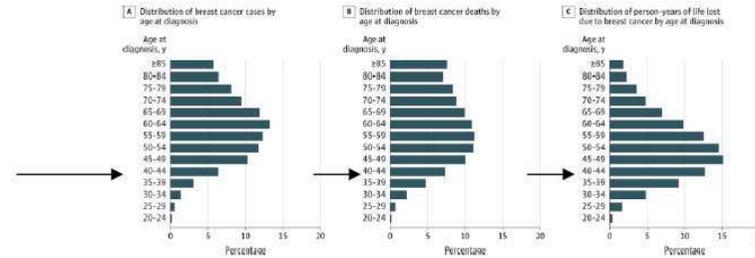
**Dovrebbe lo screening mammografico annuale vs screening mammografico biennale essere utilizzato per la diagnosi precoce del cancro della mammella nelle donne di età compresa tra 45 e 49 anni?**

POPULATION:	Donne asintomatiche di età compresa tra 45 e 49 anni
INTERVENTION:	lo screening mammografico annuale
COMPARISON:	screening mammografico biennale
MAIN OUTCOMES:	Mortalità per cancro della mammella; stadio del cancro della mammella (IIB, IV), QALys, mortalità per tutte le cause, risultati falsi positivi, invio a biopsia, sovradiagnosi, morte o cancro radioindotti
SETTING:	Italia
PERSPECTIVE:	Popolazione (Servizio Sanitario Nazionale)
BACKGROUND:	Alcuni programmi di screening organizzati italiani prevedono l'invito attivo per le donne a partire dai 45 anni di età. La raccomandazione sull'effettuazione dello screening nella fascia 45-49 anni è a condizione.
CONFLICT OF INTEREST:	<u>Gestione del conflitto di interesse (CoI)</u> : 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 o alla votazione della raccomandazione.

### VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Adolopment</p> <p>In Italia, il cancro della mammella è la neoplasia più frequentemente diagnosticata nelle donne in tutte le fasce di età e la più frequente causa di morte per tumore. I tumori maligni della mammella mostrano un aumento di incidenza tra il 2008 e il 2016, ma l'incremento è più evidente nella fascia di età sotto i 50 anni (+1.6% medio annuo). Il tasso di mortalità per tumori mammari è in diminuzione di oltre il 6%, nel 2020 rispetto al 2015. Nel 2020 sono attese 55 000 nuove diagnosi e 12 300 decessi (5). Il tasso medio annuale di incidenza 2008-2016 è 147.7 per 100 000 (162.6 nord, 145.2 centro, 123.6 sud); il tasso di mortalità osservato nel 2015 è 31.5 per 100 000 e quello predetto per il 2020 è 29.5 (5). Nella raccomandazione di una conferenza di consenso italiana (6) sull'opportunità di estendere lo screening mammografico si riportava che poteva essere presa in considerazione l'estensione dello screening organizzato alla fascia 40-49 a patto che fossero disponibili le risorse necessarie, che si fornisse alle donne una congrua informazione sui pro ed i contro dello screening, che l'intervallo fosse annuale e che fosse data priorità alla fascia delle 45-49enni. In un position paper europeo (7) è inoltre riportato che si sostiene lo screening mammografico nelle donne 50-69enni e che è suggerito anche quello nelle donne dai 40-45 ai 49 anni. I dati di PASSI (<a href="https://www.osservatorionazionale screening.it/content/lo-screening-della-mammella-visto-da-passi">https://www.osservatorionazionale screening.it/content/lo-screening-della-mammella-visto-da-passi</a>) evidenziano un aumento delle pratiche di diagnosi precoce nelle donne italiane di età inferiore ai 50 anni. Infatti l'indagine Passi relativa al 2018 evidenzia che nella fascia pre-screening il 64% delle donne 40-49enni ha riferito di aver effettuato una mammografia almeno una volta nella vita (51% nelle 40-44enni e 75% nelle 45-49enni) e il 31% riferisce di averla effettuata nell'ultimo anno (24% nelle 40-44enni e 38% nelle 45-49enni). Nell'aggiornamento</p>	<p>Dato che l'incidenza italiana è sovrapponibile a quella europea e nelle giovani l'incidenza è ancora più alta, il panel sottolinea la priorità del problema per la nostra nazione. Nel valutare il peso della patologia mammaria nella fascia di età 45-49 bisogna senz'altro tenere conto che il trend in aumento dell'incidenza sotto i 50 anni è in parte dovuto all'aumento della diagnosi precoce (sia in forma organizzata che spontanea) in questa fascia di età. D'altronde utilizzare una valutazione comparativa con le altre fasce di età basata solo sul numero di casi che insorgono in questa fascia di età, e di morti causati dai cancri insorti</p>

delle Linee Guida sulla diagnosi precoce del tumore della mammella dell'American Cancer Society pubblicato su JAMA nel 2015 (8), basata su dati di incidenza e sopravvivenza USA emerge che la fascia di età 45-49 è il quinquennio che produce il maggior numero di anni di vita persi (pari al 15%).



Uno studio italiano di non inferiorità attualmente in corso (Paci E, TBST, Epidemiologia e Prevenzione 2013, continuato poi dallo studio MISS Ricerca Finalizzata 2018) si propone di valutare l'impatto di un protocollo di screening personalizzato e la riduzione degli svantaggi e dei costi dello screening mammografico nelle donne 45-49enni attraverso la comparazione tra l'intervallo annuale e quello biennale sulla base della densità come fattore di rischio.

in questa fascia di età, tende a non considerare gli anni di vita persi che ovviamente saranno (a parità degli altri fattori) maggiori in una fascia di età più giovanile.

## Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

### GIUDIZI

### RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

### CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

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

Adolopment

Il panel ha analizzato la recente pubblicazione che aggiorna il follow up dello studio UK age trial e ritiene che non sia necessario ricondurre la meta-analisi in quanto i risultati presentati dalla nuova pubblicazione nella sostanza confermano quelli precedenti. Nello studio fiorentino relativo alla attività di screening condotta a partire dalla metà degli anni 80 (11), è stata valutata l'incidenza proporzionale di cancri di intervallo: nelle donne 40-49 lo screening mammografico è risultato sufficiente a garantire una incidenza proporzionale di cancri d'intervallo nel secondo anno intervallo di 0.41, sotto il limite di 0.50 che le vecchie linee guida Europee consideravano il massimo accettabile a 50-69 anni. Nel terzo anno il valore è prossimo ad 1. Nel valutare questi dati bisogna considerare che si riferiscono a molti anni fa e dunque con tecniche mammografiche diverse da quelle presenti.

La stima dell'incidenza proporzionale nel secondo anno d'intervallo in Emilia-Romagna, in analogia con lo studio fiorentino del 90, "non esclude" che l'intervallo delle 45-49 possa essere biennale. La stima, al limite del valore accettabile, sembrerebbe escludere che l'intervallo possa essere triennale, anche se l'incidenza proporzionale non è l'unico fattore da considerare.

**TABLE V - OBSERVED INTERVAL CANCERS, EXPECTED INCIDENT CANCER, O/E RATIOS AND 95% CONFIDENCE INTERVAL BY YEARS SINCE LAST NEGATIVE TEST, SCREENING TEST AND AGE AT LAST TEST**

Years since test	First test		Repeated test		Total O/E (95% CI)
	O	E	O	E	
<b>Age-group 40-49</b>					
1	4	14.2	3	15.5	0.24 (0.09-0.48)
2	6	13.4	5	13.1	0.41 (0.21-0.74)
3	11	9.8	7	8.5	0.98 (0.58-1.55)
4-5	10	9.5	3	4.9	0.90 (0.48-1.54)
<b>Age-group 50-59</b>					
1	0	8.5	6	26.1	0.17 (0.06-0.38)
2	4	8.4	10	22.9	0.45 (0.24-0.75)
3	4	6.1	7	15.5	0.51 (0.23-0.95)
4-5	1	8.9	8	9.0	0.50 (0.26-0.94)
<b>Age-group 60-69</b>					
1	0	7.9	3	25.4	0.09 (0.02-0.26)
2	0	7.7	5	21.3	0.17 (0.05-0.40)
3	3	5.8	5	14.7	0.39 (0.16-0.77)
4-5	2	7.5	9	12.3	0.56 (0.28-0.99)

Nello studio fiorentino relativo alla attività di screening condotta a partire dalla metà degli anni 80 (11), è stata valutata l'incidenza proporzionale di cancri di intervallo: nelle donne 40-49 lo screening mammografico è risultato

sufficiente a garantire una incidenza proporzionale di cancro d'intervallo nel secondo anno intervallo di 0.41, sotto il limite di 0.50 che le vecchie linee guida Europee consideravano il massimo accettabile a 50-69 anni. Nel terzo anno il valore è prossimo ad 1.

**Table 1.** First- and second-year proportional incidence (PI) of interval breast cancer among women aged 50–54 and estimation, under two scenarios, of the second-year PI that would be expected among women aged 45–49 if they were invited to screening biennially.

Screening years <sup>a</sup>	Women aged 50–54						Women aged 45–49			
	First interval year			Second interval year			Ratio of the OBS:EXP ratios (95% CI)	Estimated second-year PI of interval breast cancer (95% CI)		
	WYR, n <sup>b</sup>	OBS, n	EXP, n	OBS:EXP ratio (95% CI)	WYR, n <sup>b</sup>	OBS, n			EXP, n	OBS:EXP ratio (95% CI)
1997–2002	150,882	77	309.8	0.25 (0.20–0.31)	109,211	125	224.5	0.56 (0.46–0.66)	2.24 (1.68–2.97)	0.61 (0.43–0.86) <sup>c</sup>
2003–2008	160,666	94	414.6	0.23 (0.18–0.28)	122,162	138	326.7	0.42 (0.36–0.50)	1.83 (1.39–2.40)	
2010–2015	68,746	41	215.4	0.19 (0.14–0.26)	52,774	57	167.3	0.34 (0.26–0.44)	1.79 (1.19–2.69)	0.48 (0.31–0.76) <sup>c</sup>

WYR: woman-years at risk; OBS: observed; EXP: expected; CI: confidence interval.

<sup>a</sup>1997–2002, 2003–2008, and 2010–2015 indicate the screening years covered, respectively, by the study of Bucchi et al.,<sup>2</sup> the study of Ravaoli et al.,<sup>3</sup> and the current study. All data are from the Emilia-Romagna Region mammography screening programme.

<sup>b</sup>Adjusted for general mortality and rounded to the whole-number value.

<sup>c</sup>The second-year PI of interval breast cancer among women aged 45–49 was estimated using the highest (2.24) and lowest (1.79) ratios of the OBS:EXP ratios (that is, the ratios between the second- and the first-year PI) observed among women aged 50–54.

Uno studio condotto in Regione Emilia Romagna riporta la stima dell'incidenza proporzionale dei tumori di intervallo in 3 dataset mammografici consecutivi (9) evidenzia che la stima della incidenza proporzionale al secondo anno è di 0.61 (0.43-0.86) nel data set più vecchio (1997-2002) e di 0.48 (0.31-0.76) nel data set più recente (2010-2015). Lo studio soddisfa i criteri di inclusione della revisione sistematica originale dell'ECIBC-GDG, ma è stato pubblicato successivamente alla data della ricerca.

## Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

### GIUDIZI

### RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

### CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

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

Sulla base di una ricerca condotta su Pubmed (parole chiave Italy OR Italia OR Italian AND (40-49 OR 45-49 OR 70-74) AND mammography) sono stati selezionati 24 lavori di cui 9 giudicati pertinenti (articolo sullo screening mammografico organizzato delle donne di 45-49 (o 40-49) anni e 70-74 anni in Italia che riporti qualunque effetto materiale e immateriale dello screening, oppure raccomandazioni). A questi sono stati aggiunti altri 3 articoli o volumi. Lo studio pubblicato sullo screening organizzato nella popolazione rurale della provincia di Firenze (10) in fascia di età 40-70 anni negli anni 80 mise in evidenza che il tasso di richiamo, in particolare agli esami successivi, nelle donne di 40-49 anni di età era più alto rispetto alle fasce di età più avanzate (40-49: 1.7, 50-59: 1.1, 60-70: 0,9). Il Valore Predittivo Positivo nella fascia di età più giovane, in considerazione del tasso di richiamo e della prevalenza di malattia, risultava inferiore rispetto a quello delle donne più anziane (40-49: 14.8, 50-59: 16.5, 60-70: 36.5) con una differenza di oltre 20 punti percentuale rispetto alle 60-70enni.

Il panel ritiene che le evidenze fornite dall'UK age trial (aggiornamento 2020), dato il disegno dello studio, siano quelle che rispondono più direttamente alla domanda se iniziare lo screening a 40 anni porti dei vantaggi rispetto a iniziarlo a 50 anni. Queste evidenze rimangono comunque le più dirette anche per l'inizio a 45 anni. In presenza di una raccomandazione forte a favore dello screening per le donne 50-69, la domanda se è opportuno screenare fra 40 e 44 e quella per la fascia 45-49 possono essere solo interpretate come un intervento in aggiunta allo screening 50-69.

**TABELLA I. —** Frequenza e valore predittivo del richiamo per approfondimento diagnostico in funzione del tipo d'esame (primo o ripetuto) e dell'età.

*Frequency and predictive value of a call for diagnostic assessment according to screening round (first or repeated) and age.*

Età in anni	Esami	Richiami		Cancri	Valore predittivo %
		N.	%		
<b>Primo esame</b>					
40-49	3883	87	2,3	6	6,8
50-59	798	19	2,4	3	15,8
60-70	658	14	2,1	5	35,7
Totale	5339	120	2,3	14	11,7
<b>Esame ripetuto</b>					
40-49	5146	88	1,7	13	14,8
50-59	7865	91	1,1	15	16,5
60-70	7620	74	0,9	27	36,5
Totale	20631	253	1,2	55	21,7

In un altro studio fiorentino (11) relativo alla attività di screening mammografico analogico degli anni 80 si evidenzia che, al primo test, nelle 40-44 non c'è alcuna anticipazione diagnostica (rapporto P/I 0.76; CI 95%: 0.30-1.56), che nelle 45-49 vi è una anticipazione diagnostica di circa 1 anno e 7 mesi (rapporto P/I 1.65; CI 95%: 0.75-3.13), nelle 50-59 l'anticipazione diagnostica è di circa 3 anni (rapporto P/I 3.14; CI 95%: 2.07-4.57) e che nelle 60-69 l'anticipazione diagnostica era di oltre 4 anni e mezzo (rapporto P/I 4.82; CI 95%: 3.42-6.59). In sintesi, la prevalenza diagnosticata rispetto all'incidenza attesa è più bassa che sopra i 50.

Con questa premessa l'UK age trial è l'unico studio che possa quantificare gli effetti desiderati e indesiderati di un inizio dello screening anticipato rispetto ai 50 anni. Infatti gli altri studi, sia quelli dedicati alle donne giovani, sia le analisi per sottogruppo di studi su fasce di età più ampie, avendo incluso donne che hanno iniziato lo screening in ogni età fra i 40 e 50, includono esiti di interventi eterogenei con un età di inizio dello screening variabile fra 40 e 49 anni. Inoltre alcuni di questi studi hanno poi interrotto l'intervento ad età differenti dai 69 anni.

Questa considerazione, sebbene non abbia un forte impatto sulla quantificazione della riduzione di mortalità (le stime puntuali sono quasi identiche considerando solo l'UK age trial o la metanalisi di tutti gli studi) sembra spiegare l'apparente eterogeneità fra i risultati di alcuni studi, riducendone l'influenza sulla certezza delle stime, e cambia sostanzialmente l'interpretazione della stima della sovra-diagnosi. Infatti, l'UK age trial dimostra che non vi è alcun aumento della sovra-diagnosi anticipando l'inizio dello screening da 50 a 40 anni.

Nel valutare il peso della patologia mammaria nella fascia di età 45-49 bisogna senz'altro tenere di conto che il trend in aumento dell'incidenza è in parte dovuto all'aumento della diagnosi precoce (sia in forma organizzata che spontanea) in questa fascia di età. D'altronde utilizzare una valutazione comparativa con le altre fasce di età basata solo sul numero di casi che insorgono in questa fascia di età, e di decessi causati dai tumori insorti in questa fascia di età, tende a non considerare gli anni di vita persi che ovviamente saranno (a parità degli altri fattori) maggiori in una fascia di età più giovanile.

**TABLE IV – PREVALENCE-INCIDENCE RATIO AND 95% CI BY AGE GROUP AND SCREENING TEST. REPEATED TESTS ARE CONSIDERED ACCORDING TO TIME SINCE LAST TEST (<5 OR ≥5 YEARS)**

Age at screening test	Screening test		
	First P/I (95% CI)	Repeated (2nd to 6th)	
		<5 years P/I (95% CI)	≥5 years P/I (95% CI)
40–49			
40–44	0.76 (0.30–1.56)		
45–49	1.65 (0.75–3.13)	1.12 (0.63–1.81)	1.76 (0.49–4.49)
50–59	3.14 (2.07–4.57)	1.57 (1.09–2.17)	2.48 (1.31–4.23)
60–69	4.82 (3.42–6.59)	1.99 (1.45–2.65)	3.46 (1.97–5.61)

## Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>Le prove locali aggiuntive (ultima ricerca: dicembre 2020) vanno nella direzione di confermare i risultati delle revisioni sistematiche internazionali riguardo la mortalità e la riduzione di cancro avanzati; per la sovradiagnosi le stime provenienti dagli studi locali sono compatibili o sono più basse delle stime minime della revisione sistematica; per le mastectomie lo studio locale è in netto contrasto con l'unico studio incluso nella revisione sistematica e riporta una riduzione; la proporzione di falsi positivi è inferiore alla media dei programmi Europei riportata dallo studio EUNICE pari a 8.5% (12).</p>	<p>Con il passare del tempo l'outcome "mastectomie" ha probabilmente perso di importanza essendo molte di queste dovute a carcinomi in situ diffusi.</p>

## Values

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>● Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> <li>○ No known undesirable outcomes</li> </ul>	<p>I dati raccolti nel contesto dello studio italiano Donna Informata (13), sia durante il focus group preparatorio sia nel trial stesso, seppure relativi a una popolazione selezionata, riportano informazioni sui valori attribuiti dalle donne agli outcome dello screening.</p> <p>Dall'analisi tematica dei materiali informativi rivolte alle donne afferenti allo screening mammografico milanese (13) è emersa una percezione sproporzionata dei rischi con una maggiore apprensione per i falsi negativi rispetto alla sovradiagnosi.</p>	<p>Rispetto al contesto europeo, sembra che in Italia le donne accettino con più tranquillità il richiamo e un eventuale accertamento invasivo.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## Balance of effects

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>● Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Non abbiamo considerato evidenze locali per l'inclusione nelle meta-analisi</p>	

## Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large costs</li> <li>● Moderate costs</li> <li>○ Negligible costs and savings</li> <li>○ Moderate savings</li> <li>○ Large savings</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Nella raccomandazione di una conferenza di consenso italiana (6) sono stati stimati i carichi di lavoro annuali in più rispetto a quelli valutati per lo screening biennale nella fascia 50-69 anni. Nelle donne 45-49 anni si stima un aumento del carico di lavoro del 62%. Lo studio non è stato incluso nella revisione dell'ECIBC-GDG perché non quantifica i costi, ma, limitatamente riferito al contesto italiano, i costi per prestazione sono noti.</p>	<p>Il panel ritiene che, poiché gli studi sui costi evidenziano come il setting organizzato in cui il percorso è fortemente standardizzato con una serie di parametri da rispettare e da monitorare è economicamente più competitivo rispetto al costo per accesso spontaneo in cui gli accessi per chiudere l'episodio sono più frequenti e più numerosi rispetto a quelli del programma organizzato, quest'ultimo sia da preferirsi allo screening spontaneo anche per questa fascia di età</p> <p>Relativamente ai costi sostenuti dalle donne per avere una mammografia di prevenzione quelli nel setting spontaneo non solo sono 7 volte</p>

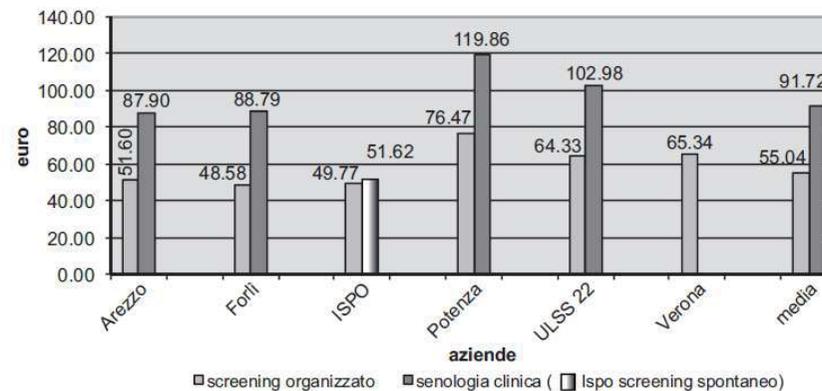
fascia di età	40-44	45-49	50-69	70-74	totale
soggetti da invitare	161.947	143.585	267.853	61.457	634.842
partecipazione su 100 invitati (stima)	70%	70%	60%	50%	-
soggetti esaminati	113.363	100.509	160.712	30.728	405.312
aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+ 70%	+62%	-	+ 19%	
<b>Primo screening</b>					
approfondimenti su 100 esaminati (stima)	12%	10%	7%	6%	-
soggetti approfonditi	13.603	10.051	11.250	1.844	36.748
aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+121%	+89%	-	+16%	-
<b>Screening successivi</b>					
approfondimenti su 100 esaminati (stima)	9%	7%	5%	4%	-
soggetti approfonditi	10.203	7.035	8.036	1.289	26.503
aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+127%	+87%	-	+15%	-

Tabella 7. Carico di lavoro annuale nell'ipotesi di estensione a fasce di età diverse da quelle a cui viene attualmente offerto lo screening (50-69enni). Basato sui dati di popolazione della regione Emilia Romagna, Gennaio 2005.

Table 7. Yearly workload expected by extending screening to different age groups as compared to current practice (age 50-69). Data are based on January 2005 data on the resident population in Emilia Romagna region.

Lo studio di Mantellini Lippi (14) quantifica il costo per donna scremata in diversi programmi con differenti modelli organizzativi, il range va da 49 a 76 euro (valuta 2009). E' stato inoltre quantificato il costo nei servizi in cui le donne accedono spontaneamente per prevenzione (in questo caso erano comprese anche donne di età inferiore ai 50 anni) con un range che va da 88 a 119 € (valuta 2009). Lo studio non è stato incluso nella revisione sistematica perché non indicizzato nelle banche dati utilizzate, ma è stato citato nelle additional consideration di molti EtD.

FIGURA 7.1



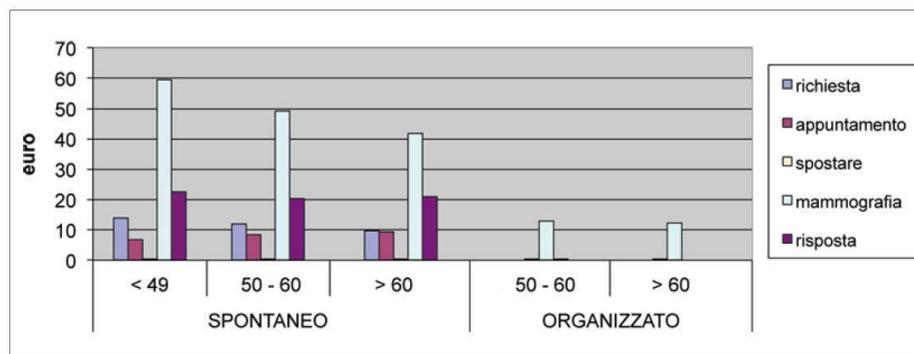
Costi di percorso nelle aziende partecipanti. Confronto tra screening organizzato, senologia clinica e screening spontaneo (Ispo, Firenze). Nel biennio considerato sono state registrate 83.911 donne rispondenti allo screening organizzato e 31.754 primi accessi alla senologia clinica e allo screening spontaneo.

Lo studio sui costi sociali dello screening mammografico (15) ha analizzato i costi (diretti ed indiretti) che le donne devono sostenere per fare una mammografia di prevenzione sia nel contesto di screening organizzato che in quello ad accesso spontaneo. Tale costo sociale è per lo screening 13 €, spontaneo 102€. Lo studio non è indicizzato nelle banche dati utilizzate per la revisione sistematica dell'ECIBC-GDG.

maggiori rispetto al setting organizzato, ma risultano ancora superiori nelle donne di età inferiore ai 50 anni. La precedente considerazione è da tenere in conto se si ipotizza che il variare degli intervalli possa avere conseguenze sul ricorso all'accesso spontaneo.

**Tabella 9. Costi sociali per entrambe le tipologie di screening, stratificati per età e per processo (euro per UDP = donna media)**

ATTIVITÀ	SCREENING SPONTANEO				SCREENING ORGANIZZATO		
	< 49	50 - 60	> 60	tutte	50 - 60	> 60	tutte
ottenere richiesta del medico	13,79	12,10	9,68	12,90			
prenotare l'appuntamento	6,79	8,45	9,43	7,52			
spostare l'appuntamento	0,36	0,04	0,31	0,27	0,33	0,22	0,27
fare la mammografia	59,46	49,24	41,92	54,86	13,00	12,36	12,62
ritirare la risposta mammografia	22,45	20,28	20,81	21,70	0,03	0,00	0,01
<b>TOTALE</b>	<b>102,85</b>	<b>90,12</b>	<b>82,15</b>	<b>97,24</b>	<b>13,36</b>	<b>12,58</b>	<b>12,90</b>
n	188	78	33	299	127	181	308



**Figura 9. Costo sociale medio per donna. Stratificazioni per età, per processo e per tipologia di screening**

## Certainty of evidence of required resources

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	I dati sui costi dei programmi di screening sono ben quantificati in diversi contesti.	

## Cost effectiveness

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> No included studies</li> </ul>	Non abbiamo considerato evidenze locali	

## Equity

What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input checked="" type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Due studi italiani riportano una riduzione delle disuguaglianze negli esiti di salute collegati al cancro della mammella in seguito all'attivazione dei programmi di screening (16, 17).</p> <p>Puliti et al (2011) utilizzano un indice di deprivazione per piccole aree e trovano nel periodo pre-screening una sopravvivenza nelle più deprivate del 52% e del 54% nelle meno deprivate; dopo la piena attivazione del programma di screening a Firenze trovano una sopravvivenza dell'87% e dell'86%, rispettivamente. Queste osservazioni sono riferite alla fascia 50-69 anni. Nello studio la sopravvivenza nelle fasce di età inferiore ai 50 anni rimane costante nell'intero periodo.</p> <p>Pacelli et al. (2013) osservano prima dell'attivazione dei programmi in Emilia-Romagna una proporzione di cancri stadio II+ del 51% nelle donne con basso titolo di studio e del 45% in quelle con alto titolo di studio; la sopravvivenza a 5 anni era dell'87% e 91%. Dopo l'attivazione dei programmi la proporzione di cancri stadio II+ diventa del 44% nelle meno istruite e rimane del 44% nelle più istruite; la sopravvivenza passa al 95% e 93%, rispettivamente. I dati PASSI mostrano che la partecipazione ai programmi di screening riduce le disuguaglianze esistenti nell'accesso alla mammografia: nelle donne con basso titolo di studio la copertura dovuta allo screening organizzato è del 53% e quella a screening spontaneo 12%, mentre nelle donne con alto titolo di studio la copertura dovuta allo screening organizzato è del 53% mentre quella dovuta allo screening spontaneo del 27%; per le donne straniere la copertura dovuta allo screening organizzato è 59% e solo il 10% nello spontaneo, mentre nelle donne italiane la copertura da screening organizzato è 55% e quella da screening spontaneo è 19%. Data ultima ricerca: dicembre 2020</p>	<p>Nello studio sulla popolazione fiorentina il fatto che la sopravvivenza nella fascia inferiore ai 50 anni rimanga costante e non diminuisca potrebbe essere considerato un effetto della mancanza dello screening organizzato per quella fascia nel periodo di studio. La considerazione sulla maggiore equità dello screening organizzato dovrebbe essere presa in considerazione se l'intervallo avesse un peso sulla copertura reale della popolazione.</p>

## Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

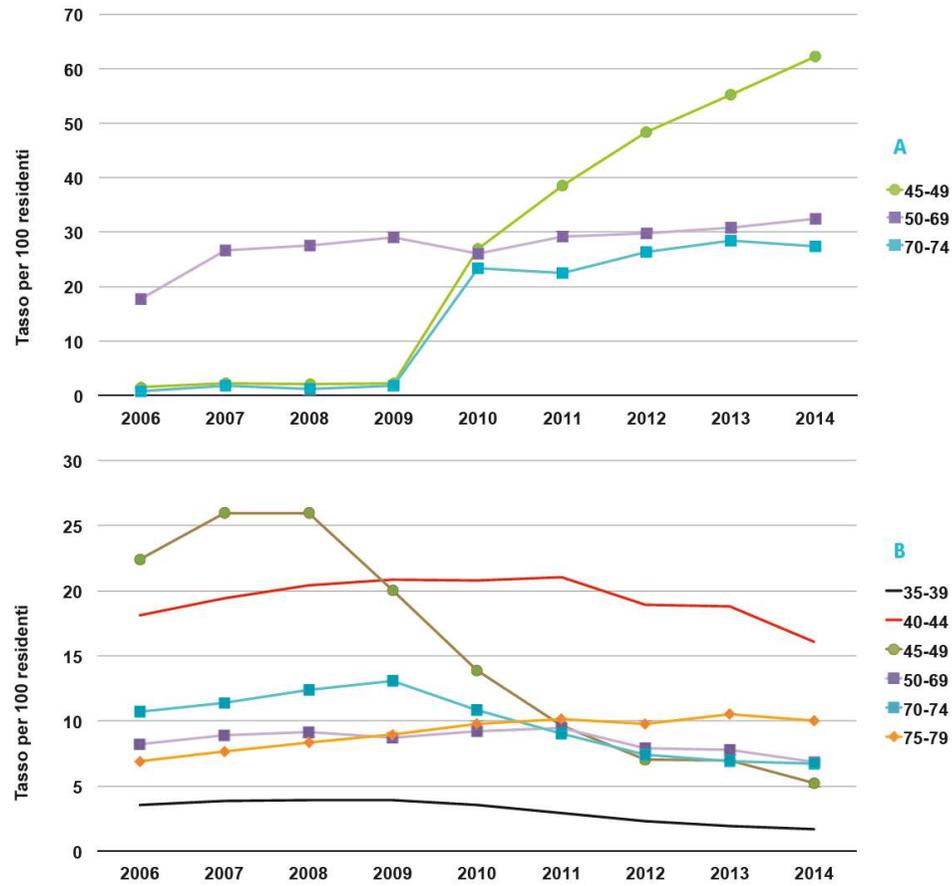
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Dall'analisi tematica dei materiali informativi rivolte alle donne afferenti allo screening mammografico milanese (13) è emerso un atteggiamento fortemente favorevole sia allo screening nella fascia 45-49 sia all'intervallo annuale, anche se condizionato da informazioni ottenute da fonti esterne dal programma di screening (es. ginecologo)</p>	
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

## Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Nello studio sull'allargamento delle fasce di età e sul governo della pratica mammografica (18) della Regione Emilia Romagna emerge che il volume di screening è più che raddoppiato. Tuttavia, provvedimenti presi contestualmente per il controllo dello spontaneo inappropriato sono riusciti a contenere l'eccesso netto di mammografie con-ogni-indicazione nelle radiologie pubbliche a +40% circa. Lo studio è successivo alla revisione sistematica dell'ECIBC-GDG.</p>	<p>L'allargamento dello screening della Regione Emilia Romagna che si caratterizza per una reingegnerizzazione dello spontaneo con un relativo contenimento di esami ad accesso libero è una esperienza italiana originale.</p> <p>Il lavoro sulle performance di processo dell'Emilia Romagna evidenzia che l'intervallo annuale ha aumentato di 2-3 volte i richiami, a seconda che si usi come gruppo di riferimento le donne di 50-54 anni. Questo eccesso ha generato un aumento più largo degli approfondimenti non invasivi con una modesta riduzione del Valore Predittivo Positivo (grazie alla elevata specificità degli approfondimenti). Quando la specificità è alta, meno prevalenza di malattia si traduce in meno biopsie.</p> <p>Complessivamente, l'esperienza dell'Emilia-Romagna disegna degli effetti "a piramide": screenare le 45-49 annualmente crea un grande eccesso di richiami, soprattutto con approfondimenti non-invasivi, ma modesti aumenti delle biopsie inutili.</p> <p>Sia lo studio condotto sulla casistica dell'Emilia Romagna (Bucchi L, 2019) che il Tailored breast cancer screening trial riportano un aumento dei volumi di attività, che si caratterizzano, in entrambe i casi, per un aumento più contenuto degli approfondimenti</p>



invasivi rispetto al numero di test di screening e dei richiami.

Figura 1. Curva dei tassi percentuali annui di mammografia nella Regione Emilia-Romagna, 2006-2014, per classe d'età e per causa d'accesso: (A) screening organizzato; (B) screening spontaneo; (C) mammografia diagnostica.  
 Figure 1. Curve of annual percent mammography rates in the Emilia-Romagna Region (Northern Italy), by age group and indication: (A) organised screening; (B) spontaneous screening; (C) diagnostic mammography.

In uno studio condotto sulla casistica di screening della Regione Emilia Romagna (19) si osserva che al primo screening, confrontando la fascia 45-49 vs 50-54, si ha un aumento di richiami dell'11%, mentre il rapporto tra tassi cumulativi agli screening successivi si attesta al 2.1 (2.06-2.13). A fronte di questo "raddoppio", il rapporto tra tassi cumulativi agli screening successivi per approfondimenti invasivi è meno imponente attestandosi all'1.63 (1.58-1.58). Lo studio è uscito dopo la revisione dell'ECIBC-GDG.

Tassi x 1000 donne screenate	Rapporto tra tassi al primo screen		Rapporto tra tassi cumulativi agli screen successivi	
	45-49 vs 50-54	45-49 vs. 55-69	45-49 vs 50-54	45-49 vs. 55-69
di richiamo	1.11 (1.07-1.15)	1.11 (1.07-1.16)	2.10 (2.06-2.13)	2.77 (2.73-2.80)
di approfondimento non invasivo	1.19 (1.14-1.24)	1.24 (1.18-1.31)	2.23 (2.20-2.27)	3.32 (3.28-3.37)
di approfondimento invasivo	0.94 (0.88-1.01)	0.94 (0.86-1.01)	1.63 (1.58-1.68)	1.56 (1.52-1.60)
di biopsia chirurgica	0.68 (0.60-0.76)	0.45 (0.40-0.50)	1.35 (1.28-1.43)	0.88 (0.85-0.92)
di diagnosi (DCIS + invasivo)	0.63 (0.55-0.72)	0.37 (0.32-0.42)	1.30 (1.22-1.38)	0.74 (0.71-0.77)

Nel TBST (Paci et al, 2013), studio di non inferiorità finalizzato a ridurre impatto negativo e costi screening 45-49, l'obiettivo era quello di valutare se l'intervallo biennale per i seni chiari ha conseguenze sul tasso di tumori avanzati e sulla frequenza di ca di intervallo. Il protocollo dello studio prevedeva • Il primo esame di entrata a 45 anni • Classificazione della densità tramite BI-RADS • Seni chiari (BI-RADS 1-2) randomizzati a uno o due anni di intervallo • Seno densi sempre a intervallo annuale I risultati dello studio attualmente disponibili permettono di valutare il risparmio di esami e di approfondimenti di un intervallo biennale rispetto all'intervallo annuale. Al momento attuale sono stati resi disponibili i risultati a 5 anni di 3 centri (Firenze, Mirano, Alto Vicentino) su 5 (mancano Forlì e Torino). Dall'analisi di questi dati emerge che un intervallo annuale a un intervallo biennale determina un aumento degli esami mammografici del 59,9%, un aumento dei richiami del 43,5% e un aumento degli approfondimenti invasivi del 29,5%. I dati non sono ancora stati pubblicati e sono stati presentati al panel dai ricercatori.

	Braccio intervallo annuale	Braccio intervallo biennale	Totale
Firenze	1.065	1.048	2.113
Alto Vicentino	269	275	544
Mirano	533	553	1.086
<b>TOTALE Donne</b>	<b>1.867</b>	<b>1.876</b>	<b>3.743</b>
Numero MX	7.433	4.649	12.082
Numero Richiami	676	471	1.147
Numero approfondimenti invasivi	101	78	179

	Firenze	Alto Vicentino	Mirano	Totale
MX (atteso + 60,0%)	+61,7%	+65,2%	+53,3%	+59,9%
Richiami primo livello	+51,3%	+44,3%	+19,6%	+43,5%
Approfondimenti invasivi	+24,6%	-7,1%	+42,9%	+29,5%

## SINTESI DEI GIUDIZI

CRITERI	ORIGINAL	ADOLOPMENT
PROBLEM	Yes	Yes
DESIRABLE EFFECTS	Small	Small
UNDESIRABLE EFFECTS	Moderate	Small
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Very low
VALUES	Possibly important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability
BALANCE OF EFFECTS	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison
RESOURCES REQUIRED	Moderate costs	Moderate costs
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Very low
COST EFFECTIVENESS	Probably favors the comparison	Probably favors the comparison
EQUITY	Varies	Varies
ACCEPTABILITY	Varies	Probably yes
FEASIBILITY	Varies	Varies

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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 ○
-----------------------------------------------------	----------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------	-------------------------------------------------

## CONCLUSIONI

Original

### Recommendation

For asymptomatic women aged 45 to 49 with an average risk of breast cancer, the ECIBC's Guidelines Development Group (GDG) suggests against annual mammography screening over biennial mammography screening in the context of an organised screening programme (conditional recommendation, very low certainty of the evidence)

### Justification

The conditional recommendation against annual screening was the result of the health effects that probably favour biennial screening, although the certainty of the evidence was very low.

Adolpment

### Recommendation

Per le donne asintomatiche di età compresa tra 45 e 49 anni, il panel italiano raccomanda la mammografia annuale oppure biennale, nel contesto di un programma di screening organizzato (raccomandazione debole, bassa certezza dell'evidenza). La raccomandazione si applica alle donne appartenenti alla popolazione generale ad eccezione delle donne con un accertato aumento del rischio eredo-familiare per tumore della mammella ( $RR \geq 2$ ) e per il quale è auspicabile istituire uno specifico percorso di sorveglianza.

### Justification

La raccomandazione adattata italiana ha considerato una maggiore accettabilità dell'intervallo più frequente nella popolazione italiana e un peso minore che viene attribuito ai suoi effetti indesiderati

### Subgroup considerations

The GDG noted that women with a strong family history may be considered for more frequent screening within screening programmes as in the United Kingdom. Other countries do more intensive surveillance for high-risk women.

Adolpment

Per le donne con seno denso vedere le raccomandazioni corrispondenti.

Per questo gruppo di donne si possono prevedere ulteriori approfondimenti in termini di *shared decision making* in caso di rischi aumentati per ereditarietà.

## Implementation considerations

1. The GDG noted that there is variability in the acceptability between countries and that the current practice will impact the ease of implementation and the acceptability of this intervention to key stakeholders.
2. The GDG agreed that the possibility of using other imaging techniques in this subgroup of women may be relevant to consider.

Adolopment

Sono importanti l'efficienza dei modelli organizzativi e l'esistenza di una rete nazionale. Prima di estendere lo screening a questa fascia di età, va considerato lo stato di avanzamento dello screening nelle 50-69enni che non è ottimale e omogeneo in tutte le regioni.

## Monitoring and evaluation

Careful monitoring of interval cancer rates in this age group is warranted.

Adolopment

In Italia esiste già un sistema di monitoraggio che ha fornito i dati di contesto italiano per questa raccomandazione e rendiconta annualmente i dati chiave dei programmi. Il sistema attuale è funzionante ma non adeguatamente supportato. Una prospettiva di sviluppo importante è la costruzione del DWH nazionale screening a record individuale e l'attribuzione ai coordinamenti regionali di funzioni di monitoraggio degli indicatori, in linea con le recenti indicazioni del nuovo Piano Nazionale della Prevenzione. In caso di politiche regionali eterogenee rispetto all'intervallo annuale-biennale, un sistema di questo tipo che includa anche i cancri di intervallo può permettere di valutare le diverse strategie a livello di territorio

## Research priorities

1. The GDG agreed that more research on the effectiveness of the different screening intervals through comparative studies would be helpful due to the very low certainty of the evidence.
2. Less information is available for certain outcomes in this age group (e.g. interval cancer).
3. The GDG noted that cost-effectiveness research would be helpful to further assess this screening interval in women aged 45 to 49.
4. The GDG noted that there is a lack of research on other imaging modalities between screening intervals with mammography for women of this age group.
5. There was discussion in the GDG whether women with dense breasts in this age group should be screened at different intervals.
6. The GDG felt that increased cost effectiveness data, having more contextualised costs and cost-effectiveness analysis and from other settings would be helpful for future recommendations; this included checking the consistency of cost-effectiveness models with new research from trials on breast cancer screening and natural history of breast cancer disease. Also many countries have cost analysis but they are not publicly available, and this should be shared with the scientific community. This priority may apply to all other screening interval recommendations.

Adolopment

Studi di efficacia di protocolli di screening "tailored" su questa fascia di età, con stratificazione per rischio

Applicazione di modelli di simulazione, come ad esempio il MISCAN disponibile nel progetto EU-TOPIA, per supportare le regioni nella scelta dell'intervallo annuale o biennale

## APPENDICE 1 - SUMMARY OF FINDINGS TABLE

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	lo screening mammografico annuale	screening mammografico biennale	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Breast cancer mortality</b>												
5 <sup>1,2,3,4,5,a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	molto serio <sup>b,c</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	329/92837 (0.4%)	183/19867 (0.9%)	RR 0.92 (0.63 a 1.35)	74 meno per 100.000 (da 341 meno a 322 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>Breast cancer death averted (modelling studies)</b>												
2 <sup>6,7,e</sup>	studi osservazionali	serio <sup>f,g</sup>	non importante	molto serio <sup>h,i,j</sup>	non importante	nessuno	0/0	0/0	Ratio B/A (range) 0.00 (1.75 a 2.31)	0 meno per 100.000 (da 30 più a 51 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>Stage of breast cancer (IIB-IV)</b>												
1 <sup>8</sup>	studi osservazionali	serio <sup>k</sup>	non importante	molto serio <sup>c,l</sup>	non importante	nessuno	2052 casi 3573 controlli		OR 0.85 (0.75 a 0.96)	-	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
							-	0.0%		0 meno per -- (da 0 meno a 0 meno)		
<b>QALYs (modelling studies)</b>												
2 <sup>6,m</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	molto serio <sup>h,i,j</sup>	non importante	nessuno	0/0	0/0	Ratio A/B: 0.00 (1.09 a 1.45)	480 più per 100.000 (da 0 meno a 0 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>Interval cancer</b>												
1 <sup>9,n</sup>	studi osservazionali	serio <sup>k</sup>	serio	molto serio <sup>o</sup>	non importante	nessuno	10/14285 (0.1%)	5/3333 (0.2%)	RR 0.46 (0.16 a 1.36)	81 meno per 100.000 (da 126 meno a 54 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>Overdiagnosis (modelling studies)</b>												
2 <sup>6,10,m</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	serio <sup>h,i,j</sup>	non importante	nessuno	0/0	0/0	Ratio A/B 0.0 (0.0 a 1.2)	200 più per 100.000 (da 0 meno a 0 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO

False positive results -10 year cumulative probability<sup>p</sup>

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	lo screening mammografico annuale	screening mammografico biennale	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 <sup>11</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	molto serio <sup>c,i</sup>	non importante	nessuno	Annual screening 67% (95%CI 65% to 68%) Biennial screening 45% (95%CI 44% to 46%) Difference: 22,000 more per 100,000.				⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>False positive biopsy recommendation -10 year cumulative probability<sup>r</sup></b>												
1 <sup>11</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	molto serio <sup>c,i</sup>	non importante	nessuno	Annual screening 11% (10% to 13%) Biennial screening 6% (5% to 7%) Difference: 5,000 more per 100,000.				⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>Radiation induce breast cancer (modelling studies)</b>												
1 <sup>s</sup>	studi osservazionali	serio <sup>f,g</sup>	non importante	molto serio <sup>h,i,j,t</sup>	non importante	nessuno	0/0	0/0	Ratio A/B 1.78 (0.00 a 0.00)	14 più per 100.000 (da 0 meno a 0 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>Death by radiation induced breast cancer (modelling studies)</b>												
1 <sup>s</sup>	studi osservazionali	serio <sup>f,g</sup>	non importante	molto serio <sup>h,i,j,t</sup>	non importante	nessuno	0/0	0/0	Ratio A/B 1.5 (0.0 a 0.0)	2 più per 100.000 (da 0 meno a 0 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio

## Spiegazioni

- Rate ratio comparing annual screening relative to biennial screening was estimated by an indirect meta-analysis. Absolute effects were calculated taken as basal risk the proportion of breast cancer mortality in intervention arms of the trials of annual screening.
- Comparison was done by performing indirect meta-analysis of RCT (n=3) of annual mammography interval versus no screening against RCT of biennial mammography interval versus no screening.
- Estimations based in studies that included women from 40 to 49 years old
- Wide confidence interval based in indirect comparison
- Modelling studies used different number of women screened for calculations: 1,000 in 2 studies, and 100,000 in 2 studies. One modelling study (Vilapinyo 2017) gave inconsistent results in this year period (less deaths averted for annual interval) and then it was not included in the results of breast cancer deaths averted.
- One or more studies did not report information about external validation for the estimated parameters of the models.
- One or more studies did not report sensitivity analysis information for the estimated parameters of the models.
- The comparison for any interval in the models was a no screening scenario. No direct comparisons were reported.
- Modelling studies with data available for the 45 to 49 age period. Results were calculated by subtracting the absolute number of events from overlapping periods of screening i.e. 45 to 74 minus 50 to 74.
- Most models were constructed using data of surveillance registries from United States.
- Intervals were classified in base of the month ranges elapsed between two screening mammograms prior to diagnosis. Potential high risk of misclassification.
- Results were extracted from groups of women with selected characteristics (e.g. normal weight, fatty or scattered fibroglandular breast density, or white race).
- Modelling study, used 1,000 women screened for calculations.
- From the In the Swedish two county trial with an average screening interval of 24 months, the calculated interval cancers for >0 to <12 months was 38%, and for 12 to <24 months was 68% (Tabar 1987).
- Estimations based in one study that included women from 40 to 79 years old
- Two modelling studies estimated the number of false positive result in annual screening of 9,150 to 56,700 and for biennial of 6,301 to 26,700 per 100,000 screened women from 45 to 49 years old (difference 2,849 to 30,000 more events).
- No clear information of how the intervals were estimated for the false positive cohorts or the number of individuals per interval.
- Two modelling studies estimated the number of benign biopsy results in annual screening of 409 to 5,600 and for biennial of 208 to 3,000 per 100,000 screened women from 45 to 49 years old (difference 201to 2,600 more events).
- Modelling study, used 100,000 women screened for estimates.
- Incremental effects were estimated for a screening program starting at 50 and ending at 74.

## BIBLIOGRAFIA

### Studi inclusi in fase di adolpment:

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*; 2013.
2. Ferlay, J. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [03/12/2018].; 2018.
3. AL, Siu, Force., U.S., Preventive, Services, Task. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*; 2016.
4. Myers, E. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. *JAMA*; 2015.
5. AIOM, AIRTUM, SIAPEC. I numeri del cancro in Italia. 2020.
6. Distanto V, Ciatto S, Frigerio A, Naldoni C, Paci E, Ponti A, et al.. Recommendations of a national Italian Consensus Conference on the opportunity of extending screening service by mammography to 40-49 and 70-74 years of age women. *Epidemiol Prev*; 2007.
7. Sardanelli F, Aase HS, Álvarez M, Azavedo E, Baarslag HJ, Balleyguier C et al.. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *Eur Radiol*; 2017.
8. Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R et al.. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA*; 2015.
9. Bucchi L, Ravaioli A, Baldacchini F, Giuliani O, Mancini S, Vattiato R et al.. Incidence of interval breast cancer among women aged 45–49 in an organised mammography screening setting. *J Med Screen*; 2020.
10. Ciatto S, Rosselli Del Turco M. Rates of recall for thorough examination and surgical biopsy following mammographic screening Experience with the screening program in Florence. *La Radiologia medica*; 1991.
11. Paci E, Ciatto S, Buiatti E, Cecchini S, Palli D, Rosselli del Turco M. Early indicators of efficacy of breast cancer screening programmes. Results of the Florence district programme. *Int J Cancer*; 1990.
12. Giordano L, von Karsa L, Tomatis M, Majek O, Wolf CD, Lancucki L, Hofvind S, Nystrom L, Segnan N, Ponti A, Group, the, EUNICE, Working. Mammographic screening programmes in Europe: Organization, coverage and participation. *J Med Screen*; 2012.
13. De Nard F, Deandrea S, Bastiampillai AJ, Cavazzana L, Carnevali D, Principi N, et al.. Women's perception, preconceptions and information preferences for the limitations of breast cancer screening and overdiagnosis: a think-aloud study on the new information materials of the Agency for Health Protection of the Metropolitan City of Milan.. *Frontiers Comm*, 2021.
14. Mantellini P, Biagi C, D'Angelo D, Falini P, Lippi G, Martello G. La prevenzione del tumore della mammella. I costi dello screening. Un'analisi in logica activity based.. 2012.
15. Mantellini P, Biagi C, D'Angelo D, Falini P, Lippi G, Martello G. I costi sociali dello screening mammografico Una indagine in ambito di sanità pubblica. 2014.
16. Puliti D, Miccinesi G, Manneschi G, Buzzoni C, Crocetti E, Paci E, et al.. Does an organised screening programme reduce the inequalities in breast cancer survival?. *Annals of Oncology*; 2011.
17. Pacelli B, Carretta E, Spadea T, Caranci N, Di Felice E, Stivanello E, et al.. Does breast cancer screening level health inequalities out? A population-based study in an Italian region. *European Journal of Public Health*; 2013.
18. Sassoli de Bianchi P, Ravaioli A, Ferretti S, Finarelli AC, Giannini A, Naldoni C, et al.. Extension of the target-age range of mammography screening programme and governance of mammography practice in the Emilia-Romagna Region (Northern Italy). *Epidemiol Prev*; 2017.
19. Bucchi L, Ravaioli A, Baldacchini F, Giuliani O, Mancini S, Vattiato R et al.. Annual mammography at age 45–49 years and biennial mammography at age 50–69 years: comparing performance measures in an organised screening setting. *European Radiology*; 2019.

### Studi inclusi nella Summary of Findings:

1. Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L, Group., Trial, Management. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*; 2015.
2. Habbema JD, van Oortmarssen GJ, van Putten DJ, Lubbe JT, van der Maas PJ.. Age-specific reduction in breast cancer mortality by screening: an analysis of the results of the Health Insurance Plan of Greater New York Study. *J Natl Cancer Inst*; 1986.
3. Miller, A. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ*; 2014.
4. Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE.. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet*; 2002.
5. Tabár L, Vitak B, Chen HH, Duffy SW, Yen MF, Chiang CF, Krusemo UB, Tot T, Smith RA.. The Swedish two-county trial twenty years later. *Radiol Clin North Am*; 2000.
6. Mandelblatt JS, Stout NK, Schechter CB, van den Broek JJ, Miglioretti DL, Krapcho M, Trentham-Dietz A, Munoz D, Lee SJ, Berry DA, van Ravesteyn NT, Alagoz O, Kerlikowske K, Tosteson AN, Near AM, Hoeffken A, Chang Y, Heijnsdijk EA, Chisholm G, Huang X, Huang H, Ergun MA, Gangnon R, Sprague BL, Plevritis S, Feuer E, de Koning HJ, Cronin KA.. Collaborative modeling of the benefits and harms associated with different U.S. breast cancer screening strategies. *Ann Intern Med*; 2016.
7. Miglioretti, J. Radiation-induced breast cancer incidence and mortality from digital mammography screening.. *Ann Intern Med*; 2016.
8. Miglioretti DL, Zhu W, Kerlikowske K, Sprague BL, Omega T, Buist DS, Henderson LM, Smith RA, Consortium., Breast, Cancer, Surveillance. Breast tumor prognostic characteristics and biennial vs annual mammography, age, and menopausal status. *JAMA Oncol*; 2015.
9. Hunt, KA. Outcome analysis for women undergoing annual versus biennial screening mammography: a review of 24,211 examinations. *AJR Am J Roentgenol*; 1999.
10. Vilapriyo, E. Cost-effectiveness and harm-benefit analyses of risk-based screening strategies for breast cancer. *PLoS One*; 2014.
11. Dittus, K. Impact of mammography screening interval on breast cancer diagnosis by menopausal status and BMI. *J Gen Intern Med*.

## QUESITO 4

**Dovrebbe lo screening mammografico annuale vs screening mammografico triennale essere utilizzato per la diagnosi precoce del cancro della mammella nelle donne di età compresa tra 45 e 49 anni?**

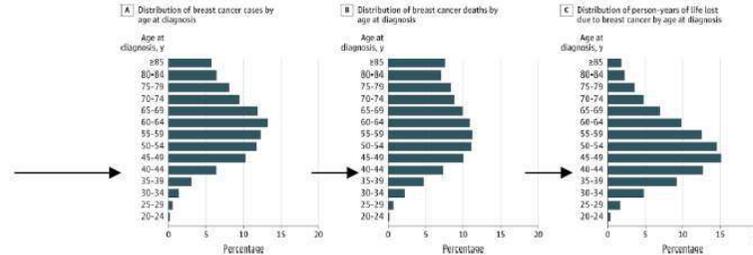
POPULATION:	Donne asintomatiche di età compresa tra 45 e 49 anni
INTERVENTION:	lo screening mammografico annuale
COMPARISON:	screening mammografico triennale
MAIN OUTCOMES:	Mortalità per cancro della mammella; stadio del cancro della mammella (IIB, IV), QALYs, mortalità per tutte le cause, risultati falsi positivi, invio a biopsia, sovradiagnosi, morte o cancro radioindotti
SETTING:	Italia
PERSPECTIVE:	Popolazione (Servizio Sanitario Nazionale)
BACKGROUND:	Alcuni programmi di screening organizzati italiani prevedono l'invito attivo per le donne a partire dai 45 anni di età. La raccomandazione sull'effettuazione dello screening nella fascia 45-49 anni è a condizione.
CONFLICT OF INTEREST:	<u>Gestione del conflitto di interesse (CoI)</u> : 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 o alla votazione della raccomandazione.

## VALUTAZIONE

<b>Problem</b> Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>In Italia, il cancro della mammella è la neoplasia più frequentemente diagnosticata nelle donne in tutte le fasce di età e la più frequente causa di morte per tumore. I tumori maligni della mammella mostrano un aumento di incidenza tra il 2008 e il 2016, ma l'incremento è più evidente nella fascia di età sotto i 50 anni (+1.6% medio annuo). Il tasso di mortalità per tumori mammari è in diminuzione di oltre il 6%, nel 2020 rispetto al 2015. Nel 2020 sono attese 55 000 nuove diagnosi e 12 300 decessi (5). Il tasso medio annuale di incidenza 2008-2016 è 147.7 per 100 000 (162.6 nord, 145.2 centro, 123.6 sud); il tasso di mortalità osservato nel 2015 è 31.5 per 100 000 e quello predetto per il 2020 è 29.5 (5).</p> <p>Nella raccomandazione di una conferenza di consenso italiana (6) sull'opportunità di estendere lo screening mammografico si riportava che poteva essere presa in considerazione l'estensione dello screening organizzato alla fascia 40-49 a patto che fossero disponibili le risorse necessarie, che si fornisse alle donne una congrua informazione sui pro ed i contro dello screening, che l'intervallo fosse annuale e che fosse data priorità alla fascia delle 45-49enni.</p> <p>In un position paper europeo (7) è inoltre riportato che si sostiene lo screening mammografico nelle donne 50-69 anni e che è suggerito anche quello nelle donne dai 40-45 ai 49 anni.</p> <p>I dati di PASSI (<a href="https://www.osservatorionazionale screening.it/content/lo-screening-della-mammella-visto-da-passi">https://www.osservatorionazionale screening.it/content/lo-screening-della-mammella-visto-da-passi</a>) evidenziano un aumento delle pratiche di diagnosi precoce nelle donne italiane di età inferiore ai 50 anni. Infatti l'indagine Passi relativa al 2018 evidenzia che nella fascia pre-screening il 64% delle donne 40-49enni ha</p>	<p>Dato che l'incidenza italiana è sovrapponibile a quella europea e nelle giovani l'incidenza è ancora più alta, il panel sottolinea la priorità del problema per la nostra nazione</p> <p>Nel valutare il peso della patologia mammaria nella fascia di età 45-49 bisogna senz'altro tenere conto che il trend in aumento dell'incidenza sotto i 50 anni è in parte dovuto all'aumento della diagnosi precoce (sia in forma organizzata che spontanea) in questa fascia di età. D'altronde utilizzare una valutazione comparativa con le altre fasce di età basata solo sul numero di casi che insorgono in questa fascia di età, e di morti causati dai cancri insorti</p>

riferito di aver effettuato una mammografia almeno una volta nella vita (51% nelle 40-44 anni e 75% nelle 45-49enni) e il 31% riferisce di averla effettuata nell'ultimo anno (24% nelle 40-44enni e 38% nelle 45-49enni). Nell'aggiornamento delle Linee Guida sulla diagnosi precoce del tumore della mammella dell'American Cancer Society pubblicato su JAMA nel 2015 (8), basata su dati di incidenza e sopravvivenza USA emerge che la fascia di età 45-49 è il quinquennio che produce il maggior numero di anni di vita persi (pari al 15%).

in questa fascia di età, tende a non considerare gli anni di vita persi che ovviamente saranno (a parità degli altri fattori) maggiori in una fascia di età più giovanile.



Breast Cancer Burden by Age at Diagnosis for the Period 2007-2011A, Age distribution of invasive female breast cancer cases (n = 292 369). Source: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) 18 registries. B, Distribution of breast cancer deaths by age at diagnosis (n = 16 789), with patients followed up for 20 years after diagnosis. Source: SEER 9 registries. C, Distribution of person-years of life lost (PYLL) due to breast cancer by age at diagnosis (total = 326 560), with patients followed up for 20 years after diagnosis. Source: SEER 9 registries. The PYLL is based on the 2011 US Female Life Table.

Uno studio italiano di non inferiorità attualmente in corso (Paci E, TBST, Epidemiologia e Prevenzione 2013, continuato poi dallo studio MISS Ricerca Finalizzata 2018) si propone di valutare l'impatto di un protocollo di screening personalizzato e la riduzione degli svantaggi e dei costi dello screening mammografico nelle donne 45-49 anni attraverso la comparazione tra l'intervallo annuale e quello biennale sulla base della densità come fattore di rischio.

## Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>● Small</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Il panel ha analizzato la recente pubblicazione che aggiorna il follow up dello studio UK age trial e ritiene che non sia necessario ricondurre la meta-analisi in quanto i risultati presentati dalla nuova pubblicazione nella sostanza confermano quelli precedenti. Nello studio fiorentino relativo alla attività di screening condotta a partire dalla metà degli anni 80 (11), è stata valutata l'incidenza proporzionale di cancri di intervallo: nelle donne 40-49 lo screening mammografico è risultato sufficiente a garantire una incidenza proporzionale di cancri d'intervallo nel secondo anno intervallo di 0.41, sotto il limite di 0.50 che le vecchie linee guida Europee consideravano il massimo accettabile a 50-69 anni. Nel terzo anno il valore è prossimo ad 1.</p>	<p>La stima dell'incidenza proporzionale nel secondo anno d'intervallo in Emilia-Romagna, in analogia con lo studio fiorentino del 90, "non esclude" che l'intervallo delle 45-49 possa essere biennale. La stima, al limite del valore accettabile, sembrerebbe escludere che l'intervallo possa essere triennale, anche se l'incidenza proporzionale non è l'unico fattore da considerare.</p>

**TABLE V - OBSERVED INTERVAL CANCERS, EXPECTED INCIDENT CANCER, O/E RATIOS AND 95% CONFIDENCE INTERVAL BY YEARS SINCE LAST NEGATIVE TEST, SCREENING TEST AND AGE AT LAST TEST**

Years since test	First test		Repeated test		Total O/E (95% CI)
	O	E	O	E	
<b>Age-group 40-49</b>					
1	4	14.2	3	15.5	0.24 (0.09-0.48)
2	6	13.4	5	13.1	0.41 (0.21-0.74)
3	11	9.8	7	8.5	0.98 (0.58-1.55)
4-5	10	9.5	3	4.9	0.90 (0.48-1.54)
<b>Age-group 50-59</b>					
1	0	8.5	6	26.1	0.17 (0.06-0.38)
2	4	8.4	10	22.9	0.45 (0.24-0.75)
3	4	6.1	7	15.5	0.51 (0.23-0.95)
4-5	1	8.9	8	9.0	0.50 (0.26-0.94)
<b>Age-group 60-69</b>					
1	0	7.9	3	25.4	0.09 (0.02-0.26)
2	0	7.7	5	21.3	0.17 (0.05-0.40)
3	3	5.8	5	14.7	0.39 (0.16-0.77)
4-5	2	7.5	9	12.3	0.56 (0.28-0.99)

Uno studio condotto in Regione Emilia Romagna riporta la stima dell'incidenza proporzionale dei cancri di intervallo in 3 dataset mammografici consecutivi (9) evidenzia che la stima della incidenza proporzionale al secondo anni è di

0.61 (0.43-0.86) nel data set più vecchio (1997-2002) e di 0.48 (0.31-0.76) nel data set più recente (2010-2015). Lo studio soddisfa i criteri di inclusione della revisione sistematica originale dell'ECIBC-GDG, ma è stato pubblicato successivamente alla data della ricerca.

**Table 1.** First- and second-year proportional incidence (PI) of interval breast cancer among women aged 50–54 and estimation, under two scenarios, of the second-year PI that would be expected among women aged 45–49 if they were invited to screening biennially.

Screening years <sup>a</sup>	Women aged 50–54								Women aged 45–49	
	First interval year				Second interval year				Ratio of the OBS:EXP ratios (95% CI)	Estimated second-year PI of interval breast cancer (95% CI)
	WYR, n <sup>b</sup>	OBS, n	EXP, n	OBS:EXP ratio (95% CI)	WYR, n <sup>b</sup>	OBS, n	EXP, n	OBS:EXP ratio (95% CI)		
1997–2002	150,882	77	309.8	0.25 (0.20–0.31)	109,211	125	224.5	0.56 (0.46–0.66)	2.24 (1.68–2.97)	0.61 (0.43–0.86) <sup>c</sup>
2003–2008	160,666	94	414.6	0.23 (0.18–0.28)	122,162	138	326.7	0.42 (0.36–0.50)	1.83 (1.39–2.40)	
2010–2015	68,746	41	215.4	0.19 (0.14–0.26)	52,774	57	167.3	0.34 (0.26–0.44)	1.79 (1.19–2.69)	0.48 (0.31–0.76) <sup>c</sup>

WYR: woman-years at risk; OBS: observed; EXP: expected; CI: confidence interval.  
<sup>a</sup>1997–2002, 2003–2008, and 2010–2015 indicate the screening years covered, respectively, by the study of Bucchi et al.,<sup>2</sup> the study of Ravaoli et al.,<sup>3</sup> and the current study. All data are from the Emilia-Romagna Region mammography screening programme.  
<sup>b</sup>Adjusted for general mortality and rounded to the whole-number value.  
<sup>c</sup>The second-year PI of interval breast cancer among women aged 45–49 was estimated using the highest (2.24) and lowest (1.79) ratios of the OBS:EXP ratios (that is, the ratios between the second- and the first-year PI) observed among women aged 50–54.

## Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large</li> <li>○ Moderate</li> <li>● Small</li> <li>○ Trivial</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Sulla base di una ricerca condotta su Pubmed (parole chiave Italy OR Italia OR Italian AND (40-49 OR 45-49 OR 70-74) AND mammography) sono stati selezionati 24 lavori di cui 9 giudicati pertinenti (articolo sullo screening mammografico organizzato delle donne di 45-49 (o 40-49) anni e 70-74 anni in Italia che riporti qualunque effetto materiale e immateriale dello screening, oppure raccomandazioni). A questi sono stati aggiunti altri 3 articoli o volumi. Lo studio pubblicato sullo screening organizzato nella popolazione rurale della provincia di Firenze (10) in fascia di età 40-70 anni negli anni 80 mise in evidenza che il tasso di richiamo, in particolare agli esami successivi, nelle donne di 40-49 anni di età era più alto rispetto alle fasce di età più avanzate (40-49: 1.7, 50-59: 1.1, 60-70: 0,9). Il Valore Predittivo Positivo nella fascia di età più giovane, in considerazione del tasso di richiamo e della prevalenza di malattia, risultava inferiore rispetto a quello delle donne più anziane (40-49: 14.8, 50-59: 16.5, 60-70: 36.5) con una differenza di oltre 20 punti percentuale rispetto alle 60-70 enni. Nel valutare questi dati bisogna considerare che si riferiscono a molti anni fa e dunque con tecniche mammografiche diverse da quelle presenti.</p>	<p>Il panel ritiene che le evidenze fornite dall'UK age trial (aggiornamento 2020) , dato il disegno dello studio, siano quelle che rispondono più direttamente alla domanda se iniziare lo screening a 40 anni porti dei vantaggi rispetto a iniziarlo a 50 anni. Queste evidenze rimangono comunque le più dirette anche per l'inizio a 45 anni. In presenza di una raccomandazione forte a favore dello screening per le donne 50-69, la domanda se è opportuno screenare fra 40 e 44 e quella per la fascia 45-49 possono essere solo interpretate come un intervento in aggiunta allo screening 50-69. Con questa premessa l'UK age trial è l'unico studio che possa quantificare gli effetti desiderati e indesiderati di un inizio dello screening anticipato rispetto</p>

**TABELLA I. —** Frequenza e valore predittivo del richiamo per approfondimento diagnostico in funzione del tipo d'esame (primo o ripetuto) e dell'età.

*Frequency and predictive value of a call for diagnostic assessment according to screening round (first or repeated) and age.*

Età in anni	Esami	Richiami		Cancri	Valore predittivo%
		N.	%		
<b>Primo esame</b>					
40-49	3883	87	2,3	6	6,8
50-59	798	19	2,4	3	15,8
60-70	658	14	2,1	5	35,7
Totale	5339	120	2,3	14	11,7
<b>Esame ripetuto</b>					
40-49	5146	88	1,7	13	14,8
50-59	7865	91	1,1	15	16,5
60-70	7620	74	0,9	27	36,5
Totale	20631	253	1,2	55	21,7

In un altro studio fiorentino (11) relativo alla attività di screening mammografico analogico degli anni 80 si evidenzia che, al primo test, nelle 40-44 non c'è alcuna anticipazione diagnostica (rapporto P/I 0.76; CI 95%: 0.30-1.56), che nelle 45-49 vi è una anticipazione diagnostica di circa 1 anno e 7 mesi (rapporto P/I 1.65; CI 95%: 0.75-3.13), nelle 50-59 l'anticipazione diagnostica è di circa 3 anni (rapporto P/I 3.14; CI 95%: 2.07-4.57) e che nelle 60-69 l'anticipazione diagnostica era di oltre 4 anni e mezzo (rapporto P/I 4.82; CI 95%: 3.42-6.59). In sintesi, la prevalenza diagnosticata rispetto all'incidenza attesa è più bassa che sopra i 50.

ai 50 anni. Infatti gli altri studi, sia quelli dedicati alle donne giovani, sia le analisi per sottogruppo di studi su fasce di età più ampie, avendo incluso donne che hanno iniziato lo screening in ogni età fra i 40 e 50, includono esiti di interventi eterogenei con un età di inizio dello screening variabile fra 40 e 49 anni. Inoltre alcuni di questi studi hanno poi interrotto l'intervento ad età differenti dai 69 anni.

Questa considerazione, sebbene non abbia un forte impatto sulla quantificazione della riduzione di mortalità (le stime puntuali sono quasi identiche considerando solo l'UK age trial o la metanalisi di tutti gli studi) sembra spiegare l'apparente eterogeneità fra i risultati di alcuni studi, riducendone l'influenza sulla certezza delle stime, e cambia sostanzialmente l'interpretazione della stima della sovra-diagnosi. Infatti, l'UK age trial dimostra che non vi è alcun aumento della sovra-diagnosi anticipando l'inizio dello screening da 50 a 40 anni.

**TABLE IV – PREVALENCE-INCIDENCE RATIO AND 95% CI BY AGE GROUP AND SCREENING TEST. REPEATED TESTS ARE CONSIDERED ACCORDING TO TIME SINCE LAST TEST (<5 OR ≥5 YEARS)**

Age at screening test	Screening test		
	First P/I (95% CI)	Repeated (2nd to 6th)	
		<5 years P/I (95% CI)	≥5 years P/I (95% CI)
40–49			
40–44	0.76 (0.30–1.56)		
45–49	1.65 (0.75–3.13)	1.12 (0.63–1.81)	1.76 (0.49–4.49)
50–59	3.14 (2.07–4.57)	1.57 (1.09–2.17)	2.48 (1.31–4.23)
60–69	4.82 (3.42–6.59)	1.99 (1.45–2.65)	3.46 (1.97–5.61)

## Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>Le prove locali aggiuntive (ultima ricerca: dicembre 2020) vanno nella direzione di confermare i risultati delle revisioni sistematiche internazionali riguardo la mortalità e la riduzione di tumori avanzati; per la sovradiagnosi le stime provenienti dagli studi locali sono compatibili o sono più basse delle stime minime della revisione sistematica; per le mastectomie lo studio locale è in netto contrasto con l'unico studio incluso nella revisione sistematica e riporta una riduzione; la proporzione di falsi positivi è inferiore alla media dei programmi Europei riportata dallo studio EUNICE pari a 8.5% (12) .</p>	<p>Con il passare del tempo l'outcome "mastectomie" ha probabilmente perso di importanza essendo molte di queste dovute a carcinomi in situ diffusi.</p>

<b>Values</b> Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability <input type="radio"/> No known undesirable outcomes	I dati raccolti nel contesto dello studio italiano Donna Informata (13), sia durante il focus group preparatorio sia nel trial stesso, seppure relativi a una popolazione selezionata, riportano informazioni sui valori attribuiti dalle donne agli outcome dello screening. Dall'analisi tematica dei materiali informativi rivolte alle donne afferenti allo screening mammografico milanese (De Nard F, 2021) è emersa una percezione sproporzionata dei rischi con una maggiore apprensione per i falsi negativi rispetto alla sovradiagnosi.	Rispetto al contesto europeo, sembra che in Italia le donne accettino con più tranquillità il richiamo e un eventuale accertamento invasivo.
<b>Balance of effects</b> Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input checked="" 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"/> Don't know	Non abbiamo considerato evidenze locali per l'inclusione nelle meta-analisi	
<b>Resources required</b> How large are the resource requirements (costs)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	

- Large costs
- Moderate costs
- Negligible costs and savings
- Moderate savings
- Large savings
- Varies
- Don't know

Nella raccomandazione di una conferenza di consenso italiana (6) sono stati stimati i carichi di lavoro annuali in più rispetto a quelli valutati per lo screening biennale nella fascia 50-69 anni. Nelle donne 45-49 anni si stima un aumento del carico di lavoro del 62%. Lo studio non è stato incluso nella revisione dell'ECIBC-GDG perché non quantifica i costi, ma, limitatamente riferito al contesto italiano, i costi per prestazione sono noti.

fascia di età	40-44	45-49	50-69	70-74	totale
soggetti da invitare	161.947	143.585	267.853	61.457	634.842
partecipazione su 100 invitati (stima)	70%	70%	60%	50%	-
soggetti esaminati	113.363	100.509	160.712	30.728	405.312
aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+70%	+62%	-	+19%	
<b>Primo screening</b>					
approfondimenti su 100 esaminati (stima)	12%	10%	7%	6%	-
soggetti approfonditi	13.603	10.051	11.250	1.844	36.748
aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+121%	+89%	-	+16%	-
<b>Screening successivi</b>					
approfondimenti su 100 esaminati (stima)	9%	7%	5%	4%	-
soggetti approfonditi	10.203	7.035	8.036	1.289	26.503
aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+127%	+87%	-	+15%	-

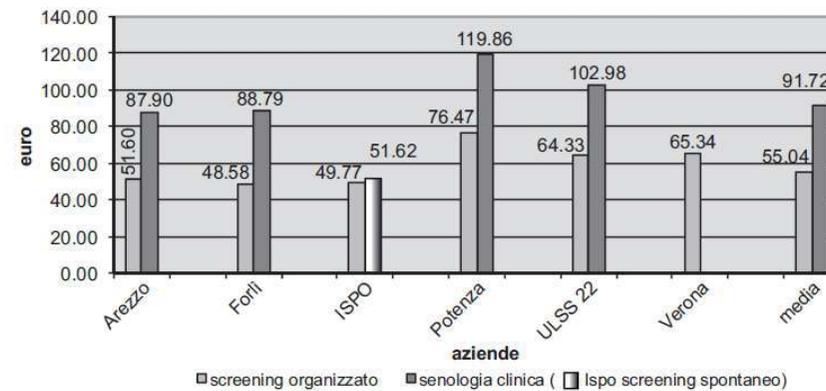
*Tabella 7. Carico di lavoro annuale nell'ipotesi di estensione a fasce di età diverse da quelle a cui viene attualmente offerto lo screening (50-69enni). Basato sui dati di popolazione della regione Emilia Romagna, Gennaio 2005.*

*Table 7. Yearly workload expected by extending screening to different age groups as compared to current practice (age 50-69). Data are based on January 2005 data on the resident population in Emilia Romagna region.*

Lo studio di Mantellini Lippi (14) quantifica il costo per donna screenata in diversi programmi con differenti modelli organizzativi, il range va da 49 a 76 euro (valuta 2009). E' stato inoltre quantificato il costo nei servizi in cui le donne accedono spontaneamente per prevenzione (in questo caso erano comprese anche donne di età inferiore ai 50 anni) con un range che va da 88 a 119 € (valuta 2009). Lo studio non è stato incluso nella revisione sistematica perché non indicizzato nelle banche dati utilizzate, ma è stato citato nelle additional consideration di molti EtD.

Il panel ritiene che, poiché gli studi sui costi evidenziano come il setting organizzato in cui il percorso è fortemente standardizzato con una serie di parametri da rispettare e da monitorare è economicamente più competitivo rispetto al costo per accesso spontaneo in cui gli accessi per chiudere l'episodio sono più frequenti e più numerosi rispetto a quelli del programma organizzato, quest'ultimo sia da preferirsi allo screening spontaneo anche per questa fascia di età. Il panel considera che sia difficile quantificare i benefici di uno screening triennale e di quanto questi siano inferiori a quelli dello screening annuale, che sono invece quantificati. Non è facile predire se la riduzione degli effetti sia proporzionale o meno alla riduzione dei costi. L'evidenza riportata dal Panel Europeo è stimata in modo indiretto da modelli costruiti per altri scopi. Il Panel valuta anche l'effetto sullo spontaneo, ovvero vista la presenza di uno screening spontaneo il passaggio da 3 a 1 avrebbe anche dei costi cessanti per riassorbimento sullo spontaneo). La precedente considerazione è da tenere in conto se si ipotizza che il variare degli intervalli possa avere conseguenze sul ricorso all'accesso spontaneo.

FIGURA 7.1



Costi di percorso nelle aziende partecipanti. Confronto tra screening organizzato, senologia clinica e screening spontaneo (Ispo, Firenze). Nel biennio considerato sono state registrate 83.911 donne rispondenti allo screening organizzato e 31.754 primi accessi alla senologia clinica e allo screening spontaneo.

Lo studio sui costi sociali dello screening mammografico (15) ha analizzato i costi (diretti ed indiretti) che le donne devono sostenere per fare una mammografia di prevenzione sia nel contesto di screening organizzato che in quello ad accesso spontaneo. Tale costo sociale è per lo screening 13 €, spontaneo 102€. Lo studio non è indicizzato nelle banche dati utilizzate per la revisione sistematica dell'ECIBC-GDG.

Tabella 9. Costi sociali per entrambe le tipologie di screening, stratificati per età e per processo (euro per UDP = donna media)

ATTIVITÀ	SCREENING SPONTANEO				SCREENING ORGANIZZATO		
	< 49	50 - 60	> 60	tutte	50 - 60	> 60	tutte
ottenere richiesta del medico	13,79	12,10	9,68	12,90			
prenotare l'appuntamento	6,79	8,45	9,43	7,52			
spostare l'appuntamento	0,36	0,04	0,31	0,27	0,33	0,22	0,27
fare la mammografia	59,46	49,24	41,92	54,86	13,00	12,36	12,62
ritirare la risposta mammografia	22,45	20,28	20,81	21,70	0,03	0,00	0,01
<b>TOTALE</b>	<b>102,85</b>	<b>90,12</b>	<b>82,15</b>	<b>97,24</b>	<b>13,36</b>	<b>12,58</b>	<b>12,90</b>
n	188	78	33	299	127	181	308

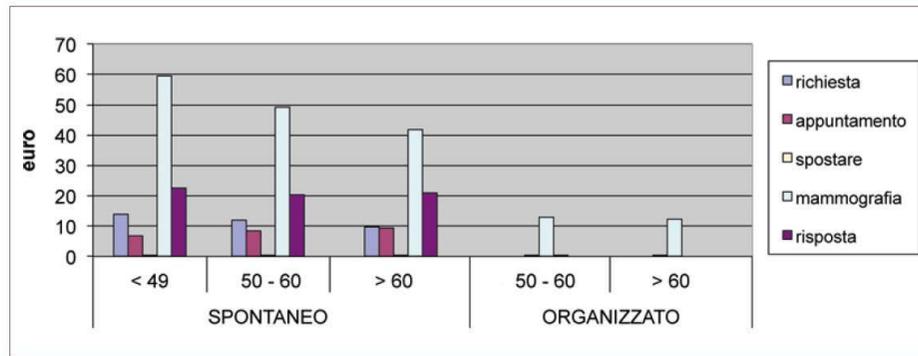


Figura 9. Costo sociale medio per donna. Stratificazioni per età, per processo e per tipologia di screening

## Certainty of evidence of required resources

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	I dati sui costi dei programmi di screening sono ben quantificati in diversi contesti.	

## Cost effectiveness

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

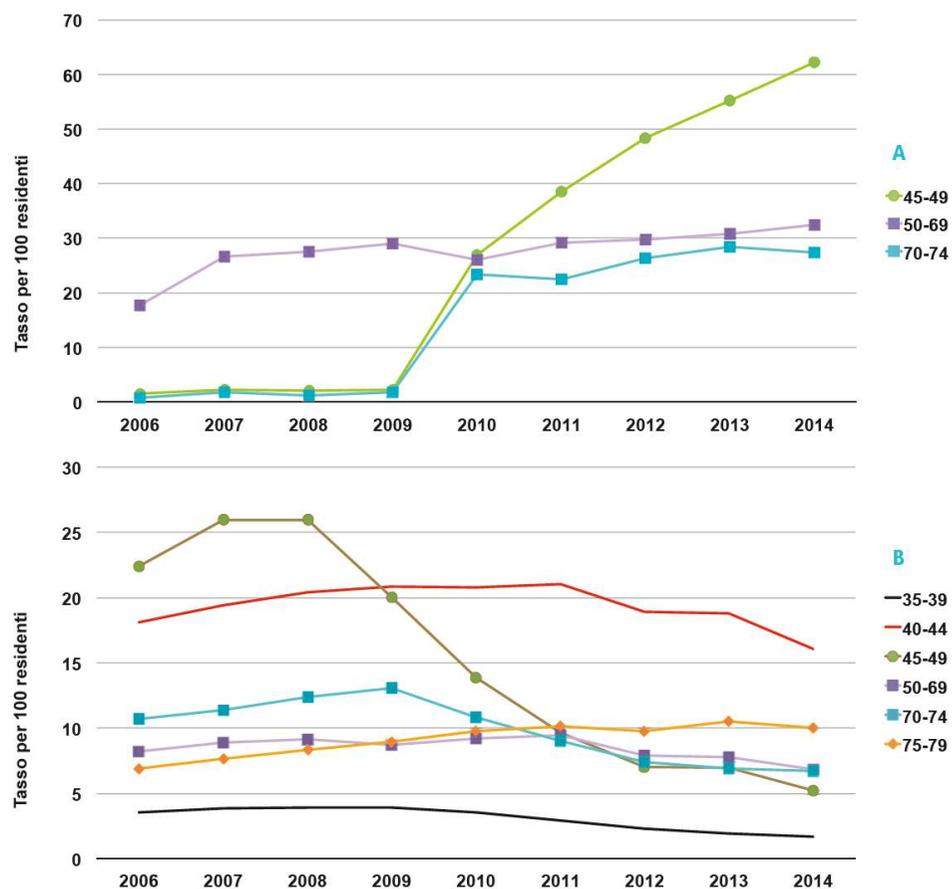
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>● Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	Non abbiamo considerato evidenze locali	

<b>Equity</b> What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolpment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input checked="" type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Due studi italiani riportano una riduzione delle diseguaglianze negli esiti di salute collegati al cancro della mammella in seguito all'attivazione dei programmi di screening (16, 17).</p> <p>Puliti et al (2011) utilizzano un indice di deprivazione per piccole aree e trovano nel periodo pre-screening una sopravvivenza nelle più deprivate del 52% e del 54% nelle meno deprivate; dopo la piena attivazione del programma di screening a Firenze trovano una sopravvivenza dell'87% e dell'86%, rispettivamente. Queste osservazioni sono riferite alla fascia 50-69 anni. Nello studio la sopravvivenza nelle fasce di età inferiore ai 50 anni rimane costante nell'intero periodo.</p> <p>Pacelli et al. (2013) osservano prima dell'attivazione dei programmi in Emilia-Romagna una proporzione di cancro stadio II+ del 51% nelle donne con basso titolo di studio e del 45% in quelle con alto titolo di studio; la sopravvivenza a 5 anni era dell'87% e 91%. Dopo l'attivazione dei programmi la proporzione di cancro stadio II+ diventa del 44% nelle meno istruite e rimane del 44% nelle più istruite; la sopravvivenza passa al 95% e 93%, rispettivamente.</p> <p>I dati PASSI mostrano che la partecipazione ai programmi di screening riduce le diseguaglianze esistenti nell'accesso alla mammografia: nelle donne con basso titolo di studio la copertura dovuta allo screening organizzato è del 53% e quella a screening spontaneo 12%, mentre nelle donne con alto titolo di studio la copertura dovuta allo screening organizzato è del 53% mentre quella dovuta allo screening spontaneo del 27%; per le donne straniere la copertura dovuta allo screening organizzato è 59% e solo il 10% nello spontaneo, mentre nelle donne italiane la copertura da screening organizzato è 55% e quella da screening spontaneo è 19%.</p> <p><b>Data ultima ricerca: dicembre 2020</b></p>	<p>Nello studio sulla popolazione fiorentina il fatto che la sopravvivenza nella fascia inferiore ai 50 anni rimanga costante e non diminuisca potrebbe essere considerato un effetto della mancanza dello screening organizzato per quella fascia nel periodo di studio.</p> <p>La considerazione sulla maggiore equità dello screening organizzato dovrebbe essere presa in considerazione se l'intervallo avesse un peso sulla copertura reale della popolazione.</p>
<b>Acceptability</b> Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolpment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Dall'analisi tematica dei materiali informativi rivolte alle donne afferenti allo screening mammografico milanese (13) è emerso un atteggiamento fortemente favorevole sia allo screening nella fascia 45-49 sia all'intervallo annuale, anche se condizionato da informazioni ottenute da fonti esterne dal programma di screening (es. ginecologo)</p>	
<b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolpment	

- No
- Probably no
- Probably yes
- Yes
- Varies
- Don't know

Nello studio sull'allargamento delle fasce di età e sul governo della pratica mammografica (18) della Regione Emilia Romagna emerge che il volume di screening è più che raddoppiato. Tuttavia, provvedimenti presi contestualmente per il controllo dello spontaneo inappropriato sono riusciti a contenere l'eccesso netto di mammografie con-ogni-indicazione nelle radiologie pubbliche a +40% circa. Lo studio è successivo alla revisione sistematica dell'ECIBC-GDG.

Figura 1. Curva dei tassi percentuali annui di mammografia nella Regione Emilia-Romagna, 2006-2014, per classe d'età e per causa d'accesso: (A) screening organizzato; (B) screening spontaneo; (C) mammografia diagnostica.  
 Figure 1. Curve of annual percent mammography rates in the Emilia-Romagna Region (Northern Italy), by age group and indication: (A) organised screening; (B) spontaneous screening; (C) diagnostic mammography.



L'allargamento dello screening della Regione Emilia Romagna che si caratterizza per una reingegnerizzazione dello spontaneo con un relativo contenimento di esami ad accesso libero è una esperienza italiana originale. Il lavoro sulle performance di processo dell'Emilia Romagna evidenzia che l'intervallo annuale ha aumentato di 2-3 volte i richiami, a seconda che si usi come gruppo di riferimento le donne di 50-54 anni. Questo eccesso ha generato un aumento più largo degli approfondimenti non invasivi con una modesta riduzione del Valore Predittivo Positivo (grazie alla elevata specificità degli approfondimenti). Quando la specificità è alta, meno prevalenza di malattia si traduce in meno biopsie. Complessivamente, l'esperienza dell'Emilia-Romagna disegna degli effetti "a piramide": screenare le 45-49 annualmente crea un grande eccesso di richiami, soprattutto con approfondimenti non-invasivi, ma modesti aumenti delle biopsie inutili. Sia lo studio condotto sulla casistica dell'Emilia Romagna (19) che il Tailored breast cancer screening trial riportano un aumento dei volumi di attività, che si caratterizzano, in entrambe i casi, per un aumento più contenuto degli approfondimenti invasivi rispetto al numero di test di screening e dei richiami. Bisogna comunque ricordare che la diffusione degli screening è molto variabile sul territorio nazionale e dunque verosimilmente anche l'ampliamento dello screening alle fasce 45-49. Un intervallo biennale potrebbe teoricamente favorire l'implementazione nelle Regioni con maggiori difficoltà.

In uno studio condotto sulla casistica di screening della Regione Emilia Romagna (19) si osserva che al primo screening, confrontando la fascia 45-49 vs 50-54, si ha un aumento di richiami dell'11%, mentre il rapporto tra tassi cumulativi agli screening successivi si attesta al 2.1 (2.06-2.13). A fronte di questo "raddoppio", il rapporto tra tassi cumulativi agli screening successivi per approfondimenti invasivi è meno imponente attestandosi all'1.63 (1.58-1.58). Lo studio è uscito dopo la revisione dell'ECIBC-GDG.

Tassi x 1000 donne screenate	Rapporto tra tassi al primo screen		Rapporto tra tassi cumulativi agli screen successivi	
	45-49 vs 50-54	45-49 vs. 55-69	45-49 vs 50-54	45-49 vs. 55-69
di richiamo	1.11 (1.07-1.15)	1.11 (1.07-1.16)	2.10 (2.06-2.13)	2.77 (2.73-2.80)
di approfondimento non invasivo	1.19 (1.14-1.24)	1.24 (1.18-1.31)	2.23 (2.20-2.27)	3.32 (3.28-3.37)
di approfondimento invasivo	0.94 (0.88-1.01)	0.94 (0.86-1.01)	1.63 (1.58-1.68)	1.56 (1.52-1.60)
di biopsia chirurgica	0.68 (0.60-0.76)	0.45 (0.40-0.50)	1.35 (1.28-1.43)	0.88 (0.85-0.92)
di diagnosi (DCIS + invasivo)	0.63 (0.55-0.72)	0.37 (0.32-0.42)	1.30 (1.22-1.38)	0.74 (0.71-0.77)

Nel TBST (Paci et al, 2013), studio di non inferiorità finalizzato a ridurre impatto negativo e costi screening 45-49, l'obiettivo era quello di valutare se l'intervallo biennale per i seni chiari ha conseguenze sul tasso di tumori avanzati e sulla frequenza di ca di intervallo. Il protocollo dello studio prevedeva

- Il primo esame di entrata a 45 anni
- Classificazione della densità tramite BI-RADS
- Seni chiari (BI-RADS 1-2) randomizzati a uno o due anni di intervallo
- Seno densi sempre a intervallo annuale

I risultati dello studio attualmente disponibili permettono di valutare il risparmio di esami e di approfondimenti di un intervallo biennale rispetto all'intervallo annuale. Al momento attuale sono stati resi disponibili i risultati a 5 anni di 3 centri (Firenze, Mirano, Alto Vicentino) su 5 (mancano Forlì e Torino). Dall'analisi di questi dati emerge che un intervallo annuale a un intervallo biennale determina un aumento degli esami mammografici del 59,9%, un aumento dei richiami del 43,5% e un aumento degli approfondimenti invasivi del 29,5%. I dati non sono ancora stati pubblicati e sono stati presentati al panel dai ricercatori.

	Braccio intervallo annuale	Braccio intervallo biennale	Totale
Firenze	1.065	1.048	2.113
Alto Vicentino	269	275	544
Mirano	533	553	1.086
<b>TOTALE Donne</b>	<b>1.867</b>	<b>1.876</b>	<b>3.743</b>
Numero MX	7.433	4.649	12.082
Numero Richiami	676	471	1.147
Numero approfondimenti invasivi	101	78	179

	Firenze	Alto Vicentino	Mirano	Totale
MX (atteso + 60,0%)	+61,7%	+65,2%	+53,3%	+59,9%
Richiami primo livello	+51,3%	+44,3%	+19,6%	+43,5%
Approfondimenti invasivi	+24,6%	-7,1%	+42,9%	+29,5%

## SINTESI DEI GIUDIZI

CRITERI	ORIGINAL	ADOLOPMENT
PROBLEM	Yes	Yes
DESIRABLE EFFECTS	Small	Small
UNDESIRABLE EFFECTS	Moderate	Small
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Very low
VALUES	Possibly important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability
BALANCE OF EFFECTS	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Very low
COST EFFECTIVENESS	Probably favors the comparison	Probably favors the comparison
EQUITY	Varies	Varies
ACCEPTABILITY	Varies	Probably yes
FEASIBILITY	Varies	Varies

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	<b>Conditional recommendation for the intervention</b> ●	Strong recommendation for the intervention ○
-----------------------------------------------------	----------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------

## CONCLUSIONI

Original

### Recommendation

For asymptomatic women aged 45 to 49 with an average risk of breast cancer, the ECIBC's Guidelines Development Group (GDG) suggests against annual mammography screening over triennial mammography screening in the context of an organised screening programme (conditional recommendation, very low certainty of the evidence).

### Justification

The recommendation was agreed by consensus.

The recommendation was conditional due to no net health benefits with annual screening and large costs associated with it.

Adolopment

### Recommendation

Per le donne asintomatiche di età compresa tra 45 e 49 anni, il panel italiano raccomanda un intervallo annuale della mammografia rispetto ad un intervallo triennale, nel contesto di un programma di screening organizzato (raccomandazione debole, bassa certezza dell'evidenza). La raccomandazione si applica alle donne appartenenti alla popolazione generale ad eccezione delle donne con un accertato aumento del rischio eredo-familiare per tumore della mammella ( $RR \geq 2$ ) e per il quale è auspicabile istituire uno specifico percorso di sorveglianza.

### Justification

La raccomandazione adattata italiana ha considerato una maggiore accettabilità dell'intervallo più frequente nella popolazione italiana e un peso minore che viene attribuito ai suoi effetti indesiderati

## Subgroup considerations

None were considered by the GDG.

Adolopment

Per le donne con seno denso vedere le raccomandazioni corrispondenti.

Per questo gruppo di donne si possono prevedere ulteriori approfondimenti in termini di *shared decision making* in caso di rischi aumentati per ereditarietà.

## Implementation considerations

The GDG agreed that the possibility of using other imaging techniques in this subgroup of women may be relevant to consider.

Adolopment

Sono importanti l'efficienza dei modelli organizzativi e l'esistenza di una rete nazionale. Prima di estendere lo screening a questa fascia di età, va considerato lo stato di avanzamento dello screening nelle 50-69enni che non è ottimale e omogeneo in tutte le regioni.

## Monitoring and evaluation

Evaluate existing programmes that already have annual screening in place in order to have data for inter-country comparability.

Adolopment

In Italia esiste già un sistema di monitoraggio che ha fornito i dati di contesto italiano per questa raccomandazione e rendiconta annualmente i dati chiave dei programmi. Il sistema attuale è funzionante ma non adeguatamente supportato. Una prospettiva di sviluppo importante è la costruzione del DWH nazionale screening a record individuale e l'attribuzione ai coordinamenti regionali di funzioni di monitoraggio degli indicatori, in linea con le recenti indicazioni del nuovo Piano Nazionale della Prevenzione. In caso di politiche regionali eterogenee rispetto all'intervallo annuale-biennale, un sistema di questo tipo che includa anche i cancri di intervallo può permettere di valutare le diverse strategie a livello di territorio

## Research priorities

1. The GDG agreed that more research on the effectiveness of the different screening intervals through comparative studies would be helpful due to the small amount of evidence available and the very low certainty of it.
2. More reliable data is necessary, particularly in this age group, as the only data comes from a small trial where the mammograms were taken in 1987
3. More research on the use of other imaging modalities was deemed by the GDG to be useful in this age group.
4. There was discussion in the GDG whether women with dense breasts in this age group should be screened at different intervals.
5. The use of more consistent modelling studies was also highlighted.
6. The GDG felt that increased cost effectiveness data, having more contextualised costs and cost-effectiveness analysis and from other settings would be helpful for future recommendations; this included checking the consistency of cost-effectiveness models with new research from trials on breast cancer screening and natural history of breast cancer disease. Also many countries have cost analysis that are not publicly available, and this should be shared with the scientific community. This priority may apply to all other screening interval recommendations.

Adolopment

Studi di efficacia di protocolli di screening "tailored" su questa fascia di età, con stratificazione per rischio

Applicazione di modelli di simulazione, come ad esempio il MISCAN disponibile nel progetto EU-TOPIA, per supportare le regioni nella scelta dell'intervallo annuale o biennale

## APPENDICE 1 - SUMMARY OF FINDINGS TABLE

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	lo screening mammografico annuale	screening mammografico triennale	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Breast cancer mortality</b>												
1 <sup>1</sup>	studi osservazionali	non importante <sup>a,b</sup>	non importante	serio <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	18/88543 (0.0%)	18/100508 (0.0%)	<b>RR 1.14</b> (0.59 a 2.19)	<b>3 più per 100.000</b> (da 7 meno a 21 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>Breast cancer death averted (modelling studies)</b>												
1 <sup>2,e</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	molto serio <sup>f,g</sup>	non importante	nessuno	0/0	0/0	<b>Ratio A/T: 0.7</b> (0.0 a 0.0)	<b>14 meno per 100.000</b> (da 0 meno a 0 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>QALYs (modelling studies)</b>												
1 <sup>2,e</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	molto serio <sup>f,g</sup>	non importante	nessuno	0/0	0/0	<b>Ratio A/T: 1.22</b> (0.00 a 0.00)	<b>134 più per 100.000</b> (da 0 meno a 0 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>Overdiagnosis (modelling studies)</b>												
1 <sup>2,e</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	molto serio <sup>f,g</sup>	non importante	nessuno	0/0	0/0	<b>Ratio A/T: 1.61</b> (0.00 a 0.00)	<b>54 più per 100.000</b> (da 0 meno a 0 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>False positive results -10 year cumulative probability</b>												
1 <sup>3</sup>	studi osservazionali <sub>h</sub>	serio <sup>i</sup>	non importante	molto serio <sup>c,j</sup>	non importante	nessuno	Annual screening 65% (95%CI 63% to 65%) Triennial screening 29% (95%CI 29% to 30%) Difference: 36,000 more per 100,000.			⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO	
<b>False positive biopsy recommendation -10 year cumulative probability</b>												
1 <sup>3</sup>	studi osservazionali <sub>k</sub>	serio <sup>i</sup>	non importante	molto serio <sup>c,j</sup>	non importante	nessuno	Annual screening 11% (11% to 12%) Triennial screening 4% (4% to 4%) Difference: 7,000 more per 100,000.			⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO	
<b>Stage of breast cancer (IIB-IV) - non riportato</b>												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
<b>Interval cancer</b>												
1 <sup>4</sup>	studi osservazionali	non importante <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>d</sup>	non importante	nessuno	Annual screening 25% (15% to 36%) Triennial screening 35% (22% to 50%) Difference: 10,000 fewer per 100,000 breast cancers			⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO	
<b>Incidence of advanced breast cancer following first round of screening - non riportato</b>												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

## Spiegazioni

- a. The study was carried out in the screening program of Turku-Finland, where since 1987, the women population aged 40–49 years annually (even year-of-birth cohorts) or triennially (odd birth-year cohorts). The analyses were performed according to the intention-to-screen.
- b. Only deaths due to invasive breast cancers up to age 52 years were included. We call this outcome as the incidence-based mortality, also referred to as refined mortality.
- c. Estimations based in studies that included women from 40 to 49 years old.
- d. The confidence interval of the point estimates goes from important benefit to important harms.
- e. 100,000 women screened for calculations.
- f. The comparison for any interval in the models was a no screening scenario. No direct comparisons were reported.
- g. In the publications the age period 45-49 was not included. Results were calculated by subtracting the effects of overlapping age periods.
- h. One modelling study estimated the number of false positive results in annual screening of 9,150 and for triennial of 4,831 per 100,000 screened women from 45 to 59 years old (difference 4,319 more events).
- i. Intervals were classified in base of the month ranges elapsed between two screening mammograms prior to diagnosis. Potential high risk of misclassification.
- j. Results were extracted from groups of women with selected characteristics (e.g. normal weight, fatty or scattered fibroglandular breast density, or white race).
- k. One modelling study estimated the number of benign biopsy results in annual screening of 408 and for triennial of 108 per 100,000 screened women from 45 to 59 years old (difference 300 more events).

## BIBLIOGRAFIA

### Studi inclusi in fase di adolpment:

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*; 2013.
2. Ferlay, J. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [03/12/2018].; 2018.
3. AL, Siu, Force., U.S., Preventive, Services, Task. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*; 2016.
4. Myers, E. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. *JAMA*; 2015.
5. AIOM, AIRTUM, SIAPEC. I numeri del cancro in Italia. 2020.
6. Distante V, Ciatto S, Frigerio A, Naldoni C, Paci E, Ponti A, et al.. Recommendations of a national Italian Consensus Conference on the opportunity of extending screening service by mammography to 40-49 and 70-74 years of age women. *Epidemiol Prev*; 2007.
7. Sardanelli F, Aase HS, Álvarez M, Azavedo E, Baarslag HJ, Balleyguier C et al.. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *Eur Radiol*; 2017.
8. Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R et al.. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA*; 2015.
9. Bucchi L, Ravaioli A, Baldacchini F, Giuliani O, Mancini S, Vattiato R et al.. Incidence of interval breast cancer among women aged 45–49 in an organised mammography screening setting. *J Med Screen*; 2020.
10. Ciatto S, Rosselli Del Turco M. Rates of recall for thorough examination and surgical biopsy following mammographic screening Experience with the screening program in Florence. *La Radiologia medica*; 1991.
11. Paci E, Ciatto S, Buiatti E, Cecchini S, Palli D, Rosselli del Turco M. Early indicators of efficacy of breast cancer screening programmes. Results of the Florence district programme. *Int J Cancer*; 1990.
12. Giordano L, von Karsa L, Tomatis M, Majek O, Wolf CD, Lancucki L, Hofvind S, Nystrom L, Segnan N, Ponti A, Group, the, EUNICE, Working. Mammographic screening programmes in Europe: Organization, coverage and participation. *J Med Screen*; 2012.
13. Roberto A, Colombo C, Candiani G, Satolli R, Giordano L, Jaramillo L, et al.. 'Donna Informata', il primo trial randomizzato, pragmatico, multicentrico, italiano, promosso dal GISMa, che ha misurato l'impatto di uno strumento dinamico, basato sul web, nel favorire la partecipazione informata delle donne allo screening mammografico.. Report GISMa; 2020.
14. Mantellini P, Biagi C, D'Angelo D, Falini P, Lippi G, Martello G., La prevenzione del tumore della mammella. I costi dello screening. Un'analisi in logica activity based.. 2012.
15. Mantellini P, Biagi C, D'Angelo D, Falini P, Lippi G, Martello G. I costi sociali dello screening mammografico Una indagine in ambito di sanità pubblica. 2014.
16. Puliti D, Miccinesi G, Manneschi G, Buzzoni C, Crocetti E, Paci E, et al.. Does an organised screening programme reduce the inequalities in breast cancer survival?. *Annals of Oncology*; 2011.
17. Pacelli B, Carretta E, Spadea T, Caranci N, Di Felice E, Stivanello E, et al.. Does breast cancer screening level health inequalities out? A population-based study in an Italian region. *European Journal of Public Health*; 2013.
18. Sassoli de Bianchi P, Ravaioli A, Ferretti S, Finarelli AC, Giannini A, Naldoni C, et al.. Extension of the target-age range of mammography screening programme and governance of mammography practice in the Emilia-Romagna Region (Northern Italy). *Epidemiol Prev*; 2017.
19. Bucchi L, Ravaioli A, Baldacchini F, Giuliani O, Mancini S, Vattiato R et al.. Annual mammography at age 45–49 years and biennial mammography at age 50–69 years: comparing performance measures in an organised screening setting. *European Radiology*; 2019.

### Studi inclusi nella Summary of Findings:

1. Parvinen I, Chiu S, Pykkänen L, Klemi P, Immonen-Räihä P, Kauhava L, Malila N, Hakama M. Effects of annual vs triennial mammography interval on breast cancer incidence and mortality in ages 40-49 in Finland. *Br J Cancer*; 2011.
2. Vilapriño, E. Cost-effectiveness and harm-benefit analyses of risk-based screening strategies for breast cancer. *PLoS One*; 2014.
3. O'Meara ES, Zhu W, Hubbard RA, Braithwaite D, Kerlikowske K, Dittus KL, Geller B, Wernli KJ, Miglioretti DL. Mammographic screening interval in relation to tumour characteristics and false-positive risk by race/ethnicity and age. *Cancer*; 2013.
4. Klemi, P. Mammography screening interval and the frequency of interval cancers in a population-based screening. *Br J Cancer*; 1997.

## QUESITO 5

### Dovrebbe screening mammografico organizzato vs nessuno screening mammografico essere utilizzato per diagnosi precoce del cancro della mammella nelle donne di età compresa tra 50 e 69 anni?

POPULATION:	Donne di età compresa tra 50 e 69 anni, asintomatiche, non incluse in percorsi specifici per rischio eredo-famigliare
INTERVENTION:	screening mammografico organizzato
COMPARISON:	nessuno screening mammografico
MAIN OUTCOMES:	Mortalità per cancro della mammella (short case accrual); Mortalità per cancro della mammella (case accrual più lungo disponibile); Mortalità per altra causa; Cancro della mammella stadio IIA o superiore; Cancro della mammella stadio III+ or dimensione del tumore $\geq 40$ mm; Tasso di mastectomie; Effettuazione di chemioterapia; Sovradiagnosi (long case accrual); Qualità della vita (derivata dagli effetti psicologici); Effetti avversi dei falsi positivi (distress psicologico); e effetti avversi dipendenti dai falsi positivi (biopsie e chirurgia)
SETTING:	Italia
PERSPECTIVE:	Popolazione (Servizio Sanitario Nazionale)
BACKGROUND:	I programmi di screening organizzati italiani prevedono l'invito attivo per le donne a partire dai 45 o 50 anni di età
CONFLICT OF INTEREST:	<u>Gestione del conflitto di interesse (CoI)</u> : 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 o alla votazione della raccomandazione.

## VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<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	In Italia, il cancro della mammella è la neoplasia più frequentemente diagnosticata nelle donne in tutte le fasce di età e la più frequente causa di morte per tumore. I tumori maligni della mammella mostrano un aumento di incidenza tra il 2008 e il 2016, ma l'incremento è più evidente nella fascia di età sotto i 50 anni (+1.6% medio annuo). Il tasso di mortalità per tumori mammari è in diminuzione di oltre il 6%, nel 2020 rispetto al 2015. Nel 2020 sono attese 55 000 nuove diagnosi e 12 300 decessi (1). Il tasso medio annuale di incidenza 2008-2016 è 147.7 per 100 000 (162.6 nord, 145.2 centro, 123.6 sud); il tasso di mortalità osservato nel 2015 è 31.5 per 100 000 e quello predetto per il 2020 è 29.5 (1).	Dato che l'incidenza italiana è sovrapponibile a quella europea, il panel sottolinea la priorità del problema per la nostra nazione
Desirable Effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small	Studi svolti nel contesto italiano hanno trovato: Mortalità:	Lo studio della coorte delle 400,000 è stato replicato sull'intera regione Friuli Venezia Giulia (Giudici et al.

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Moderate</li> <li>● Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Lo studio IMPATTO, attraverso un'analisi di sopravvivenza in cui si confrontano gli HR fra 5 e 10 anni dalla diagnosi, per ridurre l'influenza del lead time, e confrontando donne invitate e non invitate, stima una riduzione di mortalità del 36%.</p> <p>Un'altra analisi dello studio IMPATTO (Puliti et al. 2008), con un disegno caso controllo, trova una riduzione della mortalità del 25% (OR 0.75; 95% CI: 0.62-0.92) per le donne invitate, indipendentemente dall'adesione; la stima corretta per self-selection bias che confronta le partecipanti con le non partecipanti è di una riduzione del 45% (OR 0.55; 95% CI: 0.36-0.85).</p> <p>Incidenza di cancro avanzati: La prima analisi dello studio IMPATTO mostra una riduzione dell'incidenza di cancro avanzati del 19.4% fra il pre e il post screening (Zorzi et al. 2006).</p> <p>L'analisi di un sottoinsieme di programmi partecipanti allo studio IMPATTO con dati individuali anche per il denominatore, la cosiddetta coorte delle 400,000 (Puliti et al. 2017), mostra una riduzione del 17% dei cancro avanzati nelle donne invitate rispetto alle non invitate. Nel confronto fra le aderenti e le non aderenti, si osserva una riduzione del 39% per i cancro T2 o più grandi (IRR = 0.61; 95% CI: 0.57-0.66), una riduzione del 19% per i cancro con linfonodi positivi (IRR = 0.81; 95% CI: 0.76-0.86) e del 28% per gli stadio II+ (IRR = 0.72; 95% CI: 0.68-0.76).</p>	<p>2020), su oltre 150,000 donne. Nel confronto fra partecipanti e non partecipanti si osserva una riduzione del 36% dell'incidenza di cancro pT2+ (IRR 0.64; 95%CI 0.56-0.72), una riduzione del 13% di cancro pN+ (IRR 0.87; 95%CI 0.78-0.98) e del 22% di cancro stadio II+ (IRR 0.78; 95%CI 0.70-0.87).</p> <p>Il panel nota che negli studi più recenti il braccio di controllo non può essere considerato un braccio del tutto privo dell'intervento di screening, in particolare per gli studi italiani osservazionali. Nonostante la contaminazione del braccio di controllo l'ampiezza dell'effetto viene confermata.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large</li> <li>● Moderate</li> <li>○ Small</li> <li>○ Trivial</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p><b>Sovradiagnosi</b> La coorte delle donne screenate a Firenze analizzata da Puliti et al (2009) ha un follow up sufficiente dopo la fine dell'età di screening da poter stimare la sovradiagnosi senza dover aggiustare per lead time. La stima della sovradiagnosi va dall'1% (IRR 1.01; 95%CI: 0.95-1.07), nell'ipotesi di un trend di aumento di incidenza dell'1.2% come quello osservato nel periodo pre-screening, al 13% (IRR 1.13; 95%CI: 1.07-1.19) nell'ipotesi di incidenza costante.</p> <p>Lo studio IMPATTO (Paci et al. 2006) su 13,519 cancro nel periodo pre-screening e 13,999 nel periodo di screening stima un eccesso di diagnosi (invasivi e in situ) rispetto all'atteso del 36.2%, dopo correzione per lead time, l'eccesso scende a 4.6% (da 2 a 7), 3.2% per i soli invasivi (da 1 a 6)</p> <p>Un'analisi su di un sottoinsieme dei programmi inclusi nello studio IMPATTO (la coorte delle 400,000, Puliti et al. 2016) con possibilità di analisi individuale per tutte le donne screenate e che include programmi più vecchi mostra un eccesso d'incidenza nelle donne aderenti allo screening rispetto alle non aderenti del 10% per invasivi più in situ (IRR = 1.10; IC 95% 1.06-1.14), e del 5% per i soli invasivi (IRR = 1.05; IC 95% CI 1.01-1.09). La stima non è aggiustata per lead time.</p> <p><b>Mastectomie</b> Lo studio IMPATTO (Zorzi et al. 2006) riporta un aumento del tasso di cancro in stadio precoce del 13.7% nell'età di screening (50-69) e un aumento del tasso di chirurgia conservativa del 24.6%. Nello stesso periodo il tasso di cancro avanzati è calato del 19.4%, mentre il tasso di mastectomie è calato del 24.2%. Lo studio riporta una riduzione del tasso di mastectomie maggiore di quanto atteso in base alla riduzione dell'incidenza di stadi avanzati, conseguente all'introduzione dei programmi di screening.</p> <p><b>Falsi positivi</b> I dati più recenti dell'ONS riportano un tasso di falsi positivi del 5.9% per passaggio di screening (6.3% di richiami - 0.44% tasso di identificazione).</p>	<p>Lo studio della coorte delle 400,000 è stato replicato sull'intera regione Friuli Venezia Giulia (Giudici et al. 2020), su oltre 150,000 donne, dove si trova un eccesso del 13% nelle aderenti rispetto alle non aderenti (IRR 1.13; 95%CI 1.05-1.21). Anche qui la stima non è aggiustata per lead time e il programma era attivo da meno anni, dunque l'impatto del round di prevalenza è maggiore.</p> <p>Lo stesso studio mostra una riduzione del tasso di mastectomie del 32% (IRR 0.68; 95%CI 0.60-0.78).</p>

<b>Certainty of evidence</b> What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>○ Low</li> <li>● Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>Le prove locali aggiuntive locali vanno nella direzione di confermare i risultati delle revisioni sistematiche internazionali riguardo la mortalità e la riduzione di cancri avanzati; per la sovradiagnosi le stime provenienti dagli studi locali sono compatibili o sono più basse delle stime minime della revisione sistematica; per le mastectomie lo studio locale è in netto contrasto con l'unico studio incluso nella revisione sistematica e riporta una riduzione; la proporzione di falsi positivi è inferiore alla media dei programmi Europei riportata dallo studio EUNICE pari a 8.5% (2)</p>	<p>I dati di monitoraggio dei programmi di screening organizzato confermano ulteriormente quanto riportato dai trial, contribuendo positivamente al giudizio espresso sulla certezza dell'evidenza</p>
<b>Values</b> Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>● Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> <li>○ No known undesirable outcomes</li> </ul>	<p>Dall'analisi tematica dei materiali informativi rivolte alle donne afferenti allo screening mammografico milanese (12) è emersa una percezione sproporzionata dei rischi con una maggiore apprensione per i falsi negativi rispetto alla sovradiagnosi.</p>	<p>I dati raccolti nel contesto dello studio italiano Donna Informata (Roberto 2020), sia durante il focus group preparatorio sia nel trial stesso, seppure relativi a una popolazione selezionata, riportano informazioni sui valori attribuiti dalle donne agli outcome dello screening. Rispetto al contesto europeo, sembra che in Italia le donne accettino con più tranquillità il richiamo e un eventuale accertamento invasivo.</p>
<b>Balance of effects</b> Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>● Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Non è stata considerata nessuna evidenza aggiuntiva locale o contesto specifica.</p>	

## Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																																																																	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large costs</li> <li>● Moderate costs</li> <li>○ Negligible costs and savings</li> <li>○ Moderate savings</li> <li>○ Large savings</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p data-bbox="528 252 640 274">Adolopment</p> <p data-bbox="528 325 1509 376">Lo studio di Mantellini Lippi (7) quantifica il costo per donna screenata in diversi programmi con differenti modelli organizzativi, il range va da 49 a 76 euro (valuta 2009)</p> <div data-bbox="542 440 1509 1152" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p data-bbox="551 450 672 475"><b>Tabella 7.8</b></p> <table border="1" data-bbox="542 501 1509 1011"> <thead> <tr> <th>Azienda</th> <th>Invito</th> <th>Attività non core</th> <th>I livello</th> <th>II livello</th> <th>Vab</th> <th>Archiviazione</th> <th>Totale</th> <th>Numero medio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Arezzo</td> <td>7,37</td> <td>9,64</td> <td>28,30</td> <td>4,24</td> <td>2,03</td> <td>costo già incluso</td> <td>51,60</td> <td>13.131</td> </tr> <tr> <td>Forlì</td> <td>*1,37</td> <td>0,30</td> <td>28,56</td> <td>13,35</td> <td>nv</td> <td>^5,00</td> <td>48,58</td> <td>7.019</td> </tr> <tr> <td>Ispo, Firenze</td> <td>6,28</td> <td>0,79</td> <td>31,48</td> <td>6,04</td> <td>2,89</td> <td>3,24</td> <td>50,73</td> <td>38.359</td> </tr> <tr> <td>Potenza</td> <td>16,68</td> <td>0,60</td> <td>49,54</td> <td>8,23</td> <td>nv</td> <td>1,42</td> <td>76,47</td> <td>3.477</td> </tr> <tr> <td>Bussolengo</td> <td>9,54</td> <td>0,25</td> <td>40,90</td> <td>7,40</td> <td>incluso nel II livello</td> <td>6,25</td> <td>64,33</td> <td>7.552</td> </tr> <tr> <td>Verona</td> <td>6,72</td> <td>9,77</td> <td>31,89</td> <td>10,54</td> <td>nv</td> <td>6,42</td> <td>65,34</td> <td>14.374</td> </tr> <tr> <td>Media pesata</td> <td>6,84</td> <td>3,62</td> <td>32,40</td> <td>7,36</td> <td></td> <td>4,29</td> <td>55,48</td> <td>83.911</td> </tr> <tr> <td>Deviazione standard</td> <td>5,03</td> <td>4,77</td> <td>8,42</td> <td>3,25</td> <td>0,60</td> <td>2,12</td> <td>10,99</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="551 1015 1509 1098"><i>Matrice A/P per il percorso di screening organizzato. I valori, espressi in euro, si riferiscono al 2009 e sono per Udp= rispondente. I costi sono full cost, per ottenere il costo al Mc2 moltiplicare per 0,8.</i></p> <p data-bbox="551 1114 891 1139"><i>*Solo postalizzazione. ^Con segreteria</i></p> </div>	Azienda	Invito	Attività non core	I livello	II livello	Vab	Archiviazione	Totale	Numero medio	Arezzo	7,37	9,64	28,30	4,24	2,03	costo già incluso	51,60	13.131	Forlì	*1,37	0,30	28,56	13,35	nv	^5,00	48,58	7.019	Ispo, Firenze	6,28	0,79	31,48	6,04	2,89	3,24	50,73	38.359	Potenza	16,68	0,60	49,54	8,23	nv	1,42	76,47	3.477	Bussolengo	9,54	0,25	40,90	7,40	incluso nel II livello	6,25	64,33	7.552	Verona	6,72	9,77	31,89	10,54	nv	6,42	65,34	14.374	Media pesata	6,84	3,62	32,40	7,36		4,29	55,48	83.911	Deviazione standard	5,03	4,77	8,42	3,25	0,60	2,12	10,99		<p data-bbox="1550 300 2042 427">Bisogna tenere in considerazione il fatto che nel contesto italiano l'alternativa (comparatore) verosimilmente non è assenza di screening ma screening spontaneo, caratterizzato da un proprio consumo di risorse</p>
Azienda	Invito	Attività non core	I livello	II livello	Vab	Archiviazione	Totale	Numero medio																																																																											
Arezzo	7,37	9,64	28,30	4,24	2,03	costo già incluso	51,60	13.131																																																																											
Forlì	*1,37	0,30	28,56	13,35	nv	^5,00	48,58	7.019																																																																											
Ispo, Firenze	6,28	0,79	31,48	6,04	2,89	3,24	50,73	38.359																																																																											
Potenza	16,68	0,60	49,54	8,23	nv	1,42	76,47	3.477																																																																											
Bussolengo	9,54	0,25	40,90	7,40	incluso nel II livello	6,25	64,33	7.552																																																																											
Verona	6,72	9,77	31,89	10,54	nv	6,42	65,34	14.374																																																																											
Media pesata	6,84	3,62	32,40	7,36		4,29	55,48	83.911																																																																											
Deviazione standard	5,03	4,77	8,42	3,25	0,60	2,12	10,99																																																																												

## Certainty of evidence of required resources

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Very low</li> <li><input type="radio"/> Low</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> High</li> <li><input type="radio"/> No included studies</li> </ul>	I dati sui costi dei programmi di screening sono ben quantificati in diversi contesti.	

## Cost effectiveness

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> No included studies</li> </ul>	Uno studio Italiano pubblicato nel 1997 (9), utilizzando un modello MISCAN, stima per un programma con mammografia biennale dal 50 a 69 anni una riduzione di 1,650 decessi e 14500 anni di vita guadagnati all'anno. I costi netti sono stimati fra i 2,893 e i 3,212 miliardi di lire, con un costo per vita salvata fra i 59.8 e i 66.4 milioni di lire per anno di vita fra i 6.6 e i 7.3 milioni. Applicando un tasso di sconto del 5% il costo per anno di vita guadagnato sarebbe fra i 10.7 e gli 11.5 milioni di lire.	Il panel segnala delle modifiche importanti nel contesto rispetto all'anno di conduzione dello studio italiano (che risulta molto datato) in particolare rispetto ai costi delle tecniche diagnostiche e delle terapie associate alla diagnosi di cancro della mammella, il contesto socioeconomico generale, il valore economico attribuito all'anno di vita guadagnato. Il panel segnala anche uno studio disegnato con lo stato dell'arte attuale includerebbe anche altri elementi utili per il decision making.

## Equity

What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input type="radio"/> Probably increased</li> <li><input checked="" type="radio"/> Increased</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	Due studi italiani riportano una riduzione delle disuguaglianze negli esiti di salute collegati al cancro della mammella in seguito all'attivazione dei programmi di screening (10,11) Puliti et al (2012) utilizzano un indice di deprivazione per piccole aree e trovano nel periodo pre-screening una sopravvivenza nelle più deprivate del 52% e del 54% nelle meno deprivate; dopo la piena attivazione del programma di screening a Firenze trovano una sopravvivenza dell'87% e dell'86%, rispettivamente. Pacelli et al. (2017) osservano prima dell'attivazione dei programmi in Emilia-Romagna una proporzione di cancro stadio II+ del 51% nelle donne con basso titolo di studio e del 45% in quelle con alto titolo di studio; la sopravvivenza a 5 anni era dell'87% e 91%. Dopo l'attivazione dei programmi la proporzione di cancro stadio II+ diventa del 44% nelle meno istruite e rimane del 44% nelle più istruite; la sopravvivenza passa al 95% e 93%, rispettivamente.	Alcuni studi, utilizzando i dati dello studio PASSI (Carrozzi et al 2015) e della multiscopo ISTAT (Petrelli et al 2018), hanno mostrato una riduzione delle disuguaglianze nell'accesso allo screening mammografico dove i programmi di screening hanno una maggiore estensione o partecipazione.

I dati PASSI mostrano che la partecipazione ai programmi di screening riduce le disuguaglianze esistenti nell'accesso alla mammografia: nelle donne con basso titolo di studio la copertura dovuta allo screening organizzato è del 53% e quella a screening spontaneo 12%, mentre nelle donne con alto titolo di studio la copertura dovuta allo screening organizzato è del 53% mentre quella dovuta allo screening spontaneo del 27%; per le donne straniere la copertura dovuta allo screening organizzato è 59% e solo il 10% nello spontaneo, mentre nelle donne italiane la copertura da screening organizzato è 55% e quella da screening spontaneo è 19%.

## Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

### GIUDIZI

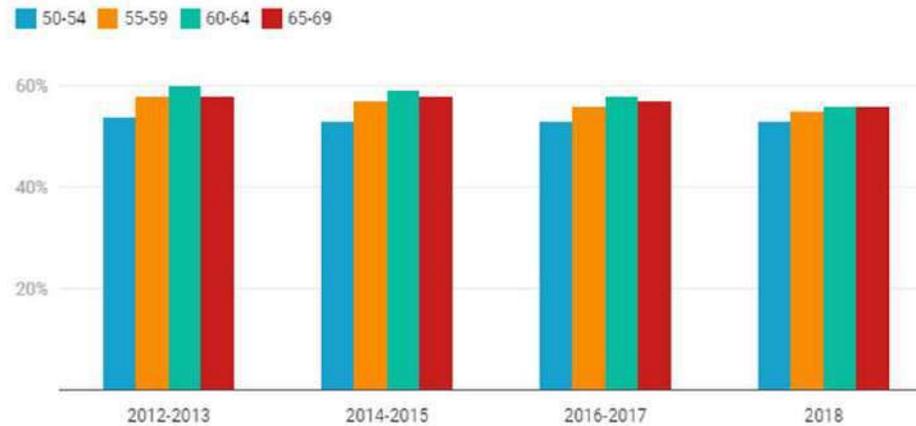
### RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

### CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Adolopment

- No
- Probably no
- Probably yes
- Yes
- Varies
- Don't know

**Figura 1**  
Adesione all'invito per classi di età, 2012-2018

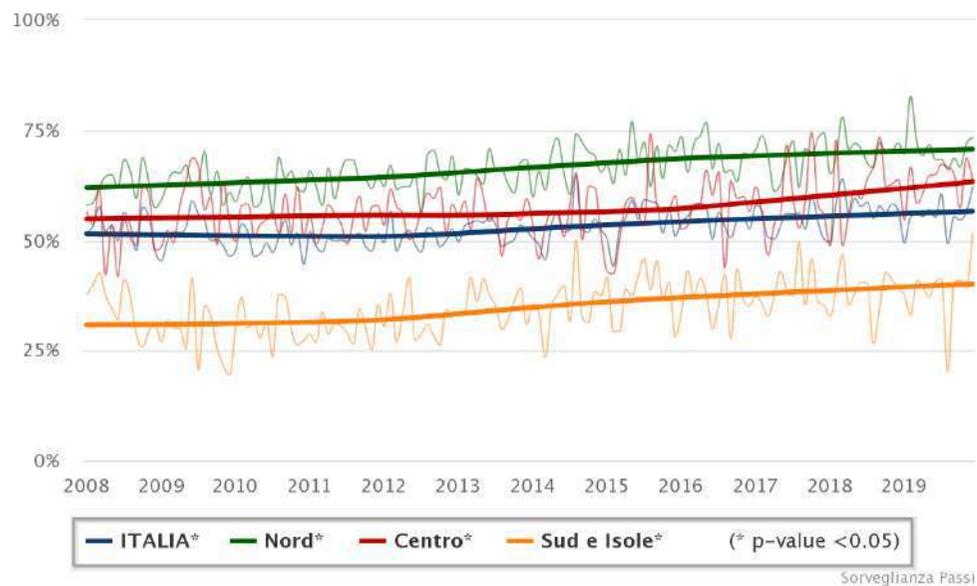


Dati Osservatorio Nazionale Screening

Si riportano i dati di adesione dell'ONS e i dati di copertura per screening organizzato e spontaneo da PASSI. I dati raccolti nel contesto dello studio italiano Donna Informata (Roberto 2020), sia durante il focus group preparatorio sia nel trial stesso, seppure relativi a una popolazione selezionata, suggeriscono una diffusa attitudine di fiducia nei confronti dei benefici dello screening, ma anche poca conoscenza dell'effettiva dimensione degli effetti positivi e negativi dello screening

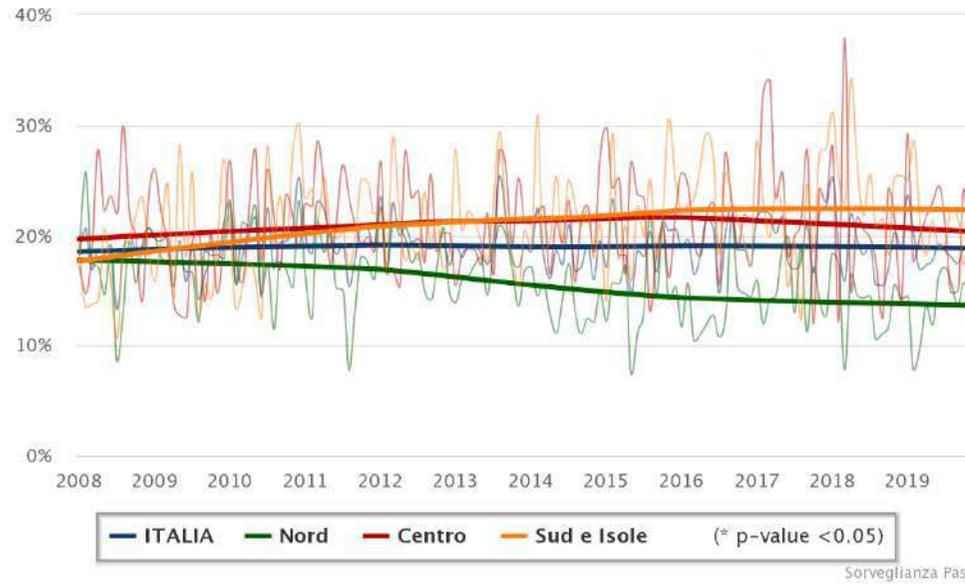
### Serie storica Copertura screening mammografico organizzato per area geografica

Passi 2008-2019



**Serie storica Copertura screening mammografico spontaneo per area geografica**

Passi 2008-2019



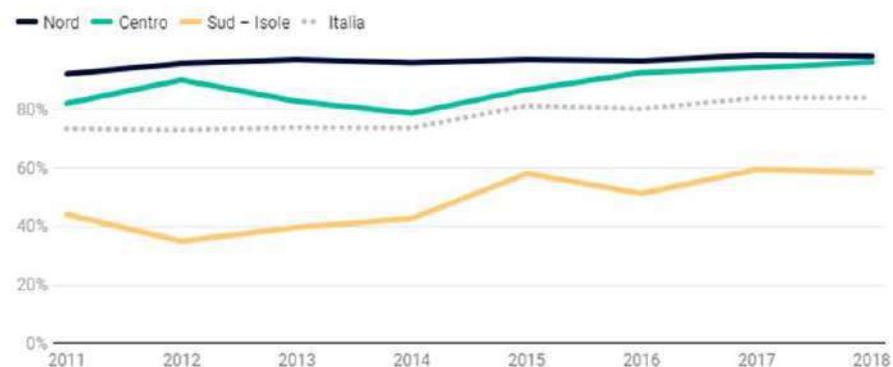
Sorveglianza Passi

**Feasibility**

Is the intervention feasible to implement?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>		<p>Si riportano i dati dell'estensione inviti dei programmi italiani per macroarea. Si osservano anche ad oggi differenze geografiche ma un andamento in incremento negli anni, in particolare nel Centro Sud. Il panel sottolinea che, a prescindere dal livello di applicazione testimoniato dall'andamento geografico e nel tempo, in Italia lo screening è definito come Livello Essenziale di Assistenza.</p>

**Figura 1**  
 Estensione effettiva dello screening mammografico per area geografica (% di donne di età 50-69 che ricevono la lettera di invito alla popolazione target dell'anno dal 2008 al 2018)



Dati Osservatorio Nazionale Screening

## SINTESI DEI GIUDIZI

CRITERI	ORIGINAL	ADOLOPMENT
PROBLEM	Yes	Yes
DESIRABLE EFFECTS	Large	Large
UNDESIRABLE EFFECTS	Moderate	Moderate
CERTAINTY OF EVIDENCE	Moderate	Moderate
VALUES	Possibly important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability
BALANCE OF EFFECTS	Favors the intervention	Favors the intervention

CRITERI	ORIGINAL	ADOLOPMENT
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	Increased
ACCEPTABILITY	Yes	Yes
FEASIBILITY	Probably yes	Yes

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Original				
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 type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input checked="" type="radio"/>
Adolopment				
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 type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input checked="" type="radio"/>

## CONCLUSIONI

Original	
<b>Recommendation</b>	

For asymptomatic women aged 50 to 69 with an average risk of breast cancer, the ECIBC's Guidelines Development Group (GDG) recommends mammography screening over no mammography screening, in the context of an organised screening programme (strong recommendation, moderate certainty of the evidence).

Justification
<b>Overall justification</b>

The strong recommendation (rather than conditional) in favour of mammography screening over no mammography screening, in the context of an organised screening programme, was a result of a balance of the health effects that favours the intervention, in the context of moderate certainty in the evidence about these effects, and the cost-effectiveness of screening probably favouring the intervention. As agreement within the GDG for the strength of this recommendation could not be reached, voting among the members without Col resulted in the following: 15 members voted in favour of 'strong recommendation' two members voted in favour of 'conditional recommendation', and 1 member abstained.

#### Detailed justification

##### *Desirable Effects*

Mammography screening, compared to no screening, reduced the risk of breast cancer mortality using short case accrual (high quality evidence). The absolute effect of mammography screening (with a mean follow-up of 18 years) varied depending on the baseline risk considered. The GDG examined three different breast cancer baseline risks: - For 2.1% , the absolute effect of screening was 462 fewer breast cancer deaths per 100 000 (with a range from 168 to 714). - For 1%, the absolute effect of screening was 220 fewer breast cancer deaths per 100 000 (with a range from 80 to 340); - For 0.6%, the absolute effect of screening was 132 fewer breast cancer deaths per 100 000 (with a range from 48 to 204); Other methods for calculating breast cancer mortality may be used (more information can be found in the annex with the evidence profile). Mammography screening also reduced breast cancer mortality using longest case accrual available (167 fewer breast cancer deaths per 100 000 women over 17.3 years) (high quality evidence).

##### *Undesirable Effects*

Women aged 40 to 74 randomised to 'invitation to screening' were more likely to undergo mastectomy (180 more mastectomies per 100 000 women) (low quality evidence). Overdiagnosis is estimated to be 10.1% (moderate quality evidence) from a population perspective and 17.3% from the perspective of a woman invited to screening (moderate quality evidence). Women who had further testing following their routine mammogram experienced significant short-term anxiety. Estimated cumulative risk of a false-positive screening result in women aged 50 to 69 undergoing 10 biennial screening tests was 19.7%, with 2.2% of women having a needle biopsy after an initial screening mammogram. False-positive mammograms are also associated with greater anxiety and distress about breast cancer as well as negative psychological consequences that may last up to three years (low quality evidence).

##### *Cost effectiveness*

Cost-effectiveness probably favours the intervention in different countries or settings but varies across them. Differences in the cost-effectiveness results could be explained by the differences in setting, outcomes and type of technology used.

Adolpment

## Recommendation

Per le donne asintomatiche di età compresa tra 50 e 69 anni il panel italiano raccomanda la mammografia di screening vs. no mammografia di screening, nel contesto di un programma di screening organizzato (raccomandazione forte, moderata certezza dell'evidenza). La raccomandazione si applica alle donne appartenenti alla popolazione generale ad eccezione delle donne con accertato aumento del rischio eredo-familiare per tumore della mammella ( $RR \geq 2$ ) e per il quale è auspicabile istituire uno specifico percorso di sorveglianza.

## Justification

La raccomandazione forte in favore dello screening rispetto a non screenare, in un contesto di screening organizzato è il risultato di un bilancio positivo fra gli effetti sulla salute che portano a favorire la scelta dell'intervento, sulla base di una moderata certezza delle evidenze e un rapporto di costo efficacia che probabilmente è a favore dello screening. Nella decisione del panel è stata data particolare importanza all'entità degli effetti desiderati, al buon profilo di costo-efficacia e all'impatto positivo sulla riduzione delle disuguaglianze.

## Subgroup considerations

Original

This recommendation does not apply to high-risk women (see recommendations for women with high breast density).

Adolpment

Non si applica a donne ad alto rischio eredo-familiare.

Per le donne con seno denso vedere le raccomandazioni corrispondenti.

## Implementation considerations

Original

Despite being a strong recommendation, women should be provided with the information regarding benefits and harms of screening

Adolopment

Nonostante la raccomandazione a favore dello screening sia forte, alle donne devono essere trasmesse le informazioni circa i benefici e i rischi dello screening.

In Italia lo screening mammografico è un Livello Essenziale di Assistenza, per cui si richiede un maggiore sforzo per l'implementazione da parte degli enti sanitari locali. Esiste variabilità geografica ma non esistono zone in cui nessuna ASL o realtà non sia riuscita ad implementare il programma o ad ottenere una adesione accettabile.

## Monitoring and evaluation

Original

Future monitoring and evaluation of screening services should consider risks and benefits in the context of evolving treatment and management protocols. Monitoring and evaluation criteria are being developed within the ECIBC initiative.

Adolopment

In Italia esiste già un sistema di monitoraggio che ha fornito i dati di contesto italiano per questa raccomandazione e rendiconta annualmente i dati chiave dei programmi. Il sistema attuale è funzionante ma non adeguatamente supportato. Una prospettiva di sviluppo importante è la costruzione del DWH nazionale screening a record individuale e l'attribuzione ai coordinamenti regionali di funzioni di monitoraggio degli indicatori, in linea con le recenti indicazioni del nuovo Piano Nazionale della Prevenzione

## Research priorities

Original

1. Further research on age-specific effects related to benefits and harms is needed.
2. Better information/evidence about overdiagnosis is needed.
3. A better understanding of the natural history of breast cancer.
4. Stratification possibilities.
5. Use of monitoring data to assess effectiveness (see monitoring).
6. Role of breast density in stratification.

Adolopment

1. Ricerca ulteriore sugli effetti età-specifici relativi ai benefici e ai danni
2. Sono necessarie più informazioni ed evidenze sulla sovradiagnosi e maggiore comprensione della storia naturale del cancro della mammella
3. Possibilità di stratificazione e il ruolo della densità nella stratificazione
4. Utilizzo di dati individuali del monitoraggio per la valutazione dell'efficacia
5. Studi di costo-efficacia condotti nel contesto attuale
6. Ricerca qualitativa specifica per l'acquisizione di dati su accettabilità e valori

## APPENDICE 1 - SUMMARY OF FINDINGS TABLE

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	screening mammografico organizzato	nessuno screening mammografico	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Breast cancer mortality (short case accrual) (follow up: medio 17.6 anni)</b>												
6 <sup>1,2,3,4,5,6,a</sup>	studi randomizzati	non importante <sup>b</sup>	non importante	non importante <sup>c,d</sup>	non importante	nessuno	616/134866 (0.5%)	0.6% <sup>e</sup>	RR 0.77 (0.66 a 0.90)	138 meno per 100.000 (da 204 meno a 60 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
								1.0%		230 meno per 100.000 (da 340 meno a 100 meno)		
								2.1%		483 meno per 100.000 (da 714 meno a 210 meno)		
<b>Breast cancer mortality (longest case accrual) (follow up: medio 15.5 anni)</b>												
6 <sup>3,5,6,7,8,a</sup>	studi randomizzati	non importante <sup>b</sup>	non importante	non importante <sup>c,d</sup>	non importante	nessuno	740/134866 (0.5%)	0.8% <sup>f</sup>	RR 0.77 (0.67 a 0.88)	175 meno per 100.000 (da 251 meno a 91 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
<b>Breast cancer stage IIA or higher<sup>g</sup></b>												
4 <sup>1,6,7,8,9,10,a</sup>	studi randomizzati	serio <sup>h</sup>	serio <sup>i</sup>	serio <sup>c</sup>	serio <sup>j</sup>	nessuno	652/143016 (0.5%)	0.7% <sup>f</sup>	RR 0.80 (0.64 a 1.00)	140 meno per 100.000 (da 252 meno a 0 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
<b>Breast cancer stage III+ or tumour size ≥40 mm<sup>g</sup></b>												
3 <sup>6,8,9,10,a</sup>	studi randomizzati	serio <sup>h</sup>	non importante	serio <sup>c</sup>	non importante	nessuno	99/93452 (0.1%)	0.2% <sup>f</sup>	RR 0.62 (0.48 a 0.80)	65 meno per 100.000 (da 88 meno a 34 meno)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
<b>Other cause mortality (follow up: medio 9.6 anni)</b>												
3 <sup>9,11,a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	serio <sup>c</sup>	serio <sup>j</sup>	nessuno	4479/66432 (6.7%)	6.6% <sup>f</sup>	RR 0.99 (0.95 a 1.04)	66 meno per 100.000 (da 330 meno a 264 più)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
<b>Overdiagnosis (population perspective)</b>												
2 <sup>9,12,a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	serio <sup>c</sup>	non importante	nessuno	10.1% (95% CI 8.6%-11.6%) <sup>k</sup>				⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
<b>Overdiagnosis (patient perspective)</b>												
2 <sup>9,12,a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	serio <sup>c</sup>	non importante	nessuno	17.3% (95%CI 14.7%-20.0%) <sup>l</sup>				⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	screening mammografico organizzato	nessuno screening mammografico	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Rate of mastectomies<sup>a</sup></b>												
5 <sup>3,13,14,15,16,a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	molto serio <sup>c,m</sup>	non importante	nessuno	1542/144920 (1.1%)	0.9% <sup>f</sup>	<b>RR 1.20</b> (1.11 a 1.30) <sup>n</sup>	<b>180 più per 100.000</b> (da 99 più a 270 più)	 BASSA	IMPORTANTE
<b>Provision of chemotherapy<sup>a</sup></b>												
2 <sup>3,15,16,a</sup>	studi randomizzati	non importante	serio <sup>o</sup>	molto serio <sup>c,p</sup>	serio <sup>i</sup>	nessuno	252/59677 (0.4%)	0.4% <sup>f</sup>	<b>RR 0.86</b> (0.52 a 1.41) <sup>n</sup>	<b>56 meno per 100.000</b> (da 192 meno a 164 più)	 MOLTO BASSA	IMPORTANTE
<b>Quality of life (inferred from psychological effects)<sup>a</sup></b>												
54 <sup>17</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante <sup>q</sup>	non importante	non importante	nessuno	One systematic review with 54 studies included -no meta-analysis - (Brett 2005). Mammographic screening does not appear to create anxiety in women who are given a clear result after a mammogram and subsequently placed on routine recall. Mixed results about anxiety in women recalled for further testing: several studies reported transient or long term (from 6 months to 1 year after recall) anxiety, while other studies reported no differences in anxiety levels. The nature and extent of further testing seem to determine the extent of anxiety.			 BASSA	IMPORTANTE	
<b>False-positive related adverse effects (psychological distress)<sup>a</sup></b>												
24 <sup>18,19</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	Two systematic reviews. One review included 17 studies and found that women who received a false-positive mammogram result had greater distress, fear, anxiety, and worry about breast cancer (Saltz 2010). The second review included 7 studies, the psychological distress using diseases-specific measurements, in women (age not specified) with a false-positive mammogram at 35 months after the last assessment was ; for women that needed further mammography RR=1.28 (95%CI 0.82-2.00); for women placed in early recall the RR=1.82 (95%CI 1.22-2.72); for women that needed a fine needle puncture aspiration RR=1.80 (95%CI 1.17-2.77); for women that needed a biopsy RR=2.07 (95%CI 1.22-3.52); no differences in generic measures of general anxiety and depression were observed at 6 weeks after assessment and 3 months after screening Bond (2013).			 BASSA	IMPORTANTE	
<b>False-positive related adverse effects (biopsies and surgeries)<sup>a</sup></b>												
4 <sup>20</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	Results from literature review (4 studies, 390 000 women aged 50 to 69) showed an overall false-positive screening result of 19.7% in women undergoing 10 biennial screening tests (pooled risk estimate based on 3 studies; range 8 - 21%). This was related to a 2.9% pooled cumulative risk of an invasive procedure with benign outcome (range 1.8% to 6.3%; based on 2 studies) and 0.9% risk of undergoing surgical intervention with benign outcome (based on 1 study) (Hofvind 2012). Cross-sectional data from the EUNICE Project (women aged 50 to 69): 17 countries, 20 screening programmes, 1.7 million initial screens, 5.9 million subsequent screens; showed that 2.2% and 1.1% of all screening examinations resulted in needle biopsy among women without breast cancer (initial and subsequent screens, respectively). In addition, 0.19% and 0.07% of all screening examinations resulted in surgical interventions among women without breast cancer (initial and subsequent screens, respectively).			 BASSA	IMPORTANTE	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

## Spiegazioni

- a. The reference listed in the evidence profiles correspond to the specific publications used to extract crude data for estimating the outcomes' effect sizes. Additional reference describing the characteristics of the included studies can be found in the document's main text of this systematic review.
- b. Some studies used methods that would not be accepted for random allocation today. One study had non-blinded assessment of 'cause of death'. The GDG felt that the CNBSS-2 possibly had issues with achieving prognostic balance. The GDG felt that lack of allocation concealment in this set of studies did not lead to high risk of bias. Given that lack of single trials driving the overall results and similarity in effect sizes (the test for subgroup differences - low vs high risk of bias trials - was non-significant) and overlapping confidence intervals (CIs), the risk of bias was rated as 'not serious'.
- c. Trials were conducted more than 20 years ago. Currently, women have higher adherence to breast cancer screening while quality control of screening and breast cancer care have improved.
- d. Despite concerns about indirectness from the trials, including the fact that the population age range of 40 to 74 is broader than the age range in this question, after considering evidence from contemporary non-randomised studies (Broeders 2012) the GDG decided not to downgrade the quality of evidence for indirectness.
- e. The GDG felt that baseline risks higher than 0.6% should be considered to evaluate absolute effects (Breast Cancer Screening, IARC Handbook of Cancer Prevention Volume 15)
- f. Median or mean of the control group of the included studies unless otherwise specified.
- g. Importance of the outcome was lowered from 'critical' to 'important' because the members felt this outcome influenced neither the direction nor the strength of the recommendation.
- h. Non-blinded assessment of breast cancer stage is a serious concern. GDG members decided to downgrade to 'serious' for risk of bias.
- i. Unexplained inconsistency with statistical heterogeneity ( $I^2 = 70\%$ ,  $P = 0.02$ ). While one study shows clear benefit, in three studies the 95%CI does not exclude important benefit or harm.
- j. 95%CI probably crosses the clinical decision threshold (as the CI is wide, a different clinical decision regarding the intervention may be taken depending on whether the lower or the higher limit is considered).
- k. Estimate from a meta-analysis of 2 trials (CNBSS-2 and Malmo I) in which women in the control group were not offered mammography screening at the end of the trial. Excess cancers as a proportion of cancers diagnosed over whole follow-up period in women invited for screening (population perspective).
- l. Estimate from a meta-analysis of 2 trials (CNBSS-2 and Malmo I) in which women in the control group were not offered mammography screening at the end of the trial. Excess cancers as a proportion of cancers diagnosed during screening period in women invited for screening (woman perspective).
- m. Observational studies do not confirm these results, instead they provide opposite results.
- n. Due to lead time, there may be greater numbers of cancers to be treated in the screened group, during the period of observation, which may lead to an increased rate of chemotherapy and mastectomies in the screened group
- o. Unexplained inconsistency with statistical heterogeneity ( $I^2 = 71\%$ ,  $P = 0.06$ ).
- p. Chemotherapy protocols and indications have significantly changed (e.g. node status was not determined in earlier studies).
- q. Unexplained inconsistency for variability in anxiety in the group of women recalled for further testing.

## BIBLIOGRAFIA

### Studi inclusi in fase di adolpment:

1. AIOM, AIRTUM, SIAPEC. I numeri del cancro in Italia. 2020.
2. Hofvind S1, Ponti A, Patnick J, Ascunce N, Njor S, Broeders M, et al. False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service screening programmes. J Med Screen. ; 2012.
3. Distante V, Ciatto S, Frigerio A, Naldoni C, Paci E, Ponti A, et al.. Recommendations of a national Italian Consensus Conference on the opportunity of extending screening service by mammography to 40-49 and 70-74 years of age women. Epidemiol Prev; 2007.
4. Sardanelli F, Aase HS, Álvarez M, Azavedo E, Baarslag HJ, Balleyguier C et al.. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. Eur Radiol; 2017.
5. Paci E, Ciatto S, Buiatti E, Cecchini S, Palli D, Rosselli del Turco M. Early indicators of efficacy of breast cancer screening programmes. Results of the Florence district programme. Int J Cancer; 1990.
6. Roberto A, Colombo C, Candiani G, Satolli R, Giordano L, Jaramillo L, et al.. 'Donna Informata', il primo trial randomizzato, pragmatico, multicentrico, italiano, promosso dal GISMa, che ha misurato l'impatto di uno strumento dinamico, basato sul web, nel favorire la partecipazione informata delle donne allo screening mammografico.. Report GISMa; 2020.
7. Mantellini P, Biagi C, D'Angelo D, Falini P, Lippi G, Martello G., La prevenzione del tumore della mammella. I costi dello screening. Un'analisi in logica activity based.. 2012.
8. Mantellini P, Biagi C, D'Angelo D, Falini P, Lippi G, Martello G. I costi sociali dello screening mammografico Una indagine in ambito di sanità pubblica. 2014.
9. Vanara F, Zappa M, Rosselli del Turco M, Segnan M, Paci E, Ponti A. Cost-benefit analysis of a mammography screening program extended to all the national territory. Epidemiol Prev; 1997.
10. Puliti D, Miccinesi G, Manneschi G, Buzzoni C, Crocetti E, Paci E, et al.. Does an organised screening programme reduce the inequalities in breast cancer survival?. Annals of Oncology; 2011.
11. Pacelli B, Carretta E, Spadea T, Caranci N, Di Felice E, Stivanello E, et al.. Does breast cancer screening level health inequalities out? A population-based study in an Italian region. European Journal of Public Health; 2013.
12. De Nard F, Deandrea S, Bastiampillai AJ, Cavazzana L, Carnevali D, Principi N, et al.. Women's perception, preconceptions and information preferences for the limitations of breast cancer screening and overdiagnosis: a think-aloud study on the new information materials of the Agency for Health Protection of the Metropolitan City of Milan. Front. Commun; 2021

## Studi inclusi nella Summary of Findings:

1. Bjurstam NG, Björneld LM, Duffy SW. Updated results of the Gothenburg Trial of Mammographic Screening. *Cancer*; 2016.
2. S, Shapiro. Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial. *Health Insurance Plan.. J Natl Cancer Inst Monogr*; 1997.
3. Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE.. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials.. *Lancet.*; 2002.
4. Tabar L, Duffy SW, Yen MF, Warwick J, Vitak B, Chen HH, Smith RA.. All-cause mortality among breast cancer patients in a screening trial: support for breast cancer mortality as an end point.. *J Med Screen*; 2002.
5. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C.. Canadian National Breast Screening Study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years.. *CMAJ.*; 1992.
6. Habbema JD, van Oortmarssen GJ, van Putten DJ, Lubbe JT, van der Maas PJ.. Age-specific reduction in breast cancer mortality by screening: an analysis of the results of the Health Insurance Plan of Greater New York study.. *J Natl Cancer Inst.*; 1986.
7. Bjurstam N1, Björneld L, Warwick J, Sala E, Duffy SW, Nyström L, et al. The Gothenburg Breast Screening Trial.. *Cancer*; 2003.
8. Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Smart CR, Gad A et al.. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial.. *Cancer.*; 1995.
9. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C.. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years.. *J Natl Cancer Inst.*; 2000.
10. Chu KC, Smart CR, Tarone RE.. Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the Health Insurance Plan clinical trial.. *J Natl Cancer Inst*; 1988.
11. Tabar L, Fagerberg G, Duffy SW, and N E Day. The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit.. *J Epidemiol Community Health*; 1989 .
12. Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, Manjer J, Garne JP. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ*; 2006.
13. J, Frisell. Mammographic screening for breast cancer [thesis]. Stockholm: Södersjukhuset; 1989.
14. AB, Miller. The costs and benefits of breast cancer screening.. *Am J Prev Med*; 1993.
15. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial.. 1988; 1988.
16. Tabar L, Chen HH, Duffy SW, Krusemo UB.. Primary and adjuvant therapy, prognostic factors and survival in 1053 breast cancers diagnosed in a trial of mammography screening.. *Jpn J Clin Oncol.* ; 1999.
17. Brett J, Bankhead C, Henderson B, Watson E, Austoker J.. The psychological impact of mammographic screening. A systematic review.. *Psychooncology*; 2005.
18. Bond M, Pavey T, Welch K, Cooper C, Garside R, Dean S, et al.. Systematic review of the psychological consequences of false-positive screening mammograms.. *Health Technol Assess*; 2013.
19. Salz T, Richman AR, Brewer NT. Meta-analyses of the effect of false-positive mammograms on generic and specific psychosocial outcomes.. *Psychooncology*; 2010.
20. Hofvind S1, Ponti A, Patnick J, Asuncion N, Njor S, Broeders M, et al. False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service screening programmes.. *J Med Screen.* ; 2012.

## QUESITO 6

**Dovrebbe lo screening mammografico annuale vs screening mammografico triennale essere utilizzato per la diagnosi precoce del cancro della mammella nelle donne di età compresa tra 50 e 69 anni?**

<b>POPULATION:</b>	Donne di età compresa tra 50 e 69 anni, asintomatiche, non incluse in percorsi specifici per rischio eredo-famigliare
<b>INTERVENTION:</b>	lo screening mammografico annuale
<b>COMPARISON:</b>	screening mammografico triennale
<b>MAIN OUTCOMES:</b>	Mortalità per cancro della mammella; stadio del cancro della mammella (IIB, IV), QALYs, mortalità per tutte le cause, risultati falsi positivi, invio a biopsia, sovradiagnosi, morte o cancro radioindotti
<b>SETTING:</b>	Italia
<b>PERSPECTIVE:</b>	Popolazione (Servizio Sanitario Nazionale)
<b>BACKGROUND:</b>	I programmi di screening organizzati italiani prevedono l'invito attivo per le donne a partire dai 45 o 50 anni di età. Sebbene le linee di indirizzo nazionali diano l'indicazione dell'intervallo biennale, la pratica opportunistica e /o la possibilità di accedere a mammografie nell'intervallo tra i due inviti con l'impegnativa del medico curante fanno sì che la diffusione della mammografia annuale in questa fascia di età sia diffusa nel nostro paese.
<b>CONFLICT OF INTEREST:</b>	<u>Gestione del conflitto di interesse (Col)</u> : 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 o alla votazione della raccomandazione.

## VALUTAZIONE

### Problem

Is the problem a priority?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<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>In Italia, il cancro della mammella è la neoplasia più frequentemente diagnosticata nelle donne in tutte le fasce di età e la più frequente causa di morte per tumore. I tumori maligni della mammella mostrano un aumento di incidenza tra il 2008 e il 2016 con un incremento è più evidente nella fascia di età sotto i 50 anni (+1.6% medio annuo). Il tasso di mortalità per tumori mammari è in diminuzione di oltre il 6%, nel 2020 rispetto al 2015. Nel 2020 sono attese 55 000 nuove diagnosi e 12 300 decessi (5). Il tasso medio annuale di incidenza 2008-2016 è 147.7 per 100 000 (162.6 nord, 145.2 centro, 123.6 sud); il tasso di mortalità osservato nel 2015 è 31.5 per 100 000 e quello predetto per il 2020 è 29.5 (5).</p> <p>I dati di PASSI (<a href="https://www.osservatorionazionale screening.it/content/lo-screening-della-mammella-visto-da-passi">https://www.osservatorionazionale screening.it/content/lo-screening-della-mammella-visto-da-passi</a>) evidenziano che nel biennio 2016-2018 il 75% donne 50-69 enni intervistate riferisce di aver fatto una mammografia negli ultimi due anni e il 55% riferisce di averla fatta all'interno del programma di screening organizzato.</p>	<p>Dato che l'incidenza italiana è sovrapponibile a quella europea, il panel sottolinea la priorità del problema per la nostra nazione</p>

Nella raccomandazione di una conferenza di consenso italiana (6) sull'opportunità di estendere lo screening mammografico si riportava che l'estensione ad altre fasce di età poteva essere presa in considerazione a patto che fosse garantita l'estensione completa dello screening organizzato con invito biennale alla fascia delle 50-69 anni. In un position paper europeo (7) è inoltre riportato che si sostiene lo screening mammografico nelle donne 50-69 anni con l'offerta di una mammografia ogni 2 anni.  
**Data ultima ricerca: dicembre 2020**

## Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

### GIUDIZI

### RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

### CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Adolopment

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

In uno studio fiorentino (8) relativo alla attività di screening mammografico analogico biennale degli anni 80 si evidenzia che, al primo test nelle 50-59 l'anticipazione diagnostica è di circa 3 anni (rapporto P/I 3.14; CI 95%: 2.07-4.57) e che nelle 60-69 l'anticipazione diagnostica era di oltre 4 anni e mezzo (rapporto P/I 4.82; CI 95%: 3.42-6.59). Allo screening ripetuto (inferiore ai 5 anni) l'anticipazione diagnostica cala allo 1.57 (CI95% 1.09-2.17) nelle 50-59 anni e allo 1.99 (CI95% 1.45-2.65) nelle 60-69enni.

**TABLE IV – PREVALENCE-INCIDENCE RATIO AND 95% CI BY AGE GROUP AND SCREENING TEST. REPEATED TESTS ARE CONSIDERED ACCORDING TO TIME SINCE LAST TEST (<5 OR ≥5 YEARS)**

Age at screening test	Screening test		
	First P/I (95% CI)	Repeated (2nd to 6th)	
		<5 years P/I (95% CI)	≥5 years P/I (95% CI)
40-49			
40-44	0.76 (0.30-1.56)		
45-49	1.65 (0.75-3.13)	1.12 (0.63-1.81)	1.76 (0.49-4.49)
50-59	3.14 (2.07-4.57)	1.57 (1.09-2.17)	2.48 (1.31-4.23)
60-69	4.82 (3.42-6.59)	1.99 (1.45-2.65)	3.46 (1.97-5.61)

**Data ultima ricerca: dicembre 2020**

## Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Large</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> Small</li> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>In uno studio fiorentino (8) relativo alla attività di screening mammografico analogico biennale degli anni 80 è stata valutata l'incidenza proporzionale di cancri di intervallo: nelle donne 50-59 lo screening mammografico è risultato sufficiente a garantire una incidenza proporzionale di cancri d'intervallo nel primo anno pari a 0.17 (0.06-0.38), nel secondo anno intervallo di 0.45 (CI95% 0.24-0.75), sotto il limite di 0.50 che le vecchie linee guida Europee consideravano il massimo accettabile a 50-69 anni. Nel terzo anno il valore è di 0.51 (CI95% 0.23-0.95). Nelle donne 60-69 enni nel secondo anno l'intervallo il valore è 0.17 (95%CI 0.05-0.40), nel terzo il valore è 0.39 (95%CI 0.16-0.77).</p>	

**TABLE V - OBSERVED INTERVAL CANCERS, EXPECTED INCIDENT CANCER, O/E RATIOS AND 95% CONFIDENCE INTERVAL BY YEARS SINCE LAST NEGATIVE TEST, SCREENING TEST AND AGE AT LAST TEST**

Years since test	First test		Repeated test		Total O/E (95% CI)
	O	E	O	E	
<b>Age-group 40-49</b>					
1	4	14.2	3	15.5	0.24 (0.09-0.48)
2	6	13.4	5	13.1	0.41 (0.21-0.74)
3	11	9.8	7	8.5	0.98 (0.58-1.55)
4-5	10	9.5	3	4.9	0.90 (0.48-1.54)
<b>Age-group 50-59</b>					
1	0	8.5	6	26.1	0.17 (0.06-0.38)
2	4	8.4	10	22.9	0.45 (0.24-0.75)
3	4	6.1	7	15.5	0.51 (0.23-0.95)
4-5	1	8.9	8	9.0	0.50 (0.26-0.94)
<b>Age-group 60-69</b>					
1	0	7.9	3	25.4	0.09 (0.02-0.26)
2	0	7.7	5	21.3	0.17 (0.05-0.40)
3	3	5.8	5	14.7	0.39 (0.16-0.77)
4-5	2	7.5	9	12.3	0.56 (0.28-0.99)

Data ultima ricerca: dicembre 2020

## Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	Si conferma il giudizio del panel europeo	

## Values

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>● Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> <li>○ No known undesirable outcomes</li> </ul>	I dati raccolti nel contesto dello studio italiano Donna Informata (9), sia durante il focus group preparatorio sia nel trial stesso, seppure relativi a una popolazione selezionata, riportano informazioni sui valori attribuiti dalle donne agli outcome dello screening. Dall'analisi tematica dei materiali informativi rivolte alle donne afferenti allo screening mammografico milanese (15) è emersa una percezione sproporzionata dei rischi con una maggiore apprensione per i falsi negativi rispetto alla sovradiagnosi.	Rispetto al contesto europeo, sembra che in Italia le donne accettino con più tranquillità il richiamo e un eventuale accertamento invasivo.

## Balance of effects

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>● Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Non abbiamo considerato evidenze locali per l'inclusione nelle meta-analisi.</p>	
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------	--

## Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
----------------	----------------------------------------	----------------------------------

	Adolopment	
--	------------	--

<ul style="list-style-type: none"> <li>● Large costs</li> <li>○ Moderate costs</li> <li>○ Negligible costs and savings</li> <li>○ Moderate savings</li> <li>○ Large savings</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Uno studio (10) quantifica il costo per donna screenata in diversi programmi con differenti modelli organizzativi, il range va da 49 a 76 euro (valuta 2009). È stato inoltre quantificato il costo nei servizi in cui le donne accedono spontaneamente per prevenzione (in questo caso erano comprese anche donne di età inferiore ai 50 anni) con un range che va da 88 a 119 € (valuta 2009).</p> <p><b>FIGURA 7.1</b></p> <p style="text-align: center;">■ screening organizzato   ■ senologia clinica ( ■ Ispo screening spontaneo)</p> <p><i>Costi di percorso nelle aziende partecipanti. Confronto tra screening organizzato, senologia clinica e screening spontaneo (Ispo, Firenze). Nel biennio considerato sono state registrate 83.911 donne rispondenti allo screening organizzato e 31.754 primi accessi alla senologia clinica e allo screening spontaneo.</i></p> <p>Lo studio sui costi sociali dello screening mammografico (11) ha analizzato i costi (diretti ed indiretti) che le donne devono sostenere per fare una mammografia di prevenzione sia nel contesto di screening organizzato che in quello ad accesso spontaneo. Tale costo sociale è per lo screening di 13 €, per l'accesso spontaneo 102€.</p>	<p>Gli studi sui costi evidenziano come il setting organizzato, in cui il percorso è fortemente standardizzato con una serie di parametri da rispettare e da monitorare, è economicamente più competitivo rispetto al costo per accesso spontaneo. In quest'ultimo caso gli accessi per chiudere l'episodio sono più numerosi rispetto a quelli del programma organizzato.</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Tabella 9. Costi sociali per entrambe le tipologie di screening, stratificati per età e per processo (euro per UDP = donna media)**

ATTIVITÀ	SCREENING SPONTANEO				SCREENING ORGANIZZATO		
	< 49	50 - 60	> 60	tutte	50 - 60	> 60	tutte
ottenere richiesta del medico	13,79	12,10	9,68	12,90			
prenotare l'appuntamento	6,79	8,45	9,43	7,52			
spostare l'appuntamento	0,36	0,04	0,31	0,27	0,33	0,22	0,27
fare la mammografia	59,46	49,24	41,92	54,86	13,00	12,36	12,62
ritirare la risposta mammografia	22,45	20,28	20,81	21,70	0,03	0,00	0,01
<b>TOTALE</b>	<b>102,85</b>	<b>90,12</b>	<b>82,15</b>	<b>97,24</b>	<b>13,36</b>	<b>12,58</b>	<b>12,90</b>
n	188	78	33	299	127	181	308

Data ultima ricerca: dicembre 2020

## Certainty of evidence of required resources

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	I dati sui costi dei programmi di screening sono ben quantificati nei diversi contesti.	

## Cost effectiveness

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>● Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> </ul>	Uno studio Italiano pubblicato nel 1997 (12), utilizzando un modello MISCAN, stima per un programma con mammografia biennale dal 50 a 69 anni una riduzione di 1,650 decessi e 14500 anni di vita guadagnati all'anno. I costi netti sono stimati fra i 2,893 e i 3,212 miliardi di lire, con un costo per vita salvata fra i 59.8 e i 66.4 milioni di lire per anno di vita fra i 6.6 e i 7.3 milioni. Applicando un tasso di sconto del 5% il costo per anno di vita guadagnato sarebbe fra i 10.7 e gli 11.5 milioni di lire.	Il panel segnala delle modifiche importanti nel contesto rispetto all'anno di conduzione dello studio italiano (che risulta molto datato) in particolare rispetto ai costi delle

<p>o No included studies</p>		<p>tecniche diagnostiche e delle terapie associate alla diagnosi di cancro della mammella, il contesto socioeconomico generale, il valore economico attribuito all'anno di vita guadagnato. Il panel segnala anche che uno studio disegnato con lo stato dell'arte attuale includerebbe anche altri elementi utili per il decision making.</p>
------------------------------	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## Equity

What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>o Reduced</li> <li>o Probably reduced</li> <li>o Probably no impact</li> <li>o Probably increased</li> <li>o Increased</li> <li>● Varies</li> <li>o Don't know</li> </ul>	<p>Due studi italiani riportano una riduzione delle disuguaglianze negli esiti di salute collegati al cancro della mammella in seguito all'attivazione dei programmi di screening (13, 14). Puliti et al (2011) utilizzano un indice di deprivazione per piccole aree e trovano nel periodo pre-screening una sopravvivenza nelle più deprivate del 52% e del 54% nelle meno deprivate; dopo la piena attivazione del programma di screening a Firenze trovano una sopravvivenza dell'87% e dell'86%, rispettivamente. Pacelli et al. (2013) osservano prima dell'attivazione dei programmi in Emilia-Romagna una proporzione di cancro stadio II+ del 51% nelle donne con basso titolo di studio e del 45% in quelle con alto titolo di studio; la sopravvivenza a 5 anni era dell'87% e 91%. Dopo l'attivazione dei programmi la proporzione di cancro stadio II+ diventa del 44% nelle meno istruite e rimane del 44% nelle più istruite; la sopravvivenza passa al 95% e 93%, rispettivamente.</p> <p>I dati di PASSI (<a href="https://www.osservatorionazionalescreening.it/content/lo-screening-della-mammella-visto-da-passi">https://www.osservatorionazionalescreening.it/content/lo-screening-della-mammella-visto-da-passi</a>) relativi al biennio 2016-2018 evidenziano che se si analizzano separatamente i differenziali demografici e socio-economici nella copertura agli esami per le donne 50-69 anni che hanno eseguito la mammografia biennale nei programmi di screening organizzato da quelli osservabili nelle donne che l'hanno eseguita, nel rispetto degli intervalli raccomandati, al di fuori (screening spontaneo), si registrano più forti diseguità in questo secondo gruppo, dove sono molto più evidenti le differenze di copertura per cittadinanza, istruzione e difficoltà economiche riferite. In dettaglio nelle donne con basso titolo di studio la copertura dovuta allo screening organizzato è del 53% e quella a screening spontaneo 12%, mentre nelle donne con alto titolo di studio la copertura dovuta allo screening organizzato è del 53% mentre quella dovuta allo screening spontaneo del 27%; per le donne straniere la copertura dovuta allo screening organizzato è 59% e solo il 10% nello spontaneo, mentre nelle donne italiane la copertura da screening organizzato è 55% e quella da screening spontaneo è 19%.</p>	<p>Alcuni studi, utilizzando i dati dello studio PASSI (Carrozzi et al 2015) e della multiscopo ISTAT (Petrelli et al 2018), hanno mostrato una riduzione delle disuguaglianze nell'accesso allo screening mammografico dove i programmi di screening hanno una maggiore estensione o partecipazione.</p>

## Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	Dall'analisi tematica dei materiali informativi rivolte alle donne afferenti allo screening mammografico milanese (15) è emerso un atteggiamento fortemente favorevole all'intervallo annuale, anche se condizionato da informazioni ottenute da fonti esterne dal programma di screening (es. ginecologo)	

## Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>		In Italia non sono previsti programmi di screening organizzati nella fascia di età 50-69 con invito a un anno oppure a tre anni. In tempi recenti le difficoltà nel reperimento di Radiologi e tecnici sanitari viene lamentata in molti programmi diffusi in Italia.

## SINTESI DEI GIUDIZI

CRITERI	ORIGINAL	ADOLOPMENT
PROBLEM	Yes	Yes
DESIRABLE EFFECTS	Small	Small
UNDESIRABLE EFFECTS	Moderate	Moderate
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Very low
VALUES	Possibly important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability
BALANCE OF EFFECTS	Probably favors the comparison	Probably favors the comparison
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Large costs
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Very low
COST EFFECTIVENESS	Does not favor either the intervention or the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison
EQUITY	Varies	Varies
ACCEPTABILITY	Varies	Varies
FEASIBILITY	Probably no	Probably no

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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 type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/>
Adolopment				
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 type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/>

## CONCLUSIONI

### Recommendation

For asymptomatic women aged 50 to 69 with an average risk of breast cancer, the ECIBC's Guidelines Development Group (GDG) recommends against annual mammography screening in the context of an organized screening programme (strong recommendation, very low certainty of the evidence).

### Justification

As there was not agreement within the GDG for the strength of this recommendation, voting among members took place, the results of which were: 14 members voted for 'strong recommendation against the intervention', 3 members voted for 'conditional recommendation against the intervention'; and 2 members abstained.

The recommendation is strong because the GDG agreed that there is a net harm (small benefits and moderate undesirable effects), large costs and feasibility issues for the implementation of annual mammography screening.

Adolopment

### Recommendation

Per le donne asintomatiche di età compresa tra 50 e 69 anni, il panel italiano esprime una raccomandazione forte contraria ad un intervallo annuale della mammografia rispetto ad un intervallo triennale, nel contesto di un programma di screening organizzato (raccomandazione forte, molto bassa certezza dell'evidenza). La raccomandazione si applica alle donne appartenenti alla popolazione generale delle invitate agli screening organizzati, escluse le donne con condizione di rischio eredo-famigliare accertato e in carico a percorsi dedicati.

### Justification

La raccomandazione italiana ha confermato le valutazioni del panel europeo. L'intervallo annuale è caratterizzato da piccoli effetti desiderabili a fronte di moderati effetti indesiderati e costi elevati. La certezza delle prove è molto bassa, eccetto per il principale effetto desiderato (la riduzione della mortalità), dove abbiamo comunque una limitata certezza. L'intervallo annuale rispetto all'intervallo triennale, considerato in questo quesito, richiederebbe probabilmente più di un raddoppio delle risorse necessarie. Rispetto all'intervallo biennale attualmente in uso richiederebbe comunque quasi un raddoppio delle risorse. I costi elevati rendono critica la sostenibilità di programmi di screening con intervallo annuale per la fascia di età 50-69. Inoltre l'intervallo annuale in questa fascia di età è stato valutato dal panel probabilmente non fattibile tenuto conto che in tempi recenti in Italia si sta manifestando una difficoltà a reperire radiologi e personale tecnico di radiologia.

### Subgroup considerations

None were considered by the GDG.

Adolopment

Per le donne con seno denso vedere le raccomandazioni corrispondenti.

## Implementation considerations

None were considered by the GDG.

Adolopment

Nessuna

## Monitoring and evaluation

None were considered by the GDG.

Adolopment

I programmi di screening dovrebbero monitorare il ricorso alla mammografia annuale extra screening

## Research priorities

1. The GDG agreed that more research on the effectiveness of the different screening intervals, through comparative studies, would be helpful due to the very low certainty of the evidence.
2. The GDG felt that increased cost effectiveness data, having more contextualised costs and cost-effectiveness analysis and from other settings would be helpful for future recommendations; this included checking the consistency of cost-effectiveness models with new research from trials on breast cancer screening and natural history of breast cancer disease. Also many countries have cost analysis but are not publicly available, and this should be shared with the scientific community.

Adolopment

Nessuna

## APPENDICE 1 - SUMMARY OF FINDINGS TABLE

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	lo screening mammografico annuale	screening mammografico triennale	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Breast cancer mortality</b>												
1 <sup>1,2,a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	209/37530 (0.6%)	231/38429 (0.6%)	<b>RR 0.93</b> (0.76 a 1.12)	<b>42 meno per 100.000</b> (da 144 meno a 72 più)	 MODERATA	CRITICO

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	lo screening mammografico annuale	screening mammografico triennale	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Breast cancer death averted (modelling studies)</b>												
2 <sup>3,4,a,c</sup>	studi osservazionali	serio <sup>d,e</sup>	non importante	serio <sup>f,g</sup>	non importante	nessuno	0/0	0/0	Ratio T/A (range) 0.00 (1.59 a 1.85)	0 meno per 100.000 (da 234 più a 340 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>QALys (modelling studies)</b>												
1 <sup>4,h</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	serio <sup>f</sup>	non importante	nessuno	0/0	0/0	Ratio T/A 1.55 (0.00 a 0.00)	2.415 più per 100.000 (da 0 meno a 0 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>Interval cancer</b>												
1 <sup>5,i,j,k</sup>	studi osservazionali	serio <sup>l</sup>	non importante	serio <sup>m</sup>	non importante	nessuno	Annual: 30% (29% to 31%) Triennial: 44% (41% to 48%) Difference: 14,000 fewer per 100,000 breast cancers.			⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO	
<b>Overdiagnosis (modelling studies)</b>												
1 <sup>4,h</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	serio <sup>f</sup>	non importante	nessuno	0/0	0/0	Ratio T/A 1.81 (0.00 a 0.00)	1.289 più per 100.000 (da 0 meno a 0 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>False positive results -10 year probability</b>												
1 <sup>6</sup>	studi osservazionali	serio <sup>n</sup>	non importante	serio <sup>o</sup>	non importante	nessuno	Annual 55% (55% to 56%) Triennial 25% (25% to 25%) Difference: 30,000 more per 100,000			⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO	
<b>False positive biopsy recommendation -10 year probability</b>												
1 <sup>6</sup>	studi osservazionali	serio <sup>n</sup>	non importante	serio <sup>o</sup>	non importante	nessuno	Annual 10% (9% to 10%) Triennial 4% (4% to 4%) Difference: 6,000 more per 100,000.			⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO	
<b>Stage of breast cancer (IIB-IV) - non riportato</b>												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
<b>Incidence of advanced cancer following first round of screening - non riportato</b>												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
<b>Radiation adverse effects - non riportato</b>												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

## Spiegazioni

a. A systematic review comparing indirectly effects of different screening intervals vs. no screening showed the following results: screening interval <24 mo (5 studies), RR 0.82 (95%CI 0.72-0.94); and screening interval ≥24 mo (3 studies), RR 1.04 (95%CI 0.72-1.50) (Canadian Task Force on Preventive Health Care).

b. Wide confidence interval of effect

c. Modelling studies, used different number of women screened for calculations: 1,000 in 1 studies, and 100,000 in 1 studies.

- d. One or more studies did not report information about external validation for the estimated parameter of the models
- e. One or more studies did not report information sensitivity analysis for the estimated parameter of the models
- f. The comparison for any interval in the models was a no screening scenario. No direct comparisons were reported.
- g. Models were constructed using data from surveillance registries of different countries, only one study or none used European population data.
- h. Modelling study used 100,000 women screened for calculation.
- i. In the Swedish two county trial with an average screening interval of 24 months, the calculated interval cancers for >0 to <12 months was 38%, and for 12 to <24 months was 68% (Tabar 1987).
- j. U.K. NHS Breast Screening Program (triennial screening program): in women aged 50-64 years the rate of interval cancer per 1,000 was 0.55 for <12 mo, 1.13 for 24 to <36 mo and 1.22 for 24 to <36 mo.
- k. Percentages are calculated on number of interval cancer over all breast cancer diagnosed over a determined period. Absolute differences expressed over number of detected breast cancers.
- l. Intervals were classified in base of the month ranges elapsed between two screening mammograms prior to diagnosis. Potential high risk of misclassification.
- m. Based on breast cancer series from surveillance registries in the United States.
- n. No clear information of how the intervals were estimated for the false positive cohorts or the number of individuals per interval
- o. Results were extracted from groups of women with selected characteristics (e.g. normal weight, fatty or scattered fibroglandular breast density, or white race).

## BIBLIOGRAFIA

### *Studi inclusi in fase di adolpment:*

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F.. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*; 2013.
2. Ferlay, J. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [03/12/2018].; 2018.
3. AL, Siu, Force., U.S., Preventive, Services, Task. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*; 2016.
4. Myers, E. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. *JAMA*; 2015.
5. AIOM, AIRTUM, SIAPEC. I numeri del cancro in Italia. 2020.
6. Distante V, Ciatto S, Frigerio A, Naldoni C, Paci E, Ponti A, et al.. Recommendations of a national Italian Consensus Conference on the opportunity of extending screening service by mammography to 40-49 and 70-74 years of age women. *Epidemiol Prev*; 2007.
7. Sardanelli F, Aase HS, Álvarez M, Azavedo E, Baarslag HJ, Balleyguier C et al.. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *Eur Radiol*; 2017.
8. Paci E, Ciatto S, Buiatti E, Cecchini S, Palli D, Rosselli del Turco M. Early indicators of efficacy of breast cancer screening programmes. Results of the Florence district programme. *Int J Cancer*; 1990.
9. Roberto A, Colombo C, Candiani G, Satolli R, Giordano L, Jaramillo L, et al.. 'Donna Informata', il primo trial randomizzato, pragmatico, multicentrico, italiano, promosso dal GISMa, che ha misurato l'impatto di uno strumento dinamico, basato sul web, nel favorire la partecipazione informata delle donne allo screening mammografico.. Report GISMa; 2020.
10. Mantellini P, Biagi C, D'Angelo D, Falini P, Lippi G, Martello G., La prevenzione del tumore della mammella. I costi dello screening. Un'analisi in logica activity based.. 2012.
11. Mantellini P, Biagi C, D'Angelo D, Falini P, Lippi G, Martello G. I costi sociali dello screening mammografico Una indagine in ambito di sanità pubblica. 2014.
12. Vanara F, Zappa M, Rosselli del Turco M, Segnan M, Paci E, Ponti A. Cost-benefit analysis of a mammography screening program extended to all the national territory. *Epidemiol Prev*; 1997.
13. Puliti D, Miccinesi G, Manneschi G, Buzzoni C, Crocetti E, Paci E, et al.. Does an organised screening programme reduce the inequalities in breast cancer survival?. *Annals of Oncology*; 2011.
14. Pacelli B, Carretta E, Spadea T, Caranci N, Di Felice E, Stivanello E, et al.. Does breast cancer screening level health inequalities out? A population-based study in an Italian region. *European Journal of Public Health*; 2013.
15. De Nard F, Deandrea S, Bastiampillai AJ, Cavazzana L, Carnevali D, Principi N, et al.. Women's perception, preconceptions and information preferences for the limitations of breast cancer screening and overdiagnosis: a think-aloud study on the new information materials of the Agency for Health Protection of the Metropolitan City of Milan. *Front. Commun*; 202.

### *Studi inclusi nella Summary of Findings:*

1. Duffy, SW. Long term mortality results from the UK screening frequency trial in 6th European Breast Cancer Conference: Berlin, Germany.
2. Breast Screening Frequency Trial, Group. The frequency of breast cancer screening: results from the UKCCCR Randomised Trial. United Kingdom Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Eur J Cancer*; 2002.
3. Yaffe, MJ. Clinical outcomes of modelling mammography screening strategies. *Health Rep*; 2015.
4. Vilapriyo, E. Cost-effectiveness and harm-benefit analyses of risk-based screening strategies for breast cancer. *PLoS One*; 2014.
5. Kerlikowske K, Zhu W, Hubbard RA, Geller B, Dittus K, Braithwaite D, Wernli KJ, Miglioretti DL, O'Meara ES, Consortium., Breast, Cancer, Surveillance. Outcomes of screening mammography by frequency, breast density, and postmenopausal hormone therapy. *JAMA Intern Med*; 2013.
6. O'Meara ES, Zhu W, Hubbard RA, Braithwaite D, Kerlikowske K, Dittus KL, Geller B, Wernli KJ, Miglioretti DL.. Mammographic screening interval in relation to tumour characteristics and false-positive risk by race/ethnicity and age. *Cancer*; 2013.

## QUESITO 7

**Dovrebbe lo screening mammografico triennale vs screening mammografico biennale essere utilizzato per la diagnosi precoce del cancro della mammella nelle donne di età compresa tra 50 e 69 anni?**

<b>POPULATION:</b>	Donne di età compresa tra 50 e 69 anni, asintomatiche, non incluse in percorsi specifici per rischio eredo-familiare
<b>INTERVENTION:</b>	lo screening mammografico triennale
<b>COMPARISON:</b>	screening mammografico biennale
<b>MAIN OUTCOMES:</b>	Mortalità per cancro della mammella; stadio del cancro della mammella (IIB, IV), QALYs, mortalità per tutte le cause, risultati falsi positivi, invio a biopsia, sovradiagnosi, morte o cancro radioindotti
<b>SETTING:</b>	Italia
<b>PERSPECTIVE:</b>	Popolazione (Servizio Sanitario Nazionale)
<b>BACKGROUND:</b>	I programmi di screening organizzati italiani prevedono l'invito attivo per le donne a partire dai 45 o 50 anni di età. Le linee di indirizzo nazionali danno l'indicazione dell'intervallo biennale, ma a livello internazionale esistono paesi come UK che prevedono un intervallo triennale
<b>CONFLICT OF INTEREST:</b>	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 o alla votazione della raccomandazione.

## VALUTAZIONE

<b>Problem</b> Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<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>In Italia, il cancro della mammella è la neoplasia più frequentemente diagnosticata nelle donne in tutte le fasce di età e la più frequente causa di morte per tumore. I tumori maligni della mammella mostrano un aumento di incidenza tra il 2008 e il 2016 con un incremento è più evidente nella fascia di età sotto i 50 anni (+1.6% medio annuo). Il tasso di mortalità per tumori mammari è in diminuzione di oltre il 6%, nel 2020 rispetto al 2015. Nel 2020 sono attese 55 000 nuove diagnosi e 12 300 decessi (5). Il tasso medio annuale di incidenza 2008-2016 è 147.7 per 100 000 (162.6 nord, 145.2 centro, 123.6 sud); il tasso di mortalità osservato nel 2015 è 31.5 per 100 000 e quello predetto per il 2020 è 29.5 (5).</p> <p>I dati di PASSI (<a href="https://www.osservatorionazionale screening.it/content/lo-screening-della-mammella-visto-da-passi">https://www.osservatorionazionale screening.it/content/lo-screening-della-mammella-visto-da-passi</a>) evidenziano che nel biennio 2016-2018 il 75% donne 50-69 enni intervistate riferisce di aver fatto una mammografia negli ultimi due anni e il 55% riferisce di averla fatta all'interno del programma di screening organizzato.</p> <p>Nella raccomandazione di una conferenza di consenso italiana (6) sull'opportunità di estendere lo screening mammografico si riportava che l'estensione ad altre fasce di età poteva essere presa in considerazione a patto che fosse garantita l'estensione completa dello screening organizzato con invito biennale alla fascia delle 50-69 enni. In un position paper europeo (7) è inoltre riportato che si sostiene lo screening mammografico nelle donne 50-69 enni con l'offerta di una mammografia ogni 2 anni.</p> <p>Data ultima ricerca: dicembre 2020</p>	<p>Dato che l'incidenza italiana è sovrapponibile a quella europea, il panel sottolinea la priorità del problema per la nostra nazione</p>

## Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																									
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>● Small</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Adolpment</p> <p>In uno studio fiorentino (8) relativo alla attività di screening mammografico analogico biennale degli anni 80 si evidenzia che, al primo test nelle 50-59 l'anticipazione diagnostica è di circa 3 anni (rapporto P/I 3.14; CI 95%: 2.07-4.57) e che nelle 60-69 l'anticipazione diagnostica era di oltre 4 anni e mezzo (rapporto P/I 4.82; CI 95%: 3.42-6.59). Allo screening ripetuto (inferiore ai 5 anni) l'anticipazione diagnostica cala allo 1.57 (CI95% 1.09-2.17) nelle 50-59enni e allo 1.99 (CI95% 1.45-2.65) nelle 60-69enni.</p> <p style="text-align: center;"><b>TABLE IV – PREVALENCE-INCIDENCE RATIO AND 95% CI BY AGE GROUP AND SCREENING TEST. REPEATED TESTS ARE CONSIDERED ACCORDING TO TIME SINCE LAST TEST (&lt;5 OR ≥5 YEARS)</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Age at screening test</th> <th colspan="3">Screening test</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">First P/I (95% CI)</th> <th colspan="2">Repeated (2nd to 6th)</th> </tr> <tr> <th>&lt;5 years P/I (95% CI)</th> <th>≥5 years P/I (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>40-49</td> <td>0.76</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>40-44</td> <td>(0.30-1.56)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>45-49</td> <td>1.65</td> <td>1.12</td> <td>1.76</td> </tr> <tr> <td></td> <td>(0.75-3.13)</td> <td>(0.63-1.81)</td> <td>(0.49-4.49)</td> </tr> <tr> <td>50-59</td> <td>3.14</td> <td>1.57</td> <td>2.48</td> </tr> <tr> <td></td> <td>(2.07-4.57)</td> <td>(1.09-2.17)</td> <td>(1.31-4.23)</td> </tr> <tr> <td>60-69</td> <td>4.82</td> <td>1.99</td> <td>3.46</td> </tr> <tr> <td></td> <td>(3.42-6.59)</td> <td>(1.45-2.65)</td> <td>(1.97-5.61)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Data ultima ricerca: dicembre 2020</p>	Age at screening test	Screening test			First P/I (95% CI)	Repeated (2nd to 6th)		<5 years P/I (95% CI)	≥5 years P/I (95% CI)	40-49	0.76			40-44	(0.30-1.56)			45-49	1.65	1.12	1.76		(0.75-3.13)	(0.63-1.81)	(0.49-4.49)	50-59	3.14	1.57	2.48		(2.07-4.57)	(1.09-2.17)	(1.31-4.23)	60-69	4.82	1.99	3.46		(3.42-6.59)	(1.45-2.65)	(1.97-5.61)	
Age at screening test	Screening test																																										
	First P/I (95% CI)		Repeated (2nd to 6th)																																								
		<5 years P/I (95% CI)	≥5 years P/I (95% CI)																																								
40-49	0.76																																										
40-44	(0.30-1.56)																																										
45-49	1.65	1.12	1.76																																								
	(0.75-3.13)	(0.63-1.81)	(0.49-4.49)																																								
50-59	3.14	1.57	2.48																																								
	(2.07-4.57)	(1.09-2.17)	(1.31-4.23)																																								
60-69	4.82	1.99	3.46																																								
	(3.42-6.59)	(1.45-2.65)	(1.97-5.61)																																								

## Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolpment	

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Large</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input checked="" type="radio"/> Small</li> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>In uno studio fiorentino (8) relativo alla attività di screening mammografico analogico biennale degli anni 80 è stata valutata l'incidenza proporzionale di cancri di intervallo: nelle donne 50-59 lo screening mammografico è risultato sufficiente a garantire una incidenza proporzionale di cancri d'intervallo nel primo anno pari a 0.17 (0.06-0.38), nel secondo anno intervallo di 0.45 (CI95% 0.24-0.75), sotto il limite di 0.50 che le vecchie linee guida Europee consideravano il massimo accettabile a 50-69 anni. Nel terzo anno il valore è di 0.51 (CI95% 0.23-0.95). Nelle donne 60-69 enni nel secondo anno l'intervallo il valore è 0.17 (95%CI 0.05-0.40), nel terzo il valore è 0.39 (95%CI 0.16-0.77).</p>	
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

**TABLE V – OBSERVED INTERVAL CANCERS, EXPECTED INCIDENT CANCER, O/E RATIOS AND 95% CONFIDENCE INTERVAL BY YEARS SINCE LAST NEGATIVE TEST, SCREENING TEST AND AGE AT LAST TEST**

Years since test	First test		Repeated test		Total O/E (95% CI)
	O	E	O	E	
<b>Age-group 40–49</b>					
1	4	14.2	3	15.5	0.24 (0.09–0.48)
2	6	13.4	5	13.1	0.41 (0.21–0.74)
3	11	9.8	7	8.5	0.98 (0.58–1.55)
4–5	10	9.5	3	4.9	0.90 (0.48–1.54)
<b>Age-group 50–59</b>					
1	0	8.5	6	26.1	0.17 (0.06–0.38)
2	4	8.4	10	22.9	0.45 (0.24–0.75)
3	4	6.1	7	15.5	0.51 (0.23–0.95)
4–5	1	8.9	8	9.0	0.50 (0.26–0.94)
<b>Age-group 60–69</b>					
1	0	7.9	3	25.4	0.09 (0.02–0.26)
2	0	7.7	5	21.3	0.17 (0.05–0.40)
3	3	5.8	5	14.7	0.39 (0.16–0.77)
4–5	2	7.5	9	12.3	0.56 (0.28–0.99)

Data ultima ricerca: dicembre 2020

## Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	Si conferma il giudizio del panel europeo	

## Values

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>● Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> <li>○ No known undesirable outcomes</li> </ul>	I dati raccolti nel contesto dello studio italiano Donna Informata (9), sia durante il focus group preparatorio sia nel trial stesso, seppure relativi a una popolazione selezionata, riportano informazioni sui valori attribuiti dalle donne agli outcome dello screening. Dall'analisi tematica dei materiali informativi rivolte alle donne afferenti allo screening mammografico milanese (15) è emersa una percezione sproporzionata dei rischi con una maggiore apprensione per i falsi negativi rispetto alla sovradiagnosi.	Rispetto al contesto europeo, sembra che in Italia le donne accettino con più tranquillità il richiamo e un eventuale accertamento invasivo.

## Balance of effects

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>● Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	Non abbiamo considerato evidenze locali per l'inclusione nelle meta-analisi.	

## Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large costs</li> <li>○ Moderate costs</li> <li>○ Negligible costs and savings</li> <li>● Moderate savings</li> <li>○ Large savings</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p data-bbox="786 280 898 304">Adolopment</p> <p data-bbox="786 328 1771 432">Uno studio (10) quantifica il costo per donna screenata in diversi programmi con differenti modelli organizzativi, il range va da 49 a 76 euro (valuta 2009). È stato inoltre quantificato il costo nei servizi in cui le donne accedono spontaneamente per prevenzione (in questo caso erano comprese anche donne di età inferiore ai 50 anni) con un range che va da 88 a 119 € (valuta 2009).</p> <div data-bbox="831 568 943 592" style="text-align: center;"> <p><b>FIGURA 7.1</b></p> </div> <table border="1" data-bbox="831 616 1659 1007"> <caption>Data for FIGURA 7.1</caption> <thead> <tr> <th>Azienda</th> <th>screening organizzato (€)</th> <th>senologia clinica (€)</th> <th>Ispo screening spontaneo (€)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Arezzo</td> <td>51.60</td> <td>87.90</td> <td>48.58</td> </tr> <tr> <td>Forlì</td> <td>48.58</td> <td>88.79</td> <td>49.77</td> </tr> <tr> <td>ISPO</td> <td>49.77</td> <td>51.62</td> <td>76.47</td> </tr> <tr> <td>Potenza</td> <td>76.47</td> <td>119.86</td> <td>64.33</td> </tr> <tr> <td>ULSS 22</td> <td>64.33</td> <td>102.98</td> <td>65.34</td> </tr> <tr> <td>Verona</td> <td>65.34</td> <td>55.04</td> <td>91.72</td> </tr> <tr> <td>media</td> <td>55.04</td> <td>91.72</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="831 1018 1682 1114"><i>Costi di percorso nelle aziende partecipanti. Confronto tra screening organizzato, senologia clinica e screening spontaneo (Ispo, Firenze). Nel biennio considerato sono state registrate 83.911 donne rispondenti allo screening organizzato e 31.754 primi accessi alla senologia clinica e allo screening spontaneo.</i></p> <p data-bbox="786 1145 1771 1224">Lo studio sui costi sociali dello screening mammografico (11) ha analizzato i costi (diretti ed indiretti) che le donne devono sostenere per fare una mammografia di prevenzione sia nel contesto di screening organizzato che in quello ad accesso spontaneo. Tale costo sociale è per lo screening di 13 €, per l'accesso spontaneo 102€.</p>	Azienda	screening organizzato (€)	senologia clinica (€)	Ispo screening spontaneo (€)	Arezzo	51.60	87.90	48.58	Forlì	48.58	88.79	49.77	ISPO	49.77	51.62	76.47	Potenza	76.47	119.86	64.33	ULSS 22	64.33	102.98	65.34	Verona	65.34	55.04	91.72	media	55.04	91.72		<p data-bbox="1800 328 2029 799">Gli studi sui costi evidenziano come il setting organizzato, in cui il percorso è fortemente standardizzato con una serie di parametri da rispettare e da monitorare, è economicamente più competitivo rispetto al costo per accesso spontaneo. In quest'ultimo caso gli accessi prima di chiudere l'episodio sono più numerosi rispetto a quelli del programma organizzato.</p>
Azienda	screening organizzato (€)	senologia clinica (€)	Ispo screening spontaneo (€)																															
Arezzo	51.60	87.90	48.58																															
Forlì	48.58	88.79	49.77																															
ISPO	49.77	51.62	76.47																															
Potenza	76.47	119.86	64.33																															
ULSS 22	64.33	102.98	65.34																															
Verona	65.34	55.04	91.72																															
media	55.04	91.72																																

Tabella 9. Costi sociali per entrambe le tipologie di screening, stratificati per età e per processo (euro per UDP = donna media)							
ATTIVITÀ	SCREENING SPONTANEO				SCREENING ORGANIZZATO		
	< 49	50 - 60	> 60	tutte	50 - 60	> 60	tutte
ottenere richiesta del medico	13,79	12,10	9,68	12,90			
prenotare l'appuntamento	6,79	8,45	9,43	7,52			
spostare l'appuntamento	0,36	0,04	0,31	0,27	0,33	0,22	0,27
fare la mammografia	59,46	49,24	41,92	54,86	13,00	12,36	12,62
ritirare la risposta mammografia	22,45	20,28	20,81	21,70	0,03	0,00	0,01
<b>TOTALE</b>	<b>102,85</b>	<b>90,12</b>	<b>82,15</b>	<b>97,24</b>	<b>13,36</b>	<b>12,58</b>	<b>12,90</b>
n	188	78	33	299	127	181	308

## Certainty of evidence of required resources

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	I dati sui costi dei programmi di screening sono ben quantificati nei diversi contesti.	

## Cost effectiveness

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	Uno studio Italiano pubblicato nel 1997 (12), utilizzando un modello MISCAN, stima per un programma con mammografia biennale dal 50 a 69 anni una riduzione di 1,650 decessi e 14500 anni di vita guadagnati all'anno. I costi netti sono stimati fra i 2,893 e i 3,212 miliardi di lire, con un costo per vita salvata fra i 59.8 e i 66.4 milioni di lire per anno di vita fra i 6.6 e i 7.3 milioni. Applicando un tasso di sconto del 5% il costo per anno di vita guadagnato sarebbe fra i 10.7 e gli 11.5 milioni di lire.	

## Equity

What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input checked="" type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Due studi italiani riportano una riduzione delle diseguglianze negli esiti di salute collegati al cancro della mammella in seguito all'attivazione dei programmi di screening (13, 14).</p> <p>Puliti et al (2011) utilizzano un indice di deprivazione per piccole aree e trovano nel periodo pre-screening una sopravvivenza nelle più deprivate del 52% e del 54% nelle meno deprivate; dopo la piena attivazione del programma di screening a Firenze trovano una sopravvivenza dell'87% e dell'86%, rispettivamente.</p> <p>Pacelli et al. (2013) osservano prima dell'attivazione dei programmi in Emilia-Romagna una proporzione di cancri stadio II+ del 51% nelle donne con basso titolo di studio e del 45% in quelle con alto titolo di studio; la sopravvivenza a 5 anni era dell'87% e 91%. Dopo l'attivazione dei programmi la proporzione di cancri stadio II+ diventa del 44% nelle meno istruite e rimane del 44% nelle più istruite; la sopravvivenza passa al 95% e 93%, rispettivamente.</p> <p>I dati di PASSI (<a href="https://www.osservatorionazionale screening.it/content/lo-screening-della-mammella-visto-da-passi">https://www.osservatorionazionale screening.it/content/lo-screening-della-mammella-visto-da-passi</a>) relativi al biennio 2016-2018 evidenziano che se si analizzano separatamente i differenziali demografici e socio-economici nella copertura agli esami per le donne 50-69 anni che hanno eseguito la mammografia biennale nei programmi di screening organizzato da quelli osservabili nelle donne che l'hanno eseguita, nel rispetto degli intervalli raccomandati, al di fuori (screening spontaneo), si registrano più forti diseguità in questo secondo gruppo, dove sono molto più evidenti le differenze di copertura per cittadinanza, istruzione e difficoltà economiche riferite. In dettaglio nelle donne con basso titolo di studio la copertura dovuta allo screening organizzato è del 53% e quella a screening spontaneo 12%, mentre nelle donne con alto titolo di studio la copertura dovuta allo screening organizzato è del 53% mentre quella dovuta allo screening spontaneo del 27%; per le donne straniere la copertura dovuta allo screening organizzato è 59% e solo il 10% nello spontaneo, mentre nelle donne italiane la copertura da screening organizzato è 55% e quella da screening spontaneo è 19%.</p>	<p>Alcuni studi, utilizzando i dati dello studio PASSI (Carrozzini et al 2015) e della multiscopo ISTAT (Petrelli et al 2018), hanno mostrato una riduzione delle diseguglianze nell'accesso allo screening mammografico dove i programmi di screening hanno una maggiore estensione o partecipazione.</p>

## Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Dall'analisi tematica dei materiali informativi rivolte alle donne afferenti allo screening mammografico milanese (De Nard F sottomesso) è emerso un atteggiamento fortemente favorevole all'intervallo annuale, quindi ancora più frequente rispetto al comparatore biennale, anche se condizionato da informazioni ottenute da fonti esterne dal programma di screening (es. ginecologo).</p>	<p>Difficilmente un ampliamento dell'intervallo biennale sarebbe accettato dalle donne e dai professionisti</p>

## Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>		<p>In Italia non sono previsti programmi di screening organizzato nella fascia di età 50-69 con invito triennale, la fattibilità che si può evincere dai dati di estensione dei programmi organizzati si riferisce all'intervallo biennale</p>

## SINTESI DEI GIUDIZI

CRITERI	ORIGINAL	ADOLOPMENT
PROBLEM	Yes	Yes
DESIRABLE EFFECTS	Small	Small
UNDESIRABLE EFFECTS	Moderate	Small
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Very low
VALUES	Possibly important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability
BALANCE OF EFFECTS	Probably favors the comparison	Probably favors the comparison
RESOURCES REQUIRED	Moderate savings	Moderate savings
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Very low
COST EFFECTIVENESS	Does not favor either the intervention or the comparison	Favors the comparison
EQUITY	Varies	Varies
ACCEPTABILITY	Varies	Varies
FEASIBILITY	Yes	Yes

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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 ○
Adolopment				
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

## CONCLUSIONI

### Recommendation

For asymptomatic women aged 50 to 69 with an average risk of breast cancer, the ECIBC's Guidelines Development Group (GDG) suggests biennial mammography screening over triennial mammography screening in the context of an organised screening programme (conditional recommendation, very low certainty of the evidence).

### Justification

Agreement within the GDG could not be reached, so voting among the members without Col took place and resulted in the following: 12 members voted for a "conditional recommendation against the intervention", 7 members voted for a "conditional recommendation for either the intervention or the comparison"

The GDG felt that the health effects probably favour biennial screening over triennial screening. There were moderate savings in doing triennial screening, however, neither was favoured with regards to cost effectiveness, but triennial screening was considered to be feasible.

Adolopment

### Recommendation

Per le donne asintomatiche di età compresa tra 50 e 69 anni, il panel raccomanda un intervallo biennale rispetto ad un intervallo triennale, nel contesto di un programma di screening organizzato (raccomandazione debole, molto bassa certezza dell'evidenza). La raccomandazione si applica alle donne appartenenti alla popolazione generale ad eccezione delle donne con un accertato aumento del rischio eredo-familiare per tumore della mammella (RR ≥ 2) e per il quale è auspicabile istituire uno specifico percorso di sorveglianza.

### Justification

La raccomandazione italiana ha confermato le valutazioni del panel europeo.

## Subgroup considerations

None were considered by the GDG.

Adolopment

Per le donne con seno denso vedere le raccomandazioni corrispondenti.

## Implementation considerations

None were considered by the GDG.

Adolopment

Nessuna

## Monitoring and evaluation

None were considered by the GDG.

Adolopment

Nessuna

## Research priorities

1. The GDG agreed that more research on the effectiveness of the different screening intervals, comparative studies, would be helpful due to the very low certainty of the evidence.
2. The GDG felt that the implications of breast density on appropriate screening intervals should be prioritised as this could be a risk modifier that may need different intervals.
3. The GDG discussed the need for improved knowledge on radiation dose and the differences that screening intervals would have on the radiation dose received by women.
4. The GDG felt that increased cost effectiveness data, having more contextualised costs and cost-effectiveness analysis and from other settings would be helpful for future recommendations; this included checking the consistency of cost-effectiveness models with new research from trials on breast cancer screening and natural history of breast cancer disease. Also many countries have cost a nalysis but are not publicly available, and this should be shared with the scientific community.

Adolopment

Nessuna

## APPENDICE 1 - SUMMARY OF FINDINGS TABLE

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	lo screening mammografico triennale	screening mammografico biennale	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Breast cancer death averted (modelling studies)</b>												
2 <sup>1,2,a,b</sup>	studi osservazionali	serio <sup>c,d</sup>	non importante	serio <sup>e,f</sup>	non importante	nessuno	0/0	0/0	Ratio T/B (range) <b>0.00</b> (0.77 a 0.93)	<b>0 meno per --</b> (da 120 meno a 29 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>QALYs (modelling studies)</b>												
1 <sup>2,g</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	serio <sup>e</sup>	non importante	nessuno	0/0	0/0	Ratio T/B <b>0.93</b> (0.00 a 0.00)	<b>328 meno per --</b> (da 0 meno a 0 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>Stage of breast cancer (IIB-IV)</b>												
1	studi osservazionali	serio <sup>h</sup>	non importante	serio <sup>i</sup>	non importante	nessuno	468 casi 2415 controlli		OR <b>1.20</b> (0.93 a 1.54)	-	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
							-	0.0%		<b>0 meno per --</b> (da 0 meno a 0 meno)		
<b>Interval cancer</b>												
1 <sup>3,j,k,l</sup>	studi osservazionali	serio <sup>h</sup>	non importante	serio <sup>m</sup>	non importante	nessuno	Reported estimates: triennial: 44% (41% to 48%), biennial: 41% (39% to 42%). Difference: 3,000 more per 100,000 breast cancers.			⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO	
<b>Overdiagnosis (modelling studies)</b>												
1 <sup>2,g</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	serio <sup>e</sup>	non importante	nessuno	0/0	0/0	Ratio T/B <b>0.82</b> (0.00 a 0.00)	<b>109 meno per --</b> (da 0 meno a 0 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>False positive results -10 year probability</b>												
1 <sup>4</sup>	studi osservazionali	serio <sup>n</sup>	non importante	serio <sup>i</sup>	non importante	nessuno	Triennial 25% (25% to 25%) Biennial 35% (35% to 36%) Difference: 10,000 fewer per 100,000 exams			⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO	
<b>False positive biopsy recommendation -10 year probability</b>												
1 <sup>4</sup>	studi osservazionali	serio <sup>n</sup>	non importante	serio <sup>i</sup>	non importante	nessuno	Triennial 4% (4% to 4%) Biennial 5% (5% to 5%) Difference: 1,000 more per 100,000 exams.			⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO	
<b>Incidence of advanced cancer following first round of screening - non riportato</b>												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
<b>Radiation adverse effects - non riportato</b>												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

## Spiegazioni

- a. A systematic review comparing indirectly effects of different screening intervals vs. no screening showed the following results: screening interval <24 mo (5 studies), RR 0.82 (95%CI 0.72-0.94); and screening interval >=24 mo (3 studies), RR 1.04 (95%CI 0.72-1.50) (Canadian Task Force on Preventive Health Care).
- b. Modelling studies, used different number of women screened for calculations: 1,000 in 1 studies, and 100,000 in 1 studies.
- c. One or more studies did not report information about external validation for the estimated parameter of the models
- d. One or more studies did not report information sensitivity analysis for the estimated parameter of the models
- e. The comparison for any interval in the models was a no screening scenario. No direct comparisons were reported.
- f. Models were constructed using data from surveillance registries of different countries, only one study or none used European population data.
- g. Modelling study used 100,000 women screened for calculation.
- h. Intervals were classified in base of the month ranges elapsed between two screening mammograms prior to diagnosis. Potential high risk of misclassification.
- i. Results were extracted from groups of women with selected characteristics (e.g. normal weight, fatty or scattered fibroglandular breast density, or white race).
- j. In the Swedish two county trial with an average screening interval of 24 months, the calculated interval cancers for >0 to <12 months was 38%, and for 12 to <24 months was 68% (Tabar 1987).
- k. U.K. NHS Breast Screening Program (triennial screening program): in women aged 50-64 years the rate of interval cancer per 1,000 was 0.55 for <12 mo, 1.13 for 24 to <36 mo and 1.22 for 24 to <36 mo.
- l. Percentages are calculated on number of interval cancer over all breast cancer diagnosed over a determined period. Absolute differences expressed over number of detected breast cancers.
- m. Based on breast cancer series from surveillance registries in the United States.
- n. No clear information of how the intervals were estimated for the false positive cohorts or the number of individuals per interval

## BIBLIOGRAFIA

### Studi inclusi in fase di adolpment:

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*; 2013.
2. Ferlay, J. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [03/12/2018].; 2018.
3. AL, Siu, Force., U.S., Preventive, Services, Task. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*; 2016.
4. Myers, E. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. *JAMA*; 2015.
5. AIOM, AIRTUM, SIAPEC. I numeri del cancro in Italia. 2020.
6. Distante V, Ciatto S, Frigerio A, Naldoni C, Paci E, Ponti A, et al.. Recommendations of a national Italian Consensus Conference on the opportunity of extending screening service by mammography to 40-49 and 70-74 years of age women. *Epidemiol Prev*; 2007.
7. Sardanelli F, Aase HS, Álvarez M, Azavedo E, Baarslag HJ, Balleyguier C et al.. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *Eur Radiol*; 2017.
8. Paci E, Ciatto S, Buiatti E, Cecchini S, Palli D, Rosselli del Turco M. Early indicators of efficacy of breast cancer screening programmes. Results of the Florence district programme. *Int J Cancer*; 1990.
9. Roberto A, Colombo C, Candiani G, Satolli R, Giordano L, Jaramillo L, et al.. 'Donna Informata', il primo trial randomizzato, pragmatico, multicentrico, italiano, promosso dal GISMa, che ha misurato l'impatto di uno strumento dinamico, basato sul web, nel favorire la partecipazione informata delle donne allo screening mammografico.. Report GISMa; 2020.
10. Mantellini P, Biagi C, D'Angelo D, Falini P, Lippi G, Martello G. La prevenzione del tumore della mammella. I costi dello screening. Un'analisi in logica activity based.. 2012.
11. Mantellini P, Biagi C, D'Angelo D, Falini P, Lippi G, Martello G. I costi sociali dello screening mammografico Una indagine in ambito di sanità pubblica. 2014.
12. Vanara F, Zappa M, Rosselli del Turco M, Segnan M, Paci E, Ponti A. Cost-benefit analysis of a mammography screening program extended to all the national territory. *Epidemiol Prev*; 1997.
13. Puliti D, Miccinesi G, Manneschi G, Buzzoni C, Crocetti E, Paci E, et al.. Does an organised screening programme reduce the inequalities in breast cancer survival?. *Annals of Oncology*; 2011.
14. Pacelli B, Carretta E, Spadea T, Caranci N, Di Felice E, Stivanello E, et al.. Does breast cancer screening level health inequalities out? A population-based study in an Italian region. *European Journal of Public Health*; 2013.
15. De Nard F, Deandrea S, Bastiampillai AJ, Cavazzana L, Carnevali D, Principi N, et al.. Women's perception, preconceptions and information preferences for the limitations of breast cancer screening and overdiagnosis: a think-aloud study on the new information materials of the Agency for Health Protection of the Metropolitan City of Milan. *Front. Commun*; 2021

### Studi inclusi nella Summary of Findings:

1. Yaffe, MJ. Clinical outcomes of modelling mammography screening strategies. *Health Rep*; 2015.
2. Vilapriño, E. Cost-effectiveness and harm-benefit analyses of risk-based screening strategies for breast cancer. *PLoS One*; 2014.
3. Kerlikowske K, Zhu W, Hubbard RA, Geller B, Dittus K, Braithwaite D, Wernli KJ, Miglioretti DL, O'Meara ES, Consortium., Breast, Cancer, Surveillance. Outcomes of screening mammography by frequency, breast density, and postmenopausal hormone therapy. *JAMA Intern Med*; 2013.
4. O'Meara ES, Zhu W, Hubbard RA, Braithwaite D, Kerlikowske K, Dittus KL, Geller B, Wernli KJ, Miglioretti DL.. Mammographic screening interval in relation to tumour characteristics and false-positive risk by race/ethnicity and age. *Cancer*; 2013.

## QUESITO 8

**Dovrebbe lo screening mammografico organizzato vs nessuno screening mammografico essere utilizzato per la diagnosi precoce del cancro della mammella nelle donne di età compresa tra 70 e 74 anni?**

<b>POPULATION:</b>	Donne di età compresa tra 70 e 74 anni, asintomatiche, non incluse in percorsi specifici per rischio eredo-familiare
<b>INTERVENTION:</b>	screening mammografico organizzato
<b>COMPARISON:</b>	nessuno screening mammografico
<b>MAIN OUTCOMES:</b>	Mortalità per cancro della mammella (short case accrual); Mortalità per cancro della mammella (case accrual più lungo disponibile); Mortalità per altra causa; Cancro della mammella stadio IIA o superiore; Cancro della mammella stadio III+ or dimensione del tumore $\geq 40$ mm; Tasso di mastectomie; Effettuazione di chemioterapia; Sovradiagnosi (prospettiva donna); Sovradiagnosi (prospettiva popolazione); qualità della vita (derivata dagli effetti psicologici); effetti avversi dei falsi positivi (distress psicologico); e effetti avversi dipendenti dai falsi positivi (biopsie e chirurgia)
<b>SETTING:</b>	Italia
<b>PERSPECTIVE:</b>	Popolazione (Servizio Sanitario Nazionale)
<b>BACKGROUND:</b>	I programmi di screening organizzati italiani prevedono l'invito attivo per le donne a partire dai 45 o 50 anni di età. Alcune Regioni italiane hanno già esteso l'invito attivo alla fascia 40-74 anni, ma l'implementazione è ancora disomogenea nel paese.
<b>CONFLICT OF INTEREST:</b>	<u>Gestione del conflitto di interesse (Col):</u> 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 o alla votazione della raccomandazione.

## VALUTAZIONE

### Problem

Is the problem a priority?

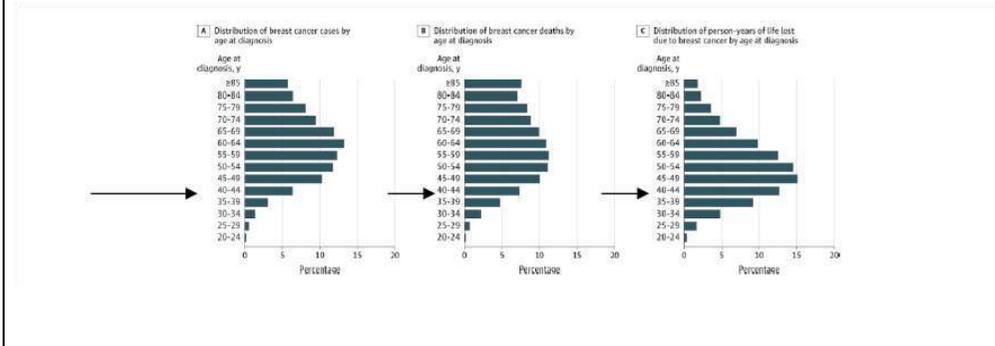
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>In Italia, il cancro della mammella è la neoplasia più frequentemente diagnosticata nelle donne in tutte le fasce di età e la più frequente causa di morte per tumore. I tumori maligni della mammella mostrano un aumento di incidenza tra il 2008 e il 2016, ma l'incremento è più evidente nella fascia di età sotto i 50 anni (+1.6% medio annuo). Il tasso di mortalità per tumori mammari è in diminuzione di oltre il 6%, nel 2020 rispetto al 2015. Nel 2020 sono attese 55 000 nuove diagnosi e 12 300 decessi (1). Il tasso medio annuale di incidenza 2008-2016 è 147.7 per 100 000 (162.6 nord, 145.2 centro, 123.6 sud); il tasso di mortalità osservato nel 2015 è 31.5 per 100 000 e quello predetto per il 2020 è 29.5 (1). Nella raccomandazione di una conferenza di consenso italiana (2) sull'opportunità di estendere lo screening mammografico si riportava di che lo screening mammografico per le 70-74 enni la sensibilità attesa è la stessa, se non superiore, a quella ottenuta nelle 50-69enni (seno meno denso); la specificità attesa è la stessa, se non superiore, per la bassa prevalenza di lesioni benigne che possono creare problemi di diagnosi differenziale con il cancro, e per il minore effetto mascherante da seno denso e che le condizioni precedenti implicano un maggior valore predittivo positivo dello screening e un minor costo per cancro diagnosticato. Il documento sottolineava altresì che vi erano dei potenziali effetti negativi quali una più bassa partecipazione</p>	

all'aumentare dell'età, una minore aspettativa di vita rispetto alle donne più giovani con possibile interferenza delle cause competitive di mortalità con il beneficio dello screening, in quanto la riduzione della mortalità per carcinoma mammario, nelle 50-69enni tende a manifestarsi 6-7 anni dopo l'inizio dello screening. Si precisava inoltre che per la limitata aspettativa di vita e per le cause competitive di mortalità, il rischio di sovradiagnosi e di sovratrattamento è sostanzialmente più elevato che nelle donne più giovani.

Il documento di consenso concludeva quindi che lo screening organizzato per le 50-69 era da considerarsi una priorità, ma che in presenza di sufficienti risorse e in funzione della aspettativa di vita si poteva estendere in toto alla fascia 70-74 anni o comunque rivolgere l'invito fino ai 74 anni a chi era stata una rispondente regola fino ai 69 anni.

In un position paper europeo (3) è inoltre riportato che si sostiene lo screening mammografico nelle donne 50-69enni e che è suggerito anche quello nelle donne fino a 73-75 anni di età.

Nell'aggiornamento delle Linee Guida sulla diagnosi precoce del tumore della mammella dell'American Cancer Society pubblicato su JAMA nel 2015 (Oeffinger KC, 2015) basata su dati di incidenza e sopravvivenza USA emerge che la fascia di età 70-75 anni produce un numero di anni di vita persi pari al 6% inferiore.



## Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolpment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>○ Small</li> <li>○ Moderate</li> <li>● Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Il lavoro di Zheng Mao et al (4) affronta il tema dell'efficacia dell'estensione dello screening mammografico a 74 anni di età. Per fare questo utilizza il fatto che nelle varie contee svedesi (e in alcuni casi all'interno di queste) sono state adottate nel tempo politiche diverse su questo punto e con un intervallo di invito compreso tra i 18 (nelle più giovani) e i 24 mesi. In alcune lo screening organizzato era offerto fino a 69 anni in altri si prolungava fino a 74 anni di età. È stato verificato che in questi due gruppi di aree la mortalità per cancro della mammella era simile prima del periodo in studio. Per misurare l'effetto si è adottata la tecnica dell'incidence based mortality cioè sono stati considerati solo i morti derivanti dai casi diagnosticati fra 70 e 74 anni di età. La comparazione ha dovuto tenere conto di numerosi fattori di aggiustamento. Con un follow up di circa 20 anni è stata osservata una riduzione di</p>	

	<p>mortalità per cancro della mammella del 20 % (RR=0,80 95%CI 0,75-0,85). Se si tiene in considerazione la partecipazione effettiva all'invito la riduzione sale al 27% (95%CI 0,66-0,81). Questo studio osservazionale sembra confermare un effetto benefica del'estensione del programma organizzato nella fascia di età 70-74 rispetto al fermarsi all'età di 69 anni. Questo lavoro non è stato inserito negli aggiornamenti delle LG dell'ECIBC per motivi cronologici.</p> <p>Il lavoro di Garcia-Albeniz X et al (5), pubblicato nel 2020 su Annals of Internal Medicine, è un trial pragmatico che, a partire dai dati osservazionali Medicare, ha confrontato, nella fascia 70-84 anni, due strategie di screening: screening mammografico annuale verso nessuno screening. L'analisi è stata condotta per gruppi età e precisamente 70-74 anni e 75-84 anni. Nelle 70-74 anni il rischio stimato di morte da cancro della mammella a 8 anni è risultato pari a 2.7 decessi x 1000 donne nel gruppo screening e 3.7 x 1000 donne nel gruppo no screening. Nelle 75-84 anni il rischio stimato di morte da cancro della mammella a 8 anni è risultato pari a 3.8 decessi x 1000 donne nel gruppo screening e a 3.7 nel gruppo no screening. Nella strategia screening annuale il rischio stimato di k mammario a 8 anni è del 5.3% nelle 70-74 anni e 5.8% nelle 74-84 anni. Nella strategia no screening il rischio è 3.9% in entrambe le fasce di età.</p> <p>La proporzione di interventi conservativi è maggiore nella strategia screening annuale e nella fascia 70-74 anni. Stesso andamento per la radioterapia (nel gruppo che fa screening differenza di 10 punti % tra 70-74 e 75-84), mentre inverso è l'andamento per la chemioterapia. In sintesi, le stime suggeriscono che continuare lo screening oltre i 75 anni di età non determina alcuna differenza sostanziale nella mortalità specifica per cancro nei successivi 8 anni rispetto alla cessazione dello screening. Anche questo lavoro non è stato inserito negli aggiornamenti delle LG dell'ECIBC per motivi cronologici.</p> <p>In uno studio fiorentino (6) relativo alla attività di screening mammografico analogico degli anni 80 si evidenzia che, al primo test, nelle 50-59 l'anticipazione diagnostica è di circa 3 anni (rapporto P/I 3.14; CI 95%: 2.07-4.57) e che nelle 60-69 l'anticipazione diagnostica era di oltre 4 anni e mezzo (rapporto P/I 4.82; CI 95%: 3.42-6.59).</p>	
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

**TABLE IV – PREVALENCE-INCIDENCE RATIO AND 95% CI BY AGE GROUP AND SCREENING TEST. REPEATED TESTS ARE CONSIDERED ACCORDING TO TIME SINCE LAST TEST (<5 OR ≥5 YEARS)**

Age at screening test	Screening test		
	First P/I (95% CI)	Repeated (2nd to 6th)	
		<5 years P/I (95% CI)	≥5 years P/I (95% CI)
40-49			
40-44	0.76 (0.30-1.56)		
45-49	1.65 (0.75-3.13)	1.12 (0.63-1.81)	1.76 (0.49-4.49)
50-59	3.14 (2.07-4.57)	1.57 (1.09-2.17)	2.48 (1.31-4.23)
60-69	4.82 (3.42-6.59)	1.99 (1.45-2.65)	3.46 (1.97-5.61)

## Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large</li> <li>● Moderate</li> <li>○ Small</li> <li>○ Trivial</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Nello studio fiorentino relativo alla attività di screening condotta a partire dalla metà degli anni 80 (6), è stata valutata l'incidenza proporzionale di cancro di intervallo: nelle donne 60-69 l'incidenza proporzionale rimane a livelli buoni per 3 anni (al terzo anno: 0.39 (95% IC 0.16-0.77)) e poco sopra lo standard per intervalli di 4-5 anni (0.56, 95%IC 0.28-0.99).</p>	<p>Le osservazioni dello studio fiorentino sulle 60-69enni possono essere generalizzabili alle 70-74enni. A fronte di un limitato incremento dei falsi positivi, l'efficacia predittiva è altissima in questa fascia di età.</p>

**TABLE V - OBSERVED INTERVAL CANCERS, EXPECTED INCIDENT CANCER, O/E RATIOS AND 95% CONFIDENCE INTERVAL BY YEARS SINCE LAST NEGATIVE TEST, SCREENING TEST AND AGE AT LAST TEST**

Years since test	First test		Repeated test		Total O/E (95% CI)
	O	E	O	E	
<b>Age-group 40-49</b>					
1	4	14.2	3	15.5	0.24 (0.09-0.48)
2	6	13.4	5	13.1	0.41 (0.21-0.74)
3	11	9.8	7	8.5	0.98 (0.58-1.55)
4-5	10	9.5	3	4.9	0.90 (0.48-1.54)
<b>Age-group 50-59</b>					
1	0	8.5	6	26.1	0.17 (0.06-0.38)
2	4	8.4	10	22.9	0.45 (0.24-0.75)
3	4	6.1	7	15.5	0.51 (0.23-0.95)
4-5	1	8.9	8	9.0	0.50 (0.26-0.94)
<b>Age-group 60-69</b>					
1	0	7.9	3	25.4	0.09 (0.02-0.26)
2	0	7.7	5	21.3	0.17 (0.05-0.40)
3	3	5.8	5	14.7	0.39 (0.16-0.77)
4-5	2	7.5	9	12.3	0.56 (0.28-0.99)

	<p>In una casistica della Regione Emilia Romagna, non pubblicata, è stato calcolato il rapporto tra cancro osservati e cancro attesi nei 5 anni successivi all'ultima mammografia di screening negativa eseguita a 68 o 69 anni (Emilia-Romagna, 1997-2008).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ANNO</th> <th>Primo</th> <th>Secondo</th> <th>Terzo</th> <th>Quarto</th> <th>Quinto</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Donne/anno a rischio*</td> <td>105,542</td> <td>80,980</td> <td>52,659</td> <td>33,901</td> <td>18,723</td> </tr> <tr> <td>Cancro osservati (O)</td> <td>32</td> <td>86</td> <td>106</td> <td>84</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>Cancro attesi (A)†</td> <td>352.8</td> <td>270.7</td> <td>175.7</td> <td>112.4</td> <td>61.8</td> </tr> <tr> <td>Rapporto O:A</td> <td>0.09</td> <td>0.32</td> <td>0.60</td> <td>0.75</td> <td>0.81</td> </tr> <tr> <td>IC 95%</td> <td>(0.06-0.13)</td> <td>(0.25-0.39)</td> <td>(0.49-0.73)</td> <td>(0.60-0.92)</td> <td>(0.60-1.07)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Numero aggiustato per la mortalità generale regionale.</p> <p>† L'incidenza attesa in assenza di screening è stata stimata con un modello età-periodo-coorte con regressione binomiale negativa.</p>	ANNO	Primo	Secondo	Terzo	Quarto	Quinto	Donne/anno a rischio*	105,542	80,980	52,659	33,901	18,723	Cancro osservati (O)	32	86	106	84	50	Cancro attesi (A)†	352.8	270.7	175.7	112.4	61.8	Rapporto O:A	0.09	0.32	0.60	0.75	0.81	IC 95%	(0.06-0.13)	(0.25-0.39)	(0.49-0.73)	(0.60-0.92)	(0.60-1.07)	
ANNO	Primo	Secondo	Terzo	Quarto	Quinto																																	
Donne/anno a rischio*	105,542	80,980	52,659	33,901	18,723																																	
Cancro osservati (O)	32	86	106	84	50																																	
Cancro attesi (A)†	352.8	270.7	175.7	112.4	61.8																																	
Rapporto O:A	0.09	0.32	0.60	0.75	0.81																																	
IC 95%	(0.06-0.13)	(0.25-0.39)	(0.49-0.73)	(0.60-0.92)	(0.60-1.07)																																	

## Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>○ Low</li> <li>● Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	Le prove locali aggiuntive (ultima ricerca dicembre 2020) vanno nella direzione di confermare i risultati delle ultime revisioni sistematiche internazionali.	

## Values

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Important uncertainty or variability</li> <li><input checked="" type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability</li> <li><input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability</li> <li><input type="radio"/> No important uncertainty or variability</li> <li><input type="radio"/> No known undesirable outcomes</li> </ul>	<p>I dati raccolti nel contesto dello studio italiano Donna Informata (7), sia durante il focus group preparatorio sia nel trial stesso, seppure relativi a una popolazione selezionata, riportano informazioni sui valori attribuiti dalle donne agli outcome dello screening.</p> <p>Dall'analisi tematica dei materiali informativi rivolte alle donne afferenti allo screening mammografico milanese (De Nard F, 2021) è emersa una percezione sproporzionata dei rischi con una maggiore apprensione per i falsi negativi rispetto alla sovradiagnosi.</p>	<p>La sovradiagnosi in questa fascia di età è un problema da non sottovalutare, sia per le conseguenze psicologiche che per l'incrementato numero di procedure invasive. E' anche difficile da comunicare correttamente, dato che, della popolazione screenata, sembra sia percepita meno a livello di preoccupazione.</p>

## Balance of effects

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input checked="" type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Non abbiamo considerato evidenze locali per l'inclusione nelle meta-analisi</p>	<p>Add considerations made be the adoloping panel, including the justification for any change in judgment.</p>

## Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	

- Large costs
- Moderate costs
- Negligible costs and savings
- Moderate savings
- Large savings
- Varies
- Don't know

Nella raccomandazione di una conferenza di consenso italiana (2) sono stati stimati i carichi di lavoro annuali in più rispetto a quelli valutati per lo screening biennale nella fascia 50-69 anni. Nelle donne 70-74 anni si stima un aumento del carico di lavoro del 19%. Lo studio non è stato incluso nella revisione dell'ECIBC-GDG perché non quantifica i costi, ma, limitatamente riferito al contesto italiano, i costi per prestazione sono noti.

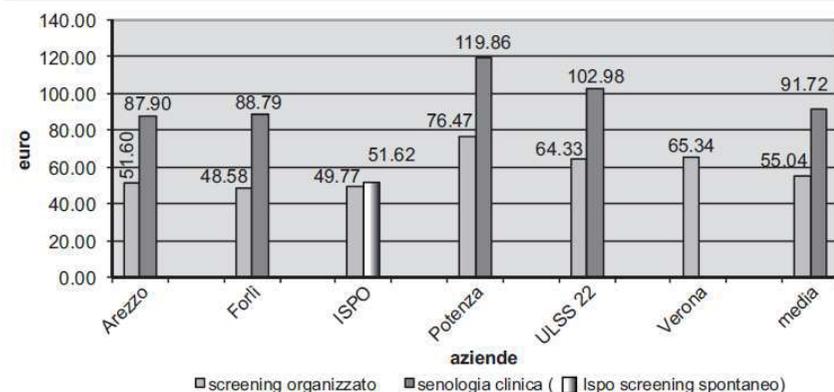
fascia di età	40-44	45-49	50-69	70-74	totale
soggetti da invitare	161.947	143.585	267.853	61.457	634.842
partecipazione su 100 invitati (stima)	70%	70%	60%	50%	-
soggetti esaminati	113.363	100.509	160.712	30.728	405.312
aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+ 70%	+62%	-	+ 19%	
<b>Primo screening</b>					
approfondimenti su 100 esaminati (stima)	12%	10%	7%	6%	-
soggetti approfonditi	13.603	10.051	11.250	1.844	36.748
aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+121%	+89%	-	+16%	-
<b>Screening successivi</b>					
approfondimenti su 100 esaminati (stima)	9%	7%	5%	4%	-
soggetti approfonditi	10.203	7.035	8.036	1.289	26.503
aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+127%	+87%	-	+15%	-

*Tabella 7. Carico di lavoro annuale nell'ipotesi di estensione a fasce di età diverse da quelle a cui viene attualmente offerto lo screening (50-69enni). Basato sui dati di popolazione della regione Emilia Romagna, Gennaio 2005.*

*Table 7. Yearly workload expected by extending screening to different age groups as compared to current practice (age 50-69). Data are based on January 2005 data on the resident population in Emilia Romagna region.*

Lo studio di Mantellini Lippi (8) quantifica il costo per donna screenata in diversi programmi con differenti modelli organizzativi, il range va da 49 a 76 euro (valuta 2009). È stato inoltre quantificato il costo nei servizi in cui le donne accedono spontaneamente per prevenzione (in questo caso erano comprese anche donne di età inferiore ai 50 anni) con un range che va da 88 a 119 € (valuta 2009). Lo studio non è stato incluso nella revisione sistematica perché non indicizzato nelle banche dati utilizzate, ma è stato citato nelle additional consideration di molti EtD.

FIGURA 7.1



Costi di percorso nelle aziende partecipanti. Confronto tra screening organizzato, senologia clinica e screening spontaneo (Ispo, Firenze). Nel biennio considerato sono state registrate 83.911 donne rispondenti allo screening organizzato e 31.754 primi accessi alla senologia clinica e allo screening spontaneo.

Lo studio sui costi sociali dello screening mammografico (9) ha analizzato i costi (diretti ed indiretti) che le donne devono sostenere per fare una mammografia di prevenzione sia nel contesto di screening organizzato che in quello ad accesso spontaneo. Tale costo sociale è per lo screening 13 €, spontaneo 102€. Lo studio non è indicizzato nelle banche dati utilizzate per la revisione sistematica dell'ECIBC-GDG.

Tabella 9. Costi sociali per entrambe le tipologie di screening, stratificati per età e per processo (euro per UDP = donna media)

ATTIVITÀ	SCREENING SPONTANEO				SCREENING ORGANIZZATO		
	< 49	50 - 60	> 60	tutte	50 - 60	> 60	tutte
ottenere richiesta del medico	13,79	12,10	9,68	12,90			
prenotare l'appuntamento	6,79	8,45	9,43	7,52			
spostare l'appuntamento	0,36	0,04	0,31	0,27	0,33	0,22	0,27
fare la mammografia	59,46	49,24	41,92	54,86	13,00	12,36	12,62
ritirare la risposta mammografia	22,45	20,28	20,81	21,70	0,03	0,00	0,01
<b>TOTALE</b>	<b>102,85</b>	<b>90,12</b>	<b>82,15</b>	<b>97,24</b>	<b>13,36</b>	<b>12,58</b>	<b>12,90</b>
n	188	78	33	299	127	181	308

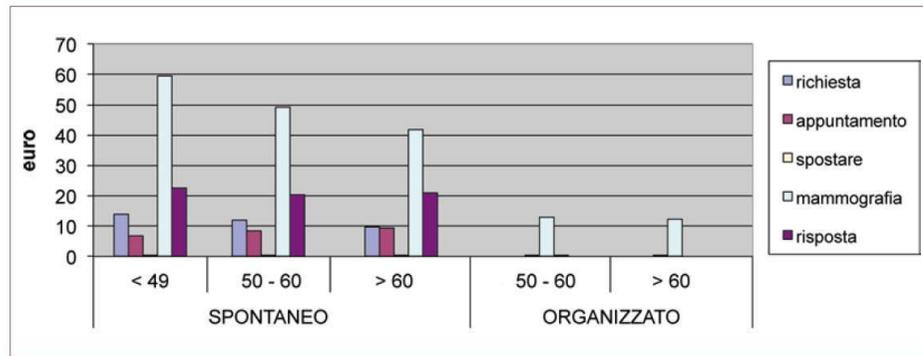


Figura 9. Costo sociale medio per donna. Stratificazioni per età, per processo e per tipologia di screening

## Certainty of evidence of required resources

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>○ Low</li> <li>● Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>Example: 'no additional research evidence, local or global considered': or 'additional local evidence identified: xxx'; and/or 'additional global evidence identified: xxx'.</p>	<p>In ambito italiano esistono diversi studi sui costi, pertanto il Panel ritiene di definire la certezza dell'evidenza come "moderate".</p> <p>Anche in questo caso, il Panel sottolinea che il livello di evidenze disponibili cambia considerando intervalli diversi.</p>

## Cost effectiveness

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input checked="" type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> No included studies</li> </ul>	I dati sui costi dei programmi di screening sono ben quantificati in diversi contesti.	Rispetto ad altre fasce di età, lo screening è particolarmente efficiente nel trovare cancro tra le 70 e 74enni, pertanto il giudizio si colloca tra "probably favors" e "favors".

## Equity

What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Due studi italiani riportano una riduzione delle disuguaglianze negli esiti di salute collegati al cancro della mammella in seguito all'attivazione dei programmi di screening (10, 11). Puliti et al (2011) utilizzano un indice di deprivazione per piccole aree e trovano nel periodo pre-screening una sopravvivenza nelle più deprivate del 52% e del 54% nelle meno deprivate; dopo la piena attivazione del programma di screening a Firenze trovano una sopravvivenza dell'87% e dell'86%, rispettivamente. Queste osservazioni sono riferite alla fascia 50-69 anni. Pacelli et al. (2013) osservano, nelle donne di età inferiore ai 70 anni, prima dell'attivazione dei programmi in Emilia-Romagna una proporzione di cancro stadio II+ del 51% nelle donne con basso titolo di studio e del 45% in quelle con alto titolo di studio; la sopravvivenza a 5 anni era dell'87% e 91%. Dopo l'attivazione dei programmi la proporzione di cancro stadio II+ diventa del 44% nelle meno istruite e rimane del 44% nelle più istruite; la sopravvivenza passa al 95% e 93%, rispettivamente. I dati PASSI mostrano che la partecipazione ai programmi di screening riduce le disuguaglianze esistenti nell'accesso alla mammografia: nelle donne con basso titolo di studio la copertura dovuta allo screening organizzato è del 53% e quella a screening spontaneo 12%, mentre nelle donne con alto titolo di studio la copertura dovuta allo screening organizzato è del 53% mentre quella dovuta allo screening spontaneo del 27%; per le donne straniere la copertura dovuta allo screening organizzato è 59% e solo il 10% nello spontaneo, mentre nelle donne italiane la copertura da screening organizzato è 55% e quella da screening spontaneo è 19%.</p> <p><b>Data ultima ricerca: dicembre 2020</b></p>	Le evidenze disponibili a livello italiano non sono specificamente riferite alle donne di età superiore ai 69 anni. Da valutare se possano considerarsi estrapolabili a questa fascia di età.

## Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<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>Dall'analisi tematica dei materiali informativi rivolte alle donne afferenti allo screening mammografico milanese (12) sono emersi 5 temi fondamentali. Di rilievo per la questione "limiti di età", le preferenze organizzative che si caratterizzano per un senso di sfiducia data dall'aver ottenuto informazioni sbagliate da altre fonti.</p> <h3>Preferenze organizzative: limiti di età</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atteggiamento di <b>sfiducia</b> da parte di alcune donne nei confronti dei limiti di età del programma:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;50 anni [<i>"Non sono d'accordo, dovrebbe iniziare già a 40 anni, il tumore capita spesso alle donne giovani"</i>; <i>"Però sinceramente può comparire prima dei 50, io anticiperei"</i>; <i>"Sarebbe meglio dire perché solo questa età...ma poi non bisognerebbe iniziare prima dei 50?"</i>]</li> <li>• &gt;74 anni [<i>"Non è giusto abbandonare le donne"</i>, <i>"Dopo 74 anni possiamo anche morire?"</i>]</li> </ul> </li> <li>• Sfiducia indotta da <b>informazioni incongruenti</b> ricevute da altre fonti [<i>"Il mio ginecologo dice che il rischio è più alto nelle donne tra i 40 ed i 50 anni!"</i>; <i>"Sì, ma il mio ginecologo dice il contrario, che il periodo tra i 40 ed i 45 anni è il più rischioso. Questo è grave!"</i>]</li> <li>• Anche dopo aggiunta di approfondimenti circa le motivazioni dei limiti di età del programma, tale atteggiamento si è dimostrato ineradicabile in alcune donne intervistate, suggerendo l'opportunità di <b>interventi comunicativi precoci</b> sfruttando diversi media</li> </ul>	<p>L'accettabilità appare condivisa dai professionisti e dalle donne, e probabilmente dai decision maker, che hanno effettuato delle prese di posizione formalizzate. L'aspetto più operativo però ha subito dei ritardi, con una implementazione a macchia di leopardo a livello regionale. In diverse Regioni è stato implementato lo screening nella fascia di età 70-74 preferendolo a quella 45-49.</p>

## Feasibility

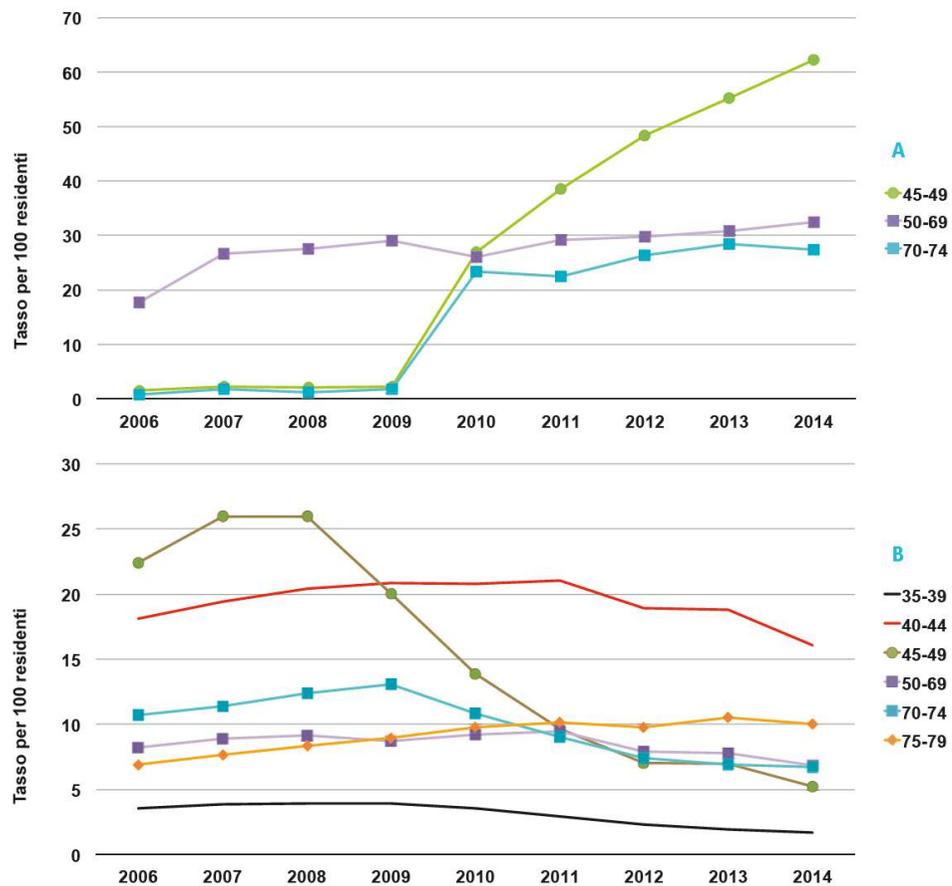
Is the intervention feasible to implement?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<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>Relativamente alle ultrasessantenni i dati ONS evidenziano che nel 2018 sono state invitate 281.408 donne, pari a circa il 30% della popolazione target, e 178.922 hanno risposto all'invito con una partecipazione che sfiora il 64%. Delle donne invitate in questa fascia di età, le Regioni Emilia-Romagna, Umbria, Basilicata e Lombardia invitano il 92%, 56%, 98% e 96% delle donne residenti rispettivamente. Il Friuli-Venezia-Giulia, e il Veneto ne invitano circa il 60% ciascuna, mentre Piemonte, Toscana e Valle d'Aosta percentuali al di sotto del 30%.</p> <p>Nello studio sull'allargamento delle fasce di età e sul governo della pratica mammografica (13) della Regione Emilia Romagna emerge che l'allargamento alle fasce di età 45-49 e 70-74 il volume dei test di screening è più che</p>	

raddoppiato (periodo 2008-2014). Tuttavia, i provvedimenti presi contestualmente per il controllo dello spontaneo inappropriato sono riusciti a contenere l'eccesso netto di mammografie con-ogni-indicazione nelle radiologie pubbliche a +40%. Lo studio è successivo alla revisione sistematica dell'ECIBC-GDG.

Figura 1. Curva dei tassi percentuali annui di mammografia nella Regione Emilia-Romagna, 2006-2014, per classe d'età e per causa d'accesso: (A) screening organizzato; (B) screening spontaneo; (C) mammografia diagnostica.

Figure 1. Curve of annual percent mammography rates in the Emilia-Romagna Region (Northern Italy), by age group and indication: (A) organised screening; (B) spontaneous screening; (C) diagnostic mammography.



## SINTESI DEI GIUDIZI

CRITERI	ORIGINAL	IMPORTANCE FOR DECISION	ADOLOPMENT	IMPORTANCE FOR DECISION
PROBLEM	Yes		Yes	
DESIRABLE EFFECTS	Large		Large	
UNDESIRABLE EFFECTS	Moderate		Moderate	
CERTAINTY OF EVIDENCE	Moderate		Moderate	
VALUES	Possibly important uncertainty or variability		Possibly important uncertainty or variability	
BALANCE OF EFFECTS	Favors the intervention		Favors the intervention	
RESOURCES REQUIRED	Varies		Moderate costs	
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	No included studies		Moderate	
COST EFFECTIVENESS	No included studies		Favors the intervention	
EQUITY	Don't know		Probably increased	
ACCEPTABILITY	Yes		Probably yes	
FEASIBILITY	Probably yes		Probably yes	

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Original				
Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	<b>Conditional recommendation for the intervention</b> ●	Strong recommendation for the intervention ○
Adolopment				
Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	<b>Conditional recommendation for the intervention</b> ●	Strong recommendation for the intervention ○

## CONCLUSIONI

### Recommendation

For asymptomatic women aged 70 to 74 with an average risk of breast cancer, the ECIBC's Guidelines Development Group (GDG) suggests mammography screening over no mammography screening, in the context of an organised screening programme (conditional recommendation, moderate certainty of the evidence).

### Justification

#### Overall justification

The conditional recommendation (rather than strong) in favour of mammography screening over no mammography screening, in the context of an organised screening programme, was the result of a balance of the health effects that favours mammography screening, in the context of moderate quality evidence about these effects; despite possibly important uncertainty or variability in how much women value the main outcomes. As agreement within the GDG for the direction of this recommendation could not be reached, voting among members without Col resulted in the following: 14 members voted in favour of 'conditional recommendation', 6 members voted in favour of 'strong recommendation', and 2 members abstained.

#### Detailed justification

##### *Desirable Effects*

Mammography, compared to no screening, reduces the risk of breast cancer mortality (690 fewer breast cancer deaths per 100 000, with a range from 270 more to 1380 fewer deaths, or 207 fewer breast cancer deaths per 100 000, with a range from 81 more to 414 fewer deaths, using 3% and 0.9% baseline risk, respectively) (high quality evidence). It also reduces the risk of stage IIA breast cancer or higher (385 fewer cases per 100 000 women) (low quality evidence) and tumour size  $\geq 50$  mm (63 fewer tumours size  $\geq 50$ mm per 100 000 women) (low quality evidence). However, these findings were not statistically significant.

##### *Undesirable Effects*

Women aged 40 to 74 randomised to invitation to screening were more likely to undergo mastectomy (180 more mastectomies per 100 000 women) (low quality evidence). Overdiagnosis data was not available but was extrapolated from the 50 to 69 age group (10.1% (moderate quality evidence) from a population perspective and 17.3% from the perspective of a woman invited to screening (moderate quality evidence)).

Mammography screening compared with no screening did not increase the number of women aged 43 to 74 treated with chemotherapy (very low quality evidence). Women who had further testing following their routine mammogram experienced significant short-term anxiety. Estimated cumulative risk of a false-positive screening result in women aged 50 to 69 undergoing 10 biennial screening tests was 19.7% with 2.2% of women having a needle biopsy after an initial screening mammogram. False-positive mammograms are also associated with greater anxiety and distress about breast cancer as well as negative psychological consequences that may last up to three years (low quality evidence).

### Subgroup considerations

This recommendation does not apply to high-risk women (see recommendations for women with high breast density).

### Implementation considerations

Continued screening in this age group should be guided by life expectancy.

Alternative strategies may be needed to extend screening to age groups that were screened at a younger age.

# Monitoring and evaluation

Future monitoring and evaluation of screening services should consider risks and benefits in the context of evolving treatment and management protocols.

Monitoring and evaluation criteria are being developed within the ECIBC initiative.

## Research priorities

Original

1. Explore other treatment options such as active surveillance/monitoring.
2. Further evaluation needed regarding the incremental benefits and harms of additional screening from age 70 onwards in women who have been regularly screened before age 70.
3. Carry out context-specific cost-effectiveness research.

Adolopment

Elaborazione di algoritmi per calcolare i benefici in termini di anni di vita guadagnati, anche rispetto all'aspettativa di vita residua, al fine di comunicare meglio alla donna l'opportunità o meno di sottoporsi allo screening

## APPENDICE 1 - SUMMARY OF FINDINGS TABLE

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	lo screening mammografico organizzato	nessuno screening mammografico	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Breast cancer mortality (follow up: medio 20 anni)</b>												
2 <sup>1,2,a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante <sup>b,c</sup>	non importante <sup>d</sup>	nessuno	60/7598 (0.8%)	0.9%	RR 0.77 (0.54 a 1.09)	207 meno per 100.000 (da 414 meno a 81 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
								3.0% <sup>e</sup>		690 meno per 100.000 (da 1.380 meno a 270 più)		

Other cause mortality (follow up: medio 7.9 anni)<sup>f</sup>

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	lo screening mammografico organizzato	nessuno screening mammografico	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
2 <sup>3,a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	2834/10339 (27.4%)	27.0% <sup>g</sup>	RR 1.01 (0.91 a 1.10)	270 più per 100.000 (da 2.430 meno a 2.700 più)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
<b>Stage IIA or higher (tumour size ≥ 20 mm)<sup>f</sup></b>												
1 <sup>4,a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	molto serio <sup>b,h</sup>	non importante	nessuno	389/57236 (0.7%)	1.1% <sup>g</sup>	RR 0.64 (0.55 a 0.73)	385 meno per 100.000 (da 482 meno a 289 meno)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
<b>Tumour size ≥ 50 mm</b>												
1 <sup>4,a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	molto serio <sup>b,h</sup>	non importante	nessuno	62/57236 (0.1%)	0.2% <sup>g</sup>	RR 0.63 (0.45 a 0.89)	63 meno per 100.000 (da 94 meno a 19 meno)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
<b>Overdiagnosis (population perspective)</b>												
2 <sup>5,6,a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	serio <sup>b,i</sup>	non importante	nessuno	10.1% (95% CI 8.6%-11.6%) <sup>j</sup>				⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
<b>Overdiagnosis (woman perspective)</b>												
2 <sup>5,6,a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	serio <sup>b,i</sup>	non importante	nessuno	17.3% (95%CI 14.7%-20.0%) <sup>k</sup>				⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
<b>Rate of mastectomies (women ages 40-74 at inclusion)</b>												
5 <sup>2,7,8,9,10</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante <sup>l</sup>	molto serio <sup>b,h</sup>	non importante	nessuno	1542/144920 (1.1%)	0.9%	RR 1.20 (1.11 a 1.30)	180 più per 100.000 (da 99 più a 270 più)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
<b>Provision of chemotherapy (women ages 40-74 at inclusion)</b>												
2 <sup>2,9,10</sup>	studi randomizzati	non importante	serio <sup>m</sup>	molto serio <sup>b,n</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	252/59677 (0.4%)	0.4%	RR 0.86 (0.52 a 1.41) <sup>o</sup>	56 meno per 100.000 (da 192 meno a 164 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
<b>Quality of life (inferred from psychological effects)<sup>f</sup></b>												
54 <sup>11</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante <sup>p</sup>	non importante	non importante	nessuno	One systematic review with 54 studies included -no meta-analysis - (Brett 2005). Mammographic screening does not appear to create anxiety in women who are given a clear result after a mammogram and subsequently placed on routine recall. Mixed results about anxiety in women recalled for further testing: several studies reported transient or long term (from 6 months to 1 year after recall) anxiety, while other studies reported no differences in anxiety levels. The nature and extent of further testing seem to determine the extent of anxiety.				⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE

False-positive related adverse effects (psychological distress)<sup>f</sup>

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca di riproducibilità dei risultati	Manca di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	lo screening mammografico organizzato	nessuno screening mammografico	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
24 <sup>12,13</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	Two systematic reviews. One review included 17 studies and found that women who received a false-positive mammogram result had greater distress, fear, anxiety, and worry about breast cancer (Saltz 2010). The second review included 7 studies, the psychological distress using diseases-specific measurements, in women (age not specified) with a false-positive mammogram at 35 months after the last assessment was ; for women that needed further mammography RR=1.28 (95%CI 0.82-2.00); for women placed in early recall the RR=1.82 (95%CI 1.22-2.72); for women that needed a fine needle puncture aspiration RR=1.80 (95%CI 1.17-2.77); for women that needed a biopsy RR=2.07 (95%CI 1.22-3.52); no differences in generic measures of general anxiety and depression were observed at 6 weeks after assessment and 3 months after screening Bond (2013).		⊕⊕○○ BASSA		IMPORTANTE	
<b>False-positive related adverse effects (biopsies and surgeries)<sup>f</sup></b>												
4 <sup>14</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	serio <sup>g</sup>	non importante	nessuno	Results from literature review (4 studies, 390 000 women aged 50 to 69) showed an overall false-positive screening result of 19.7% in women undergoing 10 biennial screening tests (pooled risk estimate based on 3 studies; range 8 - 21%). This was related to a 2.9% pooled cumulative risk of an invasive procedure with benign outcome (range 1.8% to 6.3%; based on 2 studies) and 0.9% risk of undergoing surgical intervention with benign outcome (based on 1 study) (Hofvind 2012). Cross-sectional data from the EUNICE Project (women aged 50 to 69): 17 countries, 20 screening programmes, 1.7 million initial screens, 5.9 million subsequent screens; showed that 2.2% and 1.1% of all screening examinations resulted in needle biopsy among women without breast cancer (initial and subsequent screens, respectively). In addition, 0.19% and 0.07% of all screening examinations resulted in surgical interventions among women without breast cancer (initial and subsequent screens, respectively).		⊕○○○ MOLTO BASSA		IMPORTANTE	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

## Spiegazioni

- The reference listed in the evidence profiles correspond to the specific publications used to extract crude data for estimating the outcomes' effect size s. Additional reference describing the characteristics of the included studies can be found in the document's main text of this systematic review.
- Trials were conducted more than 20 years ago. Currently, women have higher adherence to breast cancer screening while quality control of screening and breast cancer care have improved.
- Despite concerns about indirectness from the trials, including the fact that the population age range of 40 to 74 is broader than the age range in this question, after considering evidence from contemporary non-randomised studies (Broeders 2012) the GDG did not downgrade the quality of evidence for indirectness.
- For the mortality related outcomes, the GDG decided not to downgrade for imprecision because the relative effect is consistent with those in other age groups and that lends support that the estimate of the effect is close to what is reported here. This decision is also reinforced by the fact that, if the indirect evidence from the 50-69 age stratum were considered here, the certainty of the evidence for this outcome would also have been rated as 'moderate', as a result of downgrading that evidence from 'high' to 'moderate' by one level for indirectness and using it here.
- UK cancer registry data indicate a higher estimate, of 3% over 20 years.
- The GDG changed the importance of the outcome from 'critical' to 'important' because the members felt this outcome influenced neither the direction nor the strength of the recommendation.
- Median or mean of the control group of the included studies unless otherwise specified.
- Analysis includes women aged 40-74 years, however only about 13% of women were  $\geq 70$  years.
- Indirect data from women aged 50 to 69.
- Estimate from a meta-analysis of 2 trials including women aged 50 to 69 (CNBSS-2 and Malmo I) in which women in the control group were not offered mammography screening at the end of the trial. Excess cancers as a proportion of cancers diagnosed over whole follow-up period in women invited for screening (population perspective). Independent UK Panel on Breast Cancer Screening (2012).
- Estimate from a meta-analysis of 2 trials (CNBSS-2 and Malmo I) in which women in the control group were not offered mammography screening at the end of the trial. Excess cancers as a proportion of cancers diagnosed during screening period in women invited for screening (woman perspective).
- Some studies were sub-optimally randomised and had non-blinded assessment of cause of death; however analysis restricted to low risk of bias trials provided a similar risk estimate.
- Unexplained inconsistency with statistical heterogeneity ( $I^2 = 71\%$ ,  $p = 0.06$ ).
- Chemotherapy protocols and their indications have significantly changed (e.g. node status was not determined in earlier studies).
- Same assumptions as in younger women can be made about lead time. This may be an even bigger issue in older women and it is influenced by life expectancy.
- Unexplained inconsistency for variability in anxiety in the group of women recalled for further testing.
- Studies included women aged 50 to 69. The estimates are likely lower within the stratum of women aged 70 and older.

## BIBLIOGRAFIA

### *Studi inclusi in fase di adolopment:*

1. AIOM, AIRTUM, SIAPEC. I numeri del cancro in Italia. 2020.
2. Distante V, Ciatto S, Frigerio A, Naldoni C, Paci E, Ponti A, et al.. Recommendations of a national Italian Consensus Conference on the opportunity of extending screening service by mammography to 40-49 and 70-74 years of age women. *Epidemiol Prev*; 2007.
3. Sardanelli F, Aase HS, Álvarez M, Azavedo E, Baarslag HJ, Balleyguier C et al.. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *Eur Radiol*; 2017.
4. Mao Z, Nyström L, Jonsson H. Effectiveness of Population-Based Service Screening with Mammography for Women Aged 70–74 Years in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 2020.
5. X, García-Albéniz, MA, Hernán, RW, Logan, M, Price, K, Armstrong, J, Hsu. Continuation of Annual Screening Mammography and Breast Cancer Mortality in Women. *Annals of internal medicine*; 2020.
6. Paci E, Ciatto S, Buiatti E, Cecchini S, Palli D, Rosselli del Turco M. Early indicators of efficacy of breast cancer screening programmes. Results of the Florence district programme. *Int J Cancer*; 1990.
7. Roberto A, Colombo C, Candiani G, Satolli R, Giordano L, Jaramillo L, et al.. 'Donna Informata', il primo trial randomizzato, pragmatico, multicentrico, italiano, promosso dal GISMa, che ha misurato l'impatto di uno strumento dinamico, basato sul web, nel favorire la partecipazione informata delle donne allo screening mammografico.. Report GISMa; 2020.
8. Mantellini P, Biagi C, D'Angelo D, Falini P, Lippi G, Martello G,. La prevenzione del tumore della mammella. I costi dello screening. Un'analisi in logica activity based.. 2012.
9. Mantellini P, Biagi C, D'Angelo D, Falini P, Lippi G, Martello G. I costi sociali dello screening mammografico Una indagine in ambito di sanità pubblica. 2014.
10. Puliti D, Miccinesi G, Manneschi G, Buzzoni C, Crocetti E, Paci E, et al.. Does an organised screening programme reduce the inequalities in breast cancer survival?. *Annals of Oncology*; 2011.
11. Pacelli B, Carretta E, Spadea T, Caranci N, Di Felice E, Stivanello E, et al.. Does breast cancer screening level health inequalities out? A population-based study in an Italian region. *European Journal of Public Health*; 2013.
12. De Nard F, Deandrea S, Bastiampillai AJ, Cavazzana L, Carnevali D, Principi N, et al.. Women's perception, preconceptions and information preferences for the limitations of breast cancer screening and overdiagnosis: a think-aloud study on the new information materials of the Agency for Health Protection of the Metropolitan City of Milan.. 2021.
13. Sassoli de Bianchi P, Ravaioli A, Ferretti S, Finarelli AC, Giannini A, Naldoni C, et al.. Extension of the target-age range of mammography screening programme and governance of mammography practice in the Emilia-Romagna Region (Northern Italy). *Epidemiol Prev*; 2017.

### *Studi inclusi nella Summary of Findings:*

1. Tabar L, Duffy SW, Yen MF, Warwick J, Vitak B, Chen HH, Smith RA.. All-cause mortality among breast cancer patients in a screening trial: support for breast cancer mortality as an end point.. *J Med Screen*; 2002.
2. Nyström L, Andersson I, Bjurström N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE.. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials.. *Lancet*.; 2002.
3. Tabar L, Fagerberg G, Duffy SW, and N E Day. The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit.. *J Epidemiol Community Health*; 1989 .
4. Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Smart CR, Gad A et al.. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial.. *Cancer*.; 1995.
5. Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, Manjer J, Garne JP. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ*; 2006.
6. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C.. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years.. *J Natl Cancer Inst*.; 2000.
7. AB, Miller. The costs and benefits of breast cancer screening.. *Am J Prev Med*; 1993.
8. J, Frisell. Mammographic screening for breast cancer [thesis]. Stockholm: Södersjukhuset; 1989.
9. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial.. 1988; 1988.
10. Tabar L, Chen HH, Duffy SW, Krusemo UB.. Primary and adjuvant therapy, prognostic factors and survival in 1053 breast cancers diagnosed in a trial of mammography screening.. *Jpn J Clin Oncol*. ; 1999.
11. Brett J, Bankhead C, Henderson B, Watson E, Austoker J.. The psychological impact of mammographic screening. A systematic review.. *Psychooncology*; 2005.
12. Bond M, Pavey T, Welch K, Cooper C, Garside R, Dean S, et al.. Systematic review of the psychological consequences of false-positive screening mammograms.. *Health Technol Assess*; 2013.
13. Salz T, Richman AR, Brewer NT. Meta-analyses of the effect of false-positive mammograms on generic and specific psychosocial outcomes.. *Psychooncology*.; 2010.
14. Hofvind S1, Ponti A, Patnick J, Asuncion N, Njor S, Broeders M, et al. False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service screening programmes.. *J Med Screen*. ; 2012.

## QUESITO 9

**Dovrebbe lo screening mammografico annuale vs screening mammografico biennale essere utilizzato per la diagnosi precoce del cancro della mammella nelle donne di età compresa tra 70 e 74 anni?**

<b>POPULATION:</b>	Donne di età compresa tra 70 e 74 anni, asintomatiche, non incluse in percorsi specifici per rischio eredo-famigliare
<b>INTERVENTION:</b>	lo screening mammografico annuale
<b>COMPARISON:</b>	screening mammografico biennale
<b>MAIN OUTCOMES:</b>	Stadio tumore (IIB-IV); esiti falsi positivi; invio a biopsia
<b>SETTING:</b>	Italia
<b>PERSPECTIVE:</b>	Popolazione (Servizio Sanitario Nazionale)
<b>BACKGROUND:</b>	I programmi di screening organizzati italiani prevedono l'invito attivo per le donne a partire dai 45 o 50 anni di età. Alcune Regioni italiane hanno già esteso l'invito attivo alla fascia 40-74 anni, ma l'implementazione è ancora disomogenea nel paese. Sebbene le linee di indirizzo nazionali diano l'indicazione dell'intervallo biennale, la pratica opportunistica e /o la possibilità di accedere a mammografie nell'intervallo tra i due inviti con l'impegnativa del medico curante fanno sì che la diffusione della mammografia annuale anche in questa fascia di età sia diffusa nel nostro paese.
<b>CONFLICT OF INTEREST:</b>	<u>Gestione del conflitto di interesse (Col):</u> 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 o alla votazione della raccomandazione.

## VALUTAZIONE

<b>Problem</b>		
Is the problem a priority?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>In Italia, il cancro della mammella è la neoplasia più frequentemente diagnosticata nelle donne in tutte le fasce di età e la più frequente causa di morte per tumore. I tumori maligni della mammella mostrano un aumento di incidenza tra il 2008 e il 2016, ma l'incremento è più evidente nella fascia di età sotto i 50 anni (+1.6% medio annuo). Il tasso di mortalità per tumori mammari è in diminuzione di oltre il 6%, nel 2020 rispetto al 2015. Nel 2020 sono attese 55 000 nuove diagnosi e 12 300 decessi (3). Il tasso medio annuale di incidenza 2008-2016 è 147.7 per 100 000 (162.6 nord, 145.2 centro, 123.6 sud); il tasso di mortalità osservato nel 2015 è 31.5 per 100 000 e quello predetto per il 2020 è 29.5 (3). Nella raccomandazione di una conferenza di consenso italiana (4) sull'opportunità di estendere lo screening mammografico si riportava di che lo screening mammografico per le 70-74 enni la sensibilità attesa è la stessa, se non superiore, a quella ottenuta nelle 50-69enni (seno meno denso); la specificità attesa è la stessa, se non superiore, per la bassa prevalenza di lesioni benigne che possono creare problemi di diagnosi differenziale con il cancro, e per il minore effetto mascherante da seno denso e che le</p>	

	<p>condizioni precedenti implicano un maggior valore predittivo positivo dello screening e un minor costo per cancro diagnosticato. Il documento sottolineava altresì che vi erano dei potenziali effetti negativi quali una più bassa partecipazione all'aumentare dell'età, una minore aspettativa di vita rispetto alle donne più giovani con possibile interferenza delle cause competitive di mortalità con il beneficio dello screening, in quanto la riduzione della mortalità per carcinoma mammario, nelle 50-69enni tende a manifestarsi 6-7 anni dopo l'inizio dello screening. Si precisava inoltre che per la limitata aspettativa di vita e per le cause competitive di mortalità, il rischio di sovradignosi e di sovratrattamento è sostanzialmente più elevato che nelle donne più giovani. Il documento di consenso concludeva quindi che lo screening organizzato per le 50-69 era da considerarsi una priorità, ma che in presenza di sufficienti risorse e in funzione della aspettativa di vita si poteva estendere in toto alla fascia 70-74 anni o comunque rivolgere l'invito fino ai 74 anni a chi era stata una rispondente regola fino ai 69 anni. In un position paper europeo (5) è inoltre riportato che si sostiene lo screening mammografico nelle donne 50-69 enni e che è suggerito anche quello nelle donne fino a 73-75 anni di età. Nell'aggiornamento delle Linee Guida sulla diagnosi precoce del tumore della mammella dell'American Cancer Society pubblicato su JAMA nel 2015 (Oeffinger KC, 2015) basata su dati di incidenza e sopravvivenza USA emerge che la fascia di età 70-75 anni produce un numero di anni di vita persi pari al 6% inferiore.</p>	
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

## Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>● Small</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Il lavoro di Zheng Mao et al (6) affronta il tema dell'efficacia dell'estensione dello screening mammografico a 74 anni di età. Per fare questo utilizza il fatto che nelle varie contee svedesi (e in alcuni casi all'interno di queste) sono state adottate nel tempo politiche diverse su questo punto e con un intervallo di invito compreso tra i 18 (nelle più giovani) e i 24 mesi. In alcune lo screening organizzato era offerto fino a 69 anni in altri si prolungava fino a 74 anni di età. E' stato verificato che in questi due gruppi di aree la mortalità per cancro della mammella era simile prima del periodo in studio. Per misurare l'effetto si è adottata la tecnica dell'incidence based mortality cioè sono stati considerati solo i morti derivanti dai casi diagnosticati fra 70 e 74 anni di età. La comparazione ha dovuto tenere conto di numerosi fattori di aggiustamento, Con un follow up di circa 20 anni è stata osservata una riduzione di mortalità per cancro della mammella del 20 % (RR=0,80 95%CI 0,75-0,85). Se si tiene in considerazione la partecipazione effettiva all'invito la riduzione sale al 27% (95%CI 0,66-0,81). Questo studio osservazionale sembra confermare un effetto beneficiale dell'estensione del programma organizzato nella fascia di età 70-74 rispetto al fermarsi all'età di 69 anni. Questo lavoro non è stato inserito negli aggiornamenti delle LG dell'ECIBC per motivi cronologici. Il lavoro di Garcia-Albeniz X et al (7), pubblicato nel 2020 su Annals of Internal Medicine, è un trial pragmatico che, a partire dai dati osservazionali Medicare, ha confrontato, nella fascia 70-84 anni, due strategie di screening: screening mammografico annuale verso nessuno screening. L'analisi è stata condotta per gruppi età e precisamente 70-74 anni e 75-84 anni. Nelle 70-74 enni il rischio stimato di morte da cancro della mammella a 8 anni è risultato pari a 2.7 decessi x 1000 donne nel gruppo screening e 3.7 x 1000 donne nel gruppo no screening. Nelle 75-84 enni il rischio stimato di morte da cancro della mammella a 8 anni è risultato pari a 3.8 decessi x 1000 donne nel gruppo screening e a 3.7 nel gruppo no screening. Nella strategia screening annuale il rischio stimato di k mammario a 8 anni è del 5.3% nelle 70-74 enni e 5.8% nelle 74-84 enni. Nella strategia no screening il rischio è 3.9% in entrambe le fasce di età.</p> <p>La proporzione di interventi conservativi è maggiore nella strategia screening annuale e nella fascia 70-74 anni. Stesso andamento per la radioterapia (nel gruppo che fa screening differenza di 10 punti % tra 70-74 e 75-84), mentre inverso è l'andamento per la chemioterapia. In sintesi, le stime suggeriscono che continuare lo screening oltre i 75 anni di età non determina alcuna differenza sostanziale nella mortalità specifica per cancro nei successivi 8 anni rispetto alla cessazione dello screening. Anche questo lavoro non è stato inserito negli</p>	

aggiornamenti delle LG dell'ECIBC per motivi cronologici. In uno studio fiorentino (8) relativo alla attività di screening mammografico analogico degli anni 80 si evidenzia che, al primo test, nelle 50-59 l'anticipazione diagnostica è di circa 3 anni (rapporto P/I 3.14; CI 95%: 2.07-4.57) e che nelle 60-69 l'anticipazione diagnostica era di oltre 4 anni e mezzo (rapporto P/I 4.82; CI 95%: 3.42-6.59).

**TABLE IV – PREVALENCE-INCIDENCE RATIO AND 95% CI BY AGE GROUP AND SCREENING TEST. REPEATED TESTS ARE CONSIDERED ACCORDING TO TIME SINCE LAST TEST (<5 OR ≥5 YEARS)**

Age at screening test	Screening test		
	First P/I (95% CI)	Repeated (2nd to 6th)	
		<5 years P/I (95% CI)	≥5 years P/I (95% CI)
40-49			
40-44	0.76 (0.30-1.56)		
45-49	1.65 (0.75-3.13)	1.12 (0.63-1.81)	1.76 (0.49-4.49)
50-59	3.14 (2.07-4.57)	1.57 (1.09-2.17)	2.48 (1.31-4.23)
60-69	4.82 (3.42-6.59)	1.99 (1.45-2.65)	3.46 (1.97-5.61)

## Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Large</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> Small</li> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Nello studio fiorentino relativo alla attività di screening condotta a partire dalla metà degli anni 80 (8), è stata valutata l'incidenza proporzionale di cancri di intervallo: nelle donne 60-69 l'incidenza proporzionale per l'intervallo biennale (0.17) è ampiamente al di sotto dello standard europeo.</p>	

**TABLE V – OBSERVED INTERVAL CANCERS, EXPECTED INCIDENT CANCER, O/E RATIOS AND 95% CONFIDENCE INTERVAL BY YEARS SINCE LAST NEGATIVE TEST, SCREENING TEST AND AGE AT LAST TEST**

Years since test	First test		Repeated test		Total O/E (95% CI)
	O	E	O	E	
<b>Age-group 40–49</b>					
1	4	14.2	3	15.5	0.24 (0.09–0.48)
2	6	13.4	5	13.1	0.41 (0.21–0.74)
3	11	9.8	7	8.5	0.98 (0.58–1.55)
4–5	10	9.5	3	4.9	0.90 (0.48–1.54)
<b>Age-group 50–59</b>					
1	0	8.5	6	26.1	0.17 (0.06–0.38)
2	4	8.4	10	22.9	0.45 (0.24–0.75)
3	4	6.1	7	15.5	0.51 (0.23–0.95)
4–5	1	8.9	8	9.0	0.50 (0.26–0.94)
<b>Age-group 60–69</b>					
1	0	7.9	3	25.4	0.09 (0.02–0.26)
2	0	7.7	5	21.3	0.17 (0.05–0.40)
3	3	5.8	5	14.7	0.39 (0.16–0.77)
4–5	2	7.5	9	12.3	0.56 (0.28–0.99)

	<p>In una casistica della Regione Emilia Romagna, non pubblicata, è stato calcolato il rapporto tra cancro osservati e cancro attesi nei 5 anni successivi all'ultima mammografia di screening negativa eseguita a 68 o 69 anni (Emilia-Romagna, 1997-2008).</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">ANNO</th> <th>Primo</th> <th>Secondo</th> <th>Terzo</th> <th>Quarto</th> <th>Quinto</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Donne/anno a rischio*</td> <td>105,542</td> <td>80,980</td> <td>52,659</td> <td>33,901</td> <td>18,723</td> </tr> <tr> <td>Cancro osservati (O)</td> <td>32</td> <td>86</td> <td>106</td> <td>84</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>Cancro attesi (A)†</td> <td>352.8</td> <td>270.7</td> <td>175.7</td> <td>112.4</td> <td>61.8</td> </tr> <tr> <td>Rapporto O:A</td> <td>0.09</td> <td>0.32</td> <td>0.60</td> <td>0.75</td> <td>0.81</td> </tr> <tr> <td>IC 95%</td> <td>(0.06-0.13)</td> <td>(0.25-0.39)</td> <td>(0.49-0.73)</td> <td>(0.60-0.92)</td> <td>(0.60-1.07)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Numero aggiustato per la mortalità generale regionale.</p> <p>† L'incidenza attesa in assenza di screening è stata stimata con un modello età-periodo-coorte con regressione binomiale negativa.</p>	ANNO	Primo	Secondo	Terzo	Quarto	Quinto	Donne/anno a rischio*	105,542	80,980	52,659	33,901	18,723	Cancro osservati (O)	32	86	106	84	50	Cancro attesi (A)†	352.8	270.7	175.7	112.4	61.8	Rapporto O:A	0.09	0.32	0.60	0.75	0.81	IC 95%	(0.06-0.13)	(0.25-0.39)	(0.49-0.73)	(0.60-0.92)	(0.60-1.07)	
ANNO	Primo	Secondo	Terzo	Quarto	Quinto																																	
Donne/anno a rischio*	105,542	80,980	52,659	33,901	18,723																																	
Cancro osservati (O)	32	86	106	84	50																																	
Cancro attesi (A)†	352.8	270.7	175.7	112.4	61.8																																	
Rapporto O:A	0.09	0.32	0.60	0.75	0.81																																	
IC 95%	(0.06-0.13)	(0.25-0.39)	(0.49-0.73)	(0.60-0.92)	(0.60-1.07)																																	

## Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	Le prove locali aggiuntive (ultima ricerca dicembre 2020) vanno nella direzione di confermare i risultati delle ultime revisioni sistematiche internazionali.	

## Values

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>● Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> <li>○ No known undesirable outcomes</li> </ul>	I dati raccolti nel contesto dello studio italiano Donna Informata (9), sia durante il focus group preparatorio sia nel trial stesso, seppure relativi a una popolazione selezionata, riportano informazioni sui valori attribuiti dalle donne agli outcome dello screening. Dall'analisi tematica dei materiali informativi rivolte alle donne afferenti allo screening mammografico milanese (10) sono emersi 5 temi fondamentali. Tra queste, la percezione sproporzionata dei rischi con una maggiore apprensione per i falsi negativi rispetto alla sovradiagnosi.	Rispetto al contesto europeo, sembra che in Italia le donne accettino con più tranquillità il richiamo e un eventuale accertamento invasivo.

## Balance of effects

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>● Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	Non abbiamo considerato evidenze locali per l'inclusione nelle meta-analisi	

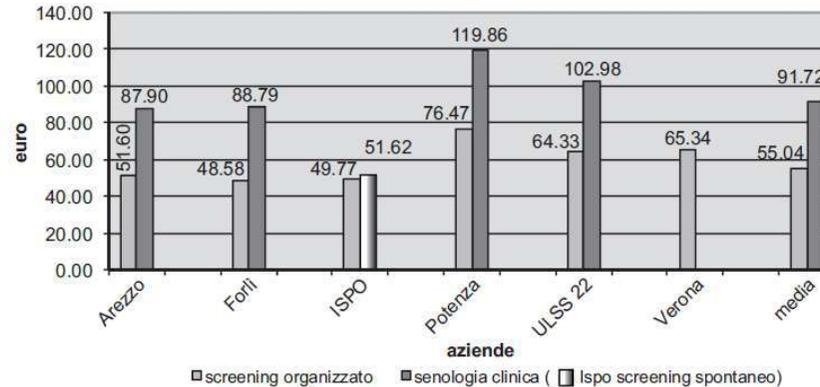
## Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																																																														
	Adolopment																																																																															
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Large costs</li> <li>○ Moderate costs</li> <li>○ Negligible costs and savings</li> <li>○ Moderate savings</li> <li>○ Large savings</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Nella raccomandazione di una conferenza di consenso italiana (4) sono stati stimati i carichi di lavoro annuali in più rispetto a quelli valutati per lo screening biennale nella fascia 50-69 anni. Nelle donne 70-74 enni si stima un aumento del carico di lavoro del 19%. Lo studio non è stato incluso nella revisione dell'ECIBC-GDG perché non quantifica i costi, ma, limitatamente riferito al contesto italiano, i costi per prestazione sono noti.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>fascia di età</th> <th>40-44</th> <th>45-49</th> <th>50-69</th> <th>70-74</th> <th>totale</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>soggetti da invitare</td> <td>161.947</td> <td>143.585</td> <td>267.853</td> <td>61.457</td> <td>634.842</td> </tr> <tr> <td>partecipazione su 100 invitati (stima)</td> <td>70%</td> <td>70%</td> <td>60%</td> <td>50%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>soggetti esaminati</td> <td>113.363</td> <td>100.509</td> <td>160.712</td> <td>30.728</td> <td>405.312</td> </tr> <tr> <td>aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni</td> <td>+ 70%</td> <td>+62%</td> <td>-</td> <td>+ 19%</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Primo screening</b></td> </tr> <tr> <td>approfondimenti su 100 esaminati (stima)</td> <td>12%</td> <td>10%</td> <td>7%</td> <td>6%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>soggetti approfonditi</td> <td>13.603</td> <td>10.051</td> <td>11.250</td> <td>1.844</td> <td>36.748</td> </tr> <tr> <td>aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni</td> <td>+121%</td> <td>+89%</td> <td>-</td> <td>+16%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Screening successivi</b></td> </tr> <tr> <td>approfondimenti su 100 esaminati (stima)</td> <td>9%</td> <td>7%</td> <td>5%</td> <td>4%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>soggetti approfonditi</td> <td>10.203</td> <td>7.035</td> <td>8.036</td> <td>1.289</td> <td>26.503</td> </tr> <tr> <td>aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni</td> <td>+127%</td> <td>+87%</td> <td>-</td> <td>+15%</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Lo studio di Mantellini Lippi (11) quantifica il costo per donna screenata in diversi programmi con differenti modelli organizzativi, il range va da 49 a 76 euro (valuta2 009). È stato inoltre quantificato il costo nei servizi in cui</p>	fascia di età	40-44	45-49	50-69	70-74	totale	soggetti da invitare	161.947	143.585	267.853	61.457	634.842	partecipazione su 100 invitati (stima)	70%	70%	60%	50%	-	soggetti esaminati	113.363	100.509	160.712	30.728	405.312	aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+ 70%	+62%	-	+ 19%		<b>Primo screening</b>						approfondimenti su 100 esaminati (stima)	12%	10%	7%	6%	-	soggetti approfonditi	13.603	10.051	11.250	1.844	36.748	aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+121%	+89%	-	+16%	-	<b>Screening successivi</b>						approfondimenti su 100 esaminati (stima)	9%	7%	5%	4%	-	soggetti approfonditi	10.203	7.035	8.036	1.289	26.503	aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+127%	+87%	-	+15%	-	<p><i>Tabella 7. Carico di lavoro annuale nell'ipotesi di estensione a fasce di età diverse da quelle a cui viene attualmente offerto lo screening (50-69enni). Basato sui dati di popolazione della regione Emilia Romagna, Gennaio 2005.</i></p> <p><i>Table 7. Yearly workload expected by extending screening to different age groups as compared to current practice (age 50-69). Data are based on January 2005 data on the resident population in Emilia Romagna region.</i></p>
fascia di età	40-44	45-49	50-69	70-74	totale																																																																											
soggetti da invitare	161.947	143.585	267.853	61.457	634.842																																																																											
partecipazione su 100 invitati (stima)	70%	70%	60%	50%	-																																																																											
soggetti esaminati	113.363	100.509	160.712	30.728	405.312																																																																											
aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+ 70%	+62%	-	+ 19%																																																																												
<b>Primo screening</b>																																																																																
approfondimenti su 100 esaminati (stima)	12%	10%	7%	6%	-																																																																											
soggetti approfonditi	13.603	10.051	11.250	1.844	36.748																																																																											
aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+121%	+89%	-	+16%	-																																																																											
<b>Screening successivi</b>																																																																																
approfondimenti su 100 esaminati (stima)	9%	7%	5%	4%	-																																																																											
soggetti approfonditi	10.203	7.035	8.036	1.289	26.503																																																																											
aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+127%	+87%	-	+15%	-																																																																											

le donne accedono spontaneamente per prevenzione (in questo caso erano comprese anche donne di età inferiore ai 50 anni) con un range che va da 88 a 119 € (valuta 2009). Lo studio non è stato incluso nella revisione sistematica perché non indicizzato nelle banche dati utilizzate, ma è stato citato nelle additional consideration di molti EtD.

**FIGURA 7.1**



*Costi di percorso nelle aziende partecipanti. Confronto tra screening organizzato, senologia clinica e screening spontaneo (Ispo, Firenze). Nel biennio considerato sono state registrate 83.911 donne rispondenti allo screening organizzato e 31.754 primi accessi alla senologia clinica e allo screening spontaneo.*

Lo studio sui costi sociali dello screening mammografico (12) ha analizzato i costi (diretti ed indiretti) che le donne devono sostenere per fare una mammografia di prevenzione sia nel contesto di screening organizzato che in quello ad accesso spontaneo. Tale costo sociale è per lo screening 13 €, spontaneo 102€. Lo studio non è indicizzato nelle banche dati utilizzate per la revisione sistematica dell'ECIBC-GDG.

**Tabella 9. Costi sociali per entrambe le tipologie di screening, stratificati per età e per processo (euro per UDP = donna media)**

ATTIVITÀ	SCREENING SPONTANEO				SCREENING ORGANIZZATO		
	< 49	50 - 60	> 60	tutte	50 - 60	> 60	tutte
ottenere richiesta del medico	13,79	12,10	9,68	12,90			
prenotare l'appuntamento	6,79	8,45	9,43	7,52			
spostare l'appuntamento	0,36	0,04	0,31	0,27	0,33	0,22	0,27
fare la mammografia	59,46	49,24	41,92	54,86	13,00	12,36	12,62
ritirare la risposta mammografia	22,45	20,28	20,81	21,70	0,03	0,00	0,01
<b>TOTALE</b>	<b>102,85</b>	<b>90,12</b>	<b>82,15</b>	<b>97,24</b>	<b>13,36</b>	<b>12,58</b>	<b>12,90</b>
n	188	78	33	299	127	181	308

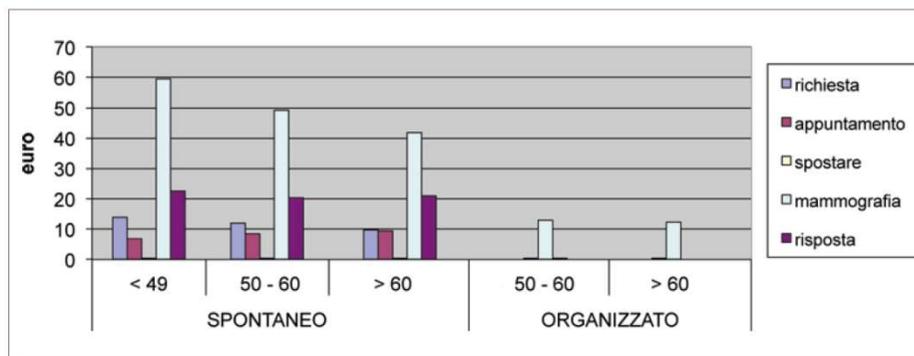


Figura 9. Costo sociale medio per donna. Stratificazioni per età, per processo e per tipologia di screening

## Certainty of evidence of required resources

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	I dati sui costi dei programmi di screening sono ben quantificati in diversi contesti.	

## Cost effectiveness

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	Non sono incluse evidenze di contesto per l'Italia	

## Equity

What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Due studi italiani riportano una riduzione delle diseguaglianze negli esiti di salute collegati al cancro della mammella in seguito all'attivazione dei programmi di screening (13, 14).</p> <p>Puliti et al (2011) utilizzano un indice di deprivazione per piccole aree e trovano nel periodo pre-screening una sopravvivenza nelle più deprivate del 52% e del 54% nelle meno deprivate; dopo la piena attivazione del programma di screening a Firenze trovano una sopravvivenza dell'87% e dell'86%, rispettivamente. Queste osservazioni sono riferite alla fascia 50-69 anni.</p> <p>Pacelli et al. (2013) osservano, nelle donne di età inferiore ai 70 anni, prima dell'attivazione dei programmi in Emilia-Romagna una proporzione di cancri stadio II+ del 51% nelle donne con basso titolo di studio e del 45% in quelle con alto titolo di studio; la sopravvivenza a 5 anni era dell'87% e 91%. Dopo l'attivazione dei programmi la proporzione di cancri stadio II+ diventa del 44% nelle meno istruite e rimane del 44% nelle più istruite; la sopravvivenza passa al 95% e 93%, rispettivamente.</p> <p>I dati PASSI mostrano che la partecipazione ai programmi di screening riduce le diseguaglianze esistenti nell'accesso alla mammografia: nelle donne con basso titolo di studio la copertura dovuta allo screening organizzato è del 53% e quella a screening spontaneo 12%, mentre nelle donne con alto titolo di studio la copertura dovuta allo screening organizzato è del 53% mentre quella dovuta allo screening spontaneo del 27%; per le donne straniere la copertura dovuta allo screening organizzato è 59% e solo il 10% nello spontaneo, mentre nelle donne italiane la copertura da screening organizzato è 55% e quella da screening spontaneo è 19%. Data ultima ricerca: dicembre 2020</p>	

## Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Dall'analisi tematica dei materiali informativi rivolte alle donne afferenti allo screening mammografico milanese (10) non vi sono evidenze specifiche rispetto all'accettabilità di un intervallo annuale piuttosto che biennale nella fascia di età considerata. La proposta di screening per le donne 70-74enni per cui le intervistate hanno espresso un atteggiamento molto positivo prevede un intervallo biennale.</p>	

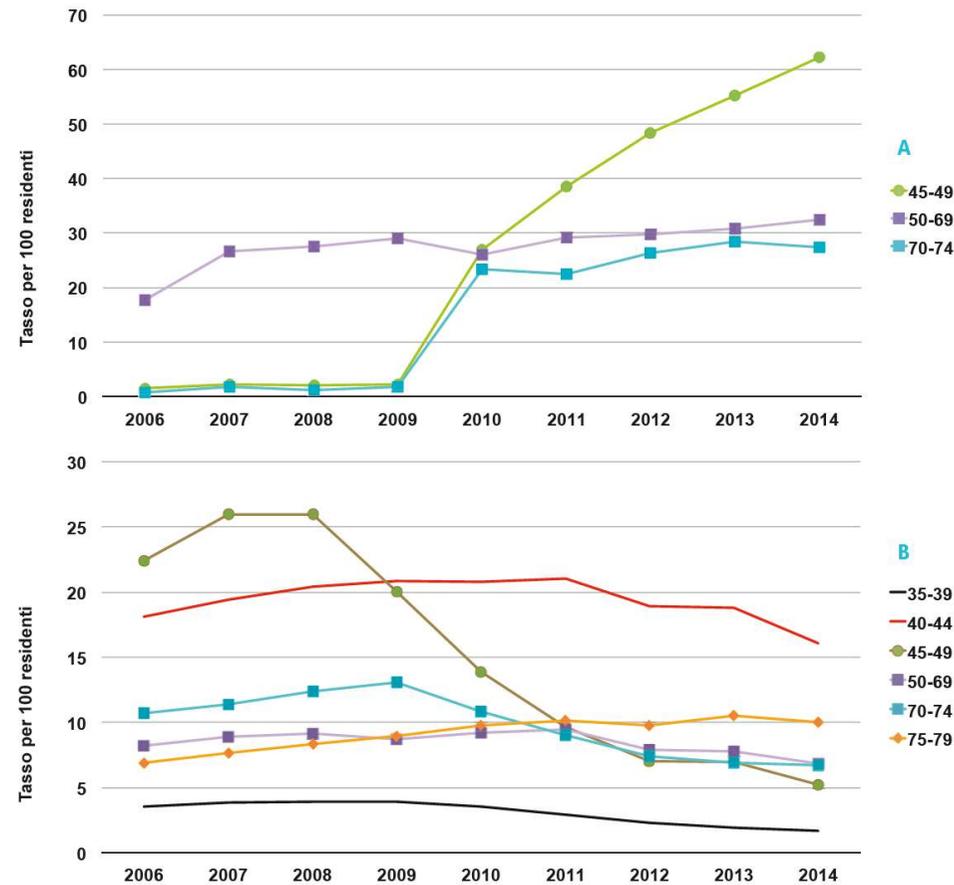
## Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	

- No
- Probably no
- Probably yes
- Yes
- Varies
- Don't know

Relativamente alle ultrasessantenni i dati ONS evidenziano che nel 2018 sono state invitate 281.408 donne, pari a circa il 30% della popolazione target, e 178.922 hanno risposto all'invito con una partecipazione che sfiora il 64%. Delle donne invitate in questa fascia di età, le Regioni Emilia-Romagna, Umbria Basilicata e Lombardia invitano il 92%, 56%, 98% e 96% delle donne residenti rispettivamente. Il Friuli-Venezia-Giulia, e il Veneto ne invitano circa il 60% ciascuna, mentre Piemonte, Toscana e Valle d'Aosta percentuali al di sotto del 30%. Nello studio sull'allargamento delle fasce di età e sul governo della pratica mammografica (15) della Regione Emilia Romagna emerge che l'allargamento alle fasce di età 45-49 e 70-74 il volume dei test di screening è più che raddoppiato (periodo 2008-2014). Tuttavia, i provvedimenti presi contestualmente per il controllo dello spontaneo inappropriato sono riusciti a contenere l'eccesso netto di mammografie con-ogni-indicazione nelle radiologie pubbliche a +40%. Lo studio è successivo alla revisione sistematica dell'ECIBC-GDG. In tutte le regioni considerate l'intervallo di invito è biennale.



## SINTESI DEI GIUDIZI

CRITERI	ORIGINAL	ADOLOPMENT
PROBLEM	Yes	Yes
DESIRABLE EFFECTS	Small	Small
UNDESIRABLE EFFECTS	Moderate	Moderate
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Very low
VALUES	Possibly important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability
BALANCE OF EFFECTS	Probably favors the comparison	Probably favors the comparison
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Large costs
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Very low
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Favors the comparison
EQUITY	Varies	Probably reduced
ACCEPTABILITY	Probably no	Probably no
FEASIBILITY	Probably no	Probably no

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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 ○
Adolopment				
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 ○

## CONCLUSIONI

### Recommendation

For asymptomatic women aged 70 to 74 with an average risk of breast cancer, the ECIBC's Guidelines Development Group (GDG) recommends against annual mammography screening in the context of an organised screening programme (strong recommendation, very low certainty of the evidence).

### Justification

The strong recommendation against annual screening was agreed by the GDG by consensus.

The GDG agreed that this recommendation is strong due to the large costs of annual screening, despite the very low certainty of the evidence.

Adolopment

### Recommendation

Per le donne asintomatiche di età compresa tra 70 e 74 anni, il panel italiano esprime una raccomandazione forte contraria ad un intervallo annuale della mammografia rispetto ad un intervallo biennale, nel contesto di un programma di screening organizzato (raccomandazione forte, molto bassa certezza dell'evidenza). La raccomandazione si applica alle donne appartenenti alla popolazione generale ad eccezione delle donne con un accertato aumento del rischio eredo-familiare per tumore della mammella ( $RR \geq 2$ ) e per il quale è auspicabile istituire uno specifico percorso di sorveglianza.

### Justification

La raccomandazione italiana ha confermato le valutazioni del panel europeo. L'intervallo annuale è caratterizzato da piccoli effetti desiderabili a fronte di moderati effetti indesiderati e costi elevati

### Subgroup considerations

None were considered by the GDG.

Adolopment

Nessuna

### Implementation considerations

The GDG did not feel that annual screening programmes are currently in place in any jurisdictions in Europe and therefore there would be no implementation considerations for this strong recommendation.

Adolopment

Nessuna

## Monitoring and evaluation

None were considered by the GDG.

Adolopment

Nessuna

## Research priorities

1. The GDG agreed that more research on the effectiveness of the different screening intervals, through comparative studies, would be helpful due to the very low certainty of the evidence.
2. The GDG felt that increased cost effectiveness data, having more contextualised costs and cost-effectiveness analysis and from other settings would be helpful for future recommendations; this should include checking the consistency of cost-effectiveness models with new research from trials on breast cancer screening and natural history of breast cancer disease. Also many countries have cost analysis but they are not publicly available, and this should be shared with the scientific community. This priority may apply to all other screening interval recommendations.

Adolopment

1. Il panel reputa che l'impatto della densità nella definizione dell'intervallo di screening più appropriato sia un tema prioritario di ricerca

## APPENDICE 1 - SUMMARY OF FINDINGS TABLE

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	lo screening mammografico annuale	screening mammografico biennale	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Breast cancer death averted (modelling studies)</b>												
2 <sup>1,2a</sup>	studi osservazionali	serio <sup>b,c</sup>	non importante	serio <sup>d,e</sup>	non importante	nessuno	0/0	0/0	Ratio A/B <b>0.00</b> (0.98 a 1.11)	<b>0 meno per 100.000</b> (da 3 meno a 10 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>Stage of breast cancer (IB-IV)</b>												
1 <sup>3</sup>	studi osservazionali	serio <sup>f</sup>	serio	serio <sup>g</sup>	non importante	nessuno	254 casi 2910 controlli		OR <b>0.98</b> (0.76 a 1.27)	-	⊕○○○ MOLTO BASSA	
							-	0.0%		<b>0 meno per 100.000</b> (da 0 meno a 0 meno)		
<b>Interval cancer</b>												
1 <sup>4h</sup>	studi osservazionali	serio <sup>f</sup>	non importante	serio <sup>i</sup>	non importante	nessuno	Annual: 23% (22% to 25%) Biennial: 33% (30% to 36%) Difference: 10,000 fewer per 100,000 breast cancers.			⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO	
<b>Overdiagnosis (modelling studies)</b>												
1 <sup>j</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	serio <sup>d,e</sup>	non importante	nessuno	0/0	0/0	Ratio A/B <b>1.14</b> (0.00 a 0.00)	<b>33 più per 100.000</b> (da 0 meno a 0 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>QALYs (modelling studies)</b>												
1 <sup>j</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	serio <sup>d,e</sup>	non importante	nessuno	0/0	0/0	Ratio A/B <b>0.79</b> (0.00 a 0.00)	<b>91 meno per 100.000</b> (da 0 meno a 0 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>False positive - 10 year probability</b>												
1 <sup>4</sup>	studi osservazionali	serio <sup>k</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	Annual 47% (45% to 50%), Biennial 27% (26% to 28%). Difference: 20,000 more per 100,000 exams.			⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO	
<b>False positive biopsy recommendation - 10 year probability</b>												
1 <sup>4</sup>	studi osservazionali	serio <sup>k</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	Annual 9% (8% to 11%), Biennial 4% (4% to 5%) . Difference: 5,000 more per 100,000 exams.			⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO	
<b>Incidence of advanced cancer following first round of screening - non riportato</b>												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
<b>Radiation adverse effects - non riportato</b>												

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---------

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

## Spiegazioni

- a. Modelling studies, used different number of women screened for calculations: 1,000 in 1 study, and 100,000 in 1 study.
- b. One or more studies did not report information about external validation for the estimated parameter of the models.
- c. One or more studies did not report information sensitivity analysis for the estimated parameter of the models.
- d. The comparison for any interval in the models was a no screening scenario. No direct comparisons were reported.
- e. Reports did not included the age period 70-74. Results were calculated by subtracting the effects of overlapping age periods.
- f. Intervals were classified in base of the month ranges elapsed between two screening mammograms prior to diagnosis. Potential high risk of misclassification.
- g. Results were extracted from groups of women with selected characteristics (e.g. normal weight, fatty or scattered fibroglandular breast density, or white race).
- h. Percentages are calculated on number of interval cancer over all breast cancer diagnosed over a determined period. Absolute differences expressed over number of detected breast cancers.
- i. Based on breast cancer series from surveillance registries in the United States.
- j. Modelling study, used 100,000 women screened for calculations.
- k. No clear information of how the intervals were estimated for the false positive cohorts or the number of individuals per interval.

## BIBLIOGRAFIA

### Studi inclusi in fase di adolpment:

1. AIOM, AIRTUM, SIAPEC. I numeri del cancro in Italia. 2020.
2. Distante V, Ciatto S, Frigerio A, Naldoni C, Paci E, Ponti A, et al.. Recommendations of a national Italian Consensus Conference on the opportunity of extending screening service by mammography to 40-49 and 70-74 years of age women. *Epidemiol Prev*; 2007.
3. Sardanelli F, Aase HS, Álvarez M, Azavedo E, Baarslag HJ, Balleyguier C et al.. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *Eur Radiol*; 2017.
4. Mao Z, Nystrom L, Jonsson H. Effectiveness of Population-Based Service Screening with Mammography for Women Aged 70–74 Years in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 2020.
5. X, García-Albéniz, MA, Hernán, RW, Logan, M, Price, K, Armstrong, J, Hsu. Continuation of Annual Screening Mammography and Breast Cancer Mortality in Women. *Annals of internal medicine*; 2020.
6. Paci E, Ciatto S, Buiatti E, Cecchini S, Palli D, Rosselli del Turco M. Early indicators of efficacy of breast cancer screening programmes. Results of the Florence district programme. *Int J Cancer*; 1990.
7. Roberto A, Colombo C, Candiani G, Satolli R, Giordano L, Jaramillo L, et al.. 'Donna Informata', il primo trial randomizzato, pragmatico, multicentrico, italiano, promosso dal GISMa, che ha misurato l'impatto di uno strumento dinamico, basato sul web, nel favorire la partecipazione informata delle donne allo screening mammografico.. Report GISMa; 2020.
8. Mantellini P, Biagi C, D'Angelo D, Falini P, Lippi G, Martello G. La prevenzione del tumore della mammella. I costi dello screening. Un'analisi in logica activity based.. 2012.
9. Mantellini P, Biagi C, D'Angelo D, Falini P, Lippi G, Martello G. I costi sociali dello screening mammografico Una indagine in ambito di sanità pubblica. 2014.
10. Puliti D, Miccinesi G, Manneschi G, Buzzoni C, Crocetti E, Paci E, et al.. Does an organised screening programme reduce the inequalities in breast cancer survival?. *Annals of Oncology*; 2011.
11. Pacelli B, Carretta E, Spadea T, Caranci N, Di Felice E, Stivanello E, et al.. Does breast cancer screening level health inequalities out? A population-based study in an Italian region. *European Journal of Public Health*; 2013.
12. De Nard F, Deandrea S, Bastiampillai AJ, Cavazzana L, Carnevali D, Principi N, et al.. Women's perception, preconceptions and information preferences for the limitations of breast cancer screening and overdiagnosis: a think-aloud study on the new information materials of the Agency for Health Protection of the Metropolitan City of Milan. *Frontiers Comm*, 2021.
13. Sassoli de Bianchi P, Ravaioli A, Ferretti S, Finarelli AC, Giannini A, Naldoni C, et al.. Extension of the target-age range of mammography screening programme and governance of mammography practice in the Emilia-Romagna Region (Northern Italy). *Epidemiol Prev*; 2017.

### Studi inclusi nella Summary of Findings:

1. Yaffe, MJ. Clinical outcomes of modelling mammography screening strategies. *Health Rep*; 2015.
2. Vilapriyo, E. Cost-effectiveness and harm-benefit analyses of risk-based screening strategies for breast cancer. *PLoS One*; 2014.
3. Miglioretti DL, Zhu W, Kerlikowske K, Sprague BL, Onega T, Buist DS, Henderson LM, Smith RA, Consortium., Breast, Cancer, Surveillance. Breast tumor prognostic characteristics and biennial vs annual mammography, age, and menopausal status. *JAMA Oncol*; 2015.
4. Braithwaite D, Zhu W, Hubbard RA, O'Meara ES, Miglioretti DL, Geller B, Dittus K, Moore D, Wernli KJ, Mandelblatt J, Kerlikowske K, Consortium., Breast, Cancer, Surveillance. Screening outcomes in older US women undergoing multiple mammograms in community practice: does interval, age, or comorbidity score affect tumour characteristics or false positive rates?. *J Natl Cancer Inst*; 2013.

## QUESITO 10

**Dovrebbe lo screening mammografico annuale vs screening mammografico triennale essere utilizzato per la diagnosi precoce del cancro della mammella nelle donne di età compresa tra 70 e 74 anni?**

POPULATION:	Donne di età compresa tra 70 e 74 anni, asintomatiche, non incluse in percorsi specifici per rischio eredo-famigliare
INTERVENTION:	lo screening mammografico annuale
COMPARISON:	screening mammografico triennale
MAIN OUTCOMES:	Stadio tumore (IIB-IV); esiti falsi positivi; invio a biopsia
SETTING:	Italia
PERSPECTIVE:	Popolazione (Servizio Sanitario Nazionale)
BACKGROUND:	I programmi di screening organizzati italiani prevedono l'invito attivo per le donne a partire dai 45 o 50 anni di età. Alcune Regioni italiane hanno già esteso l'invito attivo alla fascia 45-74 anni, ma l'implementazione è ancora disomogenea nel paese. Sebbene le linee di indirizzo nazionali diano l'indicazione dell'intervallo biennale, la pratica opportunistica e /o la possibilità di accedere a mammografie nell'intervallo tra i due inviti con l'impegnativa del medico curante fanno sì che la diffusione della mammografia annuale anche in questa fascia di età sia diffusa nel nostro paese.
CONFLICT OF INTEREST:	<u>Gestione del conflitto di interesse (Col)</u> : 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 o alla votazione della raccomandazione.

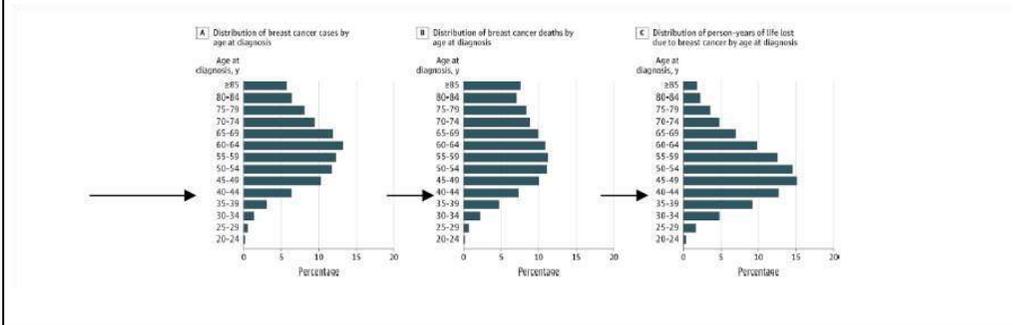
## VALUTAZIONE

### Problem

Is the problem a priority?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>In Italia, il cancro della mammella è la neoplasia più frequentemente diagnosticata nelle donne in tutte le fasce di età e la più frequente causa di morte per tumore. I tumori maligni della mammella mostrano un aumento di incidenza tra il 2008 e il 2016, ma l'incremento è più evidente nella fascia di età sotto i 50 anni (+1.6% medio annuo). Il tasso di mortalità per tumori mammari è in diminuzione di oltre il 6%, nel 2020 rispetto al 2015. Nel 2020 sono attese 55 000 nuove diagnosi e 12 300 decessi (3). Il tasso medio annuale di incidenza 2008-2016 è 147.7 per 100 000 (162.6 nord, 145.2 centro, 123.6 sud); il tasso di mortalità osservato nel 2015 è 31.5 per 100 000 e quello predetto per il 2020 è 29.5 (3). Nella raccomandazione di una conferenza di consenso italiana (4) sull'opportunità di estendere lo screening mammografico si riportava che lo screening mammografico per le 70-74 enni la sensibilità attesa è la stessa, se non superiore, a quella ottenuta nelle 50-69enni (seno meno denso); la specificità attesa è la stessa, se non superiore, per la bassa prevalenza di lesioni benigne che possono creare problemi di diagnosi differenziale con il cancro, e per il minore effetto mascherante da seno denso e che le condizioni precedenti implicano un maggior valore predittivo positivo dello screening e un minor costo per cancro diagnosticato. Il documento sottolineava altresì che vi erano dei potenziali effetti negativi quali una più bassa partecipazione all'aumentare dell'età, una minore aspettativa di vita rispetto alle donne più giovani con possibile interferenza delle cause competitive di mortalità con il beneficio dello screening, in quanto la riduzione della mortalità per carcinoma mammario, nelle 50-69enni tende a manifestarsi 6-7 anni dopo l'inizio dello screening. Si precisava inoltre che per</p>	

la limitata aspettativa di vita e per le cause competitive di mortalità, il rischio di sovradiagnosi e di sovratrattamento è sostanzialmente più elevato che nelle donne più giovani. Il documento di consenso concludeva quindi che lo screening organizzato per le 50-69 era da considerarsi una priorità, ma che in presenza di sufficienti risorse e in funzione della aspettativa di vita si poteva estendere in toto alla fascia 70-74 anni o comunque rivolgere l'invito fino ai 74 anni a chi era stata una rispondente regola fino ai 69 anni. In un position paper europeo (5) è inoltre riportato che si sostiene lo screening mammografico nelle donne 50-69 enni e che è suggerito anche quello nelle donne fino a 73-75 anni di età. Nell'aggiornamento delle Linee Guida sulla diagnosi precoce del tumore della mammella dell'American Cancer Society pubblicato su JAMA nel 2015 (Oeffinger KC, 2015) basata su dati di incidenza e sopravvivenza USA emerge che la fascia di età 70-75 anni produce un numero di anni di vita persi pari al 6% inferiore.



## Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>● Small</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Adolopment</p> <p>Il lavoro di Zheng Mao et al (6) affronta il tema dell'efficacia dell'estensione dello screening mammografico a 74 anni di età. Per fare questo utilizza il fatto che nelle varie contee svedesi (e in alcuni casi all'interno di queste) sono state adottate nel tempo politiche diverse su questo punto e con un intervallo di invito compreso tra i 18 (nelle più giovani) e i 24 mesi. In alcune lo screening organizzato era offerto fino a 69 anni in altri si prolungava fino a 74 anni di età. E' stato verificato che in questi due gruppi di aree la mortalità per cancro della mammella era simile prima del periodo in studio. Per misurare l'effetto si è adottata la tecnica dell'incidence based mortality cioè sono stati considerati solo i morti derivanti dai casi diagnosticati fra 70 e 74 anni di età. La comparazione ha dovuto tenere conto di numerosi fattori di aggiustamento, Con un follow up di circa 20 anni è stata osservata una riduzione di mortalità per cancro della mammella del 20 % (RR=0,80 95%CI 0,75-0,85). Se si tiene in considerazione la partecipazione effettiva all'invito la riduzione sale al 27% (95%CI 0,66-0,81). Questo studio osservazionale sembra confermare un effetto beneficiale dell'estensione del programma organizzato nella fascia di età 70-74 rispetto al fermarsi all'età di 69 anni. Questo lavoro non è stato inserito negli aggiornamenti delle LG dell'ECIBC per motivi cronologici. Il lavoro di Garcia-Albeniz X et al (7), pubblicato nel 2020 su Annals of Internal Medicine, è un trial pragmatico che, a partire dai dati osservazionali Medicare, ha confrontato, nella fascia 70-84 anni, due strategie di screening: screening mammografico annuale verso nessuno screening. L'analisi è stata condotta per gruppi età e precisamente 70-74 anni e 75-84 anni. Nelle 70-74 enni il rischio stimato di morte da cancro della mammella a 8 anni è risultato pari 2.7 decessi x 1000 donne nel gruppo screening e 3.7 x 1000 donne nel gruppo no screening.</p>	

Nelle 75-84 anni il rischio stimato di morte da cancro della mammella a 8 anni è risultato pari a 3.8 decessi x 1000 donne nel gruppo screening e a 3.7 nel gruppo no screening. Nella strategia screening annuale il rischio stimato di k mammario a 8 anni è del 5.3% nelle 70-74 anni e 5.8% nelle 74-84 anni. Nella strategia no screening il rischio è 3.9% in entrambe le fasce di età.

La proporzione di interventi conservativi è maggiore nella strategia screening annuale e nella fascia 70-74 anni. Stesso andamento per la radioterapia (nel gruppo che fa screening differenza di 10 punti % tra 70-74 e 75-84), mentre inverso è l'andamento per la chemioterapia. In sintesi, le stime suggeriscono che continuare lo screening oltre i 75 anni di età non determina alcuna differenza sostanziale nella mortalità specifica per cancro nei successivi 8 anni rispetto alla cessazione dello screening. Anche questo lavoro non è stato inserito negli aggiornamenti delle LG dell'ECIBC per motivi cronologici. In uno studio fiorentino (8) relativo alla attività di screening mammografico analogico degli anni 80 si evidenzia che, al primo test, nelle 50-59 l'anticipazione diagnostica è di circa 3 anni (rapporto P/I 3.14; CI 95%: 2.07-4.57) e che nelle 60-69 l'anticipazione diagnostica era di oltre 4 anni e mezzo (rapporto P/I 4.82; CI 95%: 3.42-6.59).

**TABLE IV – PREVALENCE-INCIDENCE RATIO AND 95% CI BY AGE GROUP AND SCREENING TEST. REPEATED TESTS ARE CONSIDERED ACCORDING TO TIME SINCE LAST TEST (<5 OR ≥5 YEARS)**

Age at screening test	Screening test		
	First P/I (95% CI)	Repeated (2nd to 6th)	
		<5 years P/I (95% CI)	≥5 years P/I (95% CI)
40-49			
40-44	0.76 (0.30-1.56)		
45-49	1.65 (0.75-3.13)	1.12 (0.63-1.81)	1.76 (0.49-4.49)
50-59	3.14 (2.07-4.57)	1.57 (1.09-2.17)	2.48 (1.31-4.23)
60-69	4.82 (3.42-6.59)	1.99 (1.45-2.65)	3.46 (1.97-5.61)

## Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large</li> <li>● Moderate</li> <li>○ Small</li> <li>○ Trivial</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Nello studio fiorentino relativo alla attività di screening condotta a partire dalla metà degli anni 80 (8), è stata valutata l'incidenza proporzionale di cancri di intervallo: nelle donne 60-69 l'incidenza proporzionale rimane a livelli buoni per 3 anni (al terzo anno: 0.39 (95% IC 0.16-0.77)) e poco sopra lo standard per intervalli di 4-5 anni (0.56, 95%IC 0.28-0.99).</p>	<p>Le osservazioni dello studio fiorentino sulle 60-69enni possono essere generalizzabili alle 70-74enni, per le quali l'intervallo triennale sembra accettabile.</p>

**TABLE V - OBSERVED INTERVAL CANCERS, EXPECTED INCIDENT CANCER, O/E RATIOS AND 95% CONFIDENCE INTERVAL BY YEARS SINCE LAST NEGATIVE TEST, SCREENING TEST AND AGE AT LAST TEST**

Years since test	First test		Repeated test		Total O/E (95% CI)
	O	E	O	E	
<b>Age-group 40-49</b>					
1	4	14.2	3	15.5	0.24 (0.09-0.48)
2	6	13.4	5	13.1	0.41 (0.21-0.74)
3	11	9.8	7	8.5	0.98 (0.58-1.55)
4-5	10	9.5	3	4.9	0.90 (0.48-1.54)
<b>Age-group 50-59</b>					
1	0	8.5	6	26.1	0.17 (0.06-0.38)
2	4	8.4	10	22.9	0.45 (0.24-0.75)
3	4	6.1	7	15.5	0.51 (0.23-0.95)
4-5	1	8.9	8	9.0	0.50 (0.26-0.94)
<b>Age-group 60-69</b>					
1	0	7.9	3	25.4	0.09 (0.02-0.26)
2	0	7.7	5	21.3	0.17 (0.05-0.40)
3	3	5.8	5	14.7	0.39 (0.16-0.77)
4-5	2	7.5	9	12.3	0.56 (0.28-0.99)

<p>In una casistica della Regione Emilia Romagna, non pubblicata, è stato calcolato il rapporto tra tumori osservati e tumori attesi nei 5 anni successivi all'ultima mammografia di screening negativa eseguita a 68 o 69 anni (Emilia-Romagna, 1997-2008).</p>	
<b>ANNO</b>	Primo    Secondo    Terzo    Quarto    Quinto
<hr/>	
Donne/anno a rischio*	105,542    80,980    52,659    33,901    18,723
Cancro osservati (O) <sub>www</sub>	32    86    106    84    50
Cancro attesi (A)†	352.8    270.7    175.7    112.4    61.8
Rapporto O:A <sub>www</sub>	0.09    0.32    0.60    0.75    0.81
IC 95% <sub>www</sub>	(0.06-0.13)    (0.25-0.39)    (0.49-0.73)    (0.60-0.92)    (0.60-1.07)
<p>*Numero aggiustato per la mortalità generale regionale.</p> <p>† L'incidenza attesa in assenza di screening è stata stimata con un modello età-periodo-coorte con regressione binomiale negativa.</p>	

## Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	Le prove locali aggiuntive (ultima ricerca dicembre 2020) vanno nella direzione di confermare i risultati delle ultime revisioni sistematiche internazionali.	

## Values

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>● Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> <li>○ No known undesirable outcomes</li> </ul>	<p>I dati raccolti nel contesto dello studio italiano Donna Informata (9), sia durante il focus group preparatorio sia nel trial stesso, seppure relativi a una popolazione selezionata, riportano informazioni sui valori attribuiti dalle donne agli outcome dello screening. Dall'analisi tematica dei materiali informativi rivolte alle donne afferenti allo screening mammografico milanese (10) sono emersi 5 temi fondamentali. Tra queste, le emozioni negative emerse dalla lettura dei limiti dello screening mammografico e la percezione sproporzionata dei rischi con una maggiore apprensione per i falsi negativi rispetto alla sovradiagnosi.</p>	<p>Rispetto al contesto europeo, sembra che in Italia le donne accettino con più tranquillità il richiamo e un eventuale accertamento invasivo.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## Balance of effects

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>● Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Non abbiamo considerato evidenze locali per l'inclusione nelle meta-analisi</p>	

## Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large costs</li> <li>● Moderate costs</li> <li>○ Negligible costs and savings</li> <li>○ Moderate savings</li> <li>○ Large savings</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Nella raccomandazione di una conferenza di consenso italiana (4) sono stati stimati i carichi di lavoro annuali in più rispetto a quelli valutati per lo screening biennale nella fascia 50-69 anni. Nelle donne 70-74 enni si stima un aumento del carico di lavoro del 19%. Lo studio non è stato incluso nella revisione dell'ECIBC-GDG perché non quantifica i costi, ma, limitatamente riferito al contesto italiano, i costi per prestazione sono noti.</p>	

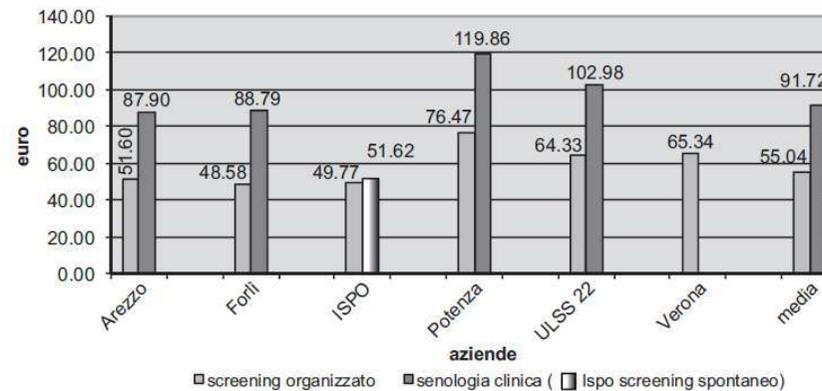
fascia di età	40-44	45-49	50-69	70-74	totale
soggetti da invitare	161.947	143.585	267.853	61.457	634.842
partecipazione su 100 invitati (stima)	70%	70%	60%	50%	-
soggetti esaminati	113.363	100.509	160.712	30.728	405.312
aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+ 70%	+62%	-	+ 19%	
<b>Primo screening</b>					
approfondimenti su 100 esaminati (stima)	12%	10%	7%	6%	-
soggetti approfonditi	13.603	10.051	11.250	1.844	36.748
aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+121%	+89%	-	+16%	-
<b>Screening successivi</b>					
approfondimenti su 100 esaminati (stima)	9%	7%	5%	4%	-
soggetti approfonditi	10.203	7.035	8.036	1.289	26.503
aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+127%	+87%	-	+15%	-

Tabella 7. Carico di lavoro annuale nell'ipotesi di estensione a fasce di età diverse da quelle a cui viene attualmente offerto lo screening (50-69enni). Basato sui dati di popolazione della regione Emilia Romagna, Gennaio 2005.

Table 7. Yearly workload expected by extending screening to different age groups as compared to current practice (age 50-69). Data are based on January 2005 data on the resident population in Emilia Romagna region.

Lo studio di Mantellini Lippi (11) quantifica il costo per donna screenata in diversi programmi con differenti modelli organizzativi, il range va da 49 a 76 euro (valuta 2009). E' stato inoltre quantificato il costo nei servizi in cui le donne accedono spontaneamente per prevenzione (in questo caso erano comprese anche donne di età inferiore ai 50 anni) con un range che va da 88 a 119 € (valuta 2009). Lo studio non è stato incluso nella revisione sistematica perché non indicizzato nelle banche dati utilizzate, ma è stato citato nelle additional consideration di molti EtD.

FIGURA 7.1



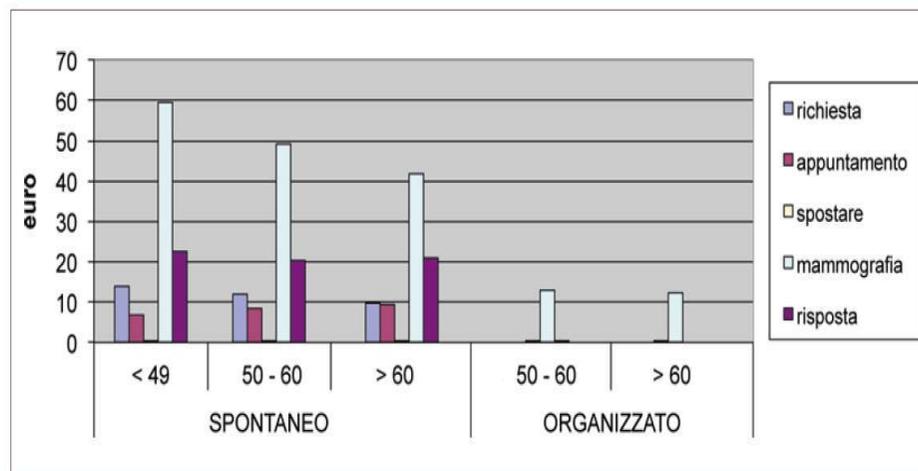
Costi di percorso nelle aziende partecipanti. Confronto tra screening organizzato, senologia clinica e screening spontaneo (Ispo, Firenze). Nel biennio considerato sono state registrate 83.911 donne rispondenti allo screening organizzato e 31.754 primi accessi alla senologia clinica e allo screening spontaneo.

Lo studio sui costi sociali dello screening mammografico (12) ha analizzato i costi (diretti ed indiretti) che le donne devono sostenere per fare una mammografia di prevenzione sia nel contesto di screening organizzato che in quello

ad accesso spontaneo. Tale costo sociale è per lo screening 13 €, spontaneo 102€. Lo studio non è indicizzato nelle banche dati utilizzate per la revisione sistematica dell'ECIBC-GDG.

**Tabella 9. Costi sociali per entrambe le tipologie di screening, stratificati per età e per processo (euro per UDP = donna media)**

ATTIVITÀ	SCREENING SPONTANEO				SCREENING ORGANIZZATO		
	< 49	50 - 60	> 60	tutte	50 - 60	> 60	tutte
ottenere richiesta del medico	13,79	12,10	9,68	12,90			
prenotare l'appuntamento	6,79	8,45	9,43	7,52			
spostare l'appuntamento	0,36	0,04	0,31	0,27	0,33	0,22	0,27
fare la mammografia	59,46	49,24	41,92	54,86	13,00	12,36	12,62
ritirare la risposta mammografia	22,45	20,28	20,81	21,70	0,03	0,00	0,01
<b>TOTALE</b>	<b>102,85</b>	<b>90,12</b>	<b>82,15</b>	<b>97,24</b>	<b>13,36</b>	<b>12,58</b>	<b>12,90</b>
n	188	78	33	299	127	181	308



**Figura 9. Costo sociale medio per donna. Stratificazioni per età, per processo e per tipologia di screening**

## Certainty of evidence of required resources

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	I dati sui costi dei programmi di screening sono ben quantificati in diversi contesti.	

## Cost effectiveness

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>● No included studies</li> </ul>		Given the small desired effects, the moderate undesirable effects and the moderate costs I would conclude, despite the absence of studies, that we are probably in a situation that favors the comparison

## Equity

What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduced</li> <li>● Probably reduced</li> <li>○ Probably no impact</li> <li>○ Probably increased</li> <li>○ Increased</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	Due studi italiani riportano una riduzione delle diseguaglianze negli esiti di salute collegati al cancro della mammella in seguito all'attivazione dei programmi di screening (13, 14). Puliti et al (2011) utilizzano un indice di deprivazione per piccole aree e trovano nel periodo pre-screening una sopravvivenza nelle più deprivate del 52% e del 54% nelle meno deprivate; dopo la piena attivazione del programma di screening a Firenze trovano una sopravvivenza dell'87% e dell'86%, rispettivamente. Queste osservazioni sono riferite alla fascia 50-69 anni. Pacelli et al. (2013) osservano, nelle donne di età inferiore ai 70 anni, prima dell'attivazione dei programmi in Emilia-Romagna una proporzione di cancro stadio II+ del 51% nelle donne con basso titolo di studio e del 45% in quelle con alto titolo di studio; la sopravvivenza a 5 anni era dell'87% e 91%. Dopo l'attivazione dei programmi la proporzione di cancro stadio II+ diventa del 44% nelle meno istruite e rimane del 44% nelle più istruite; la sopravvivenza passa al	Le evidenze disponibili a livello italiano non sono specificamente riferite alle donne di età superiore ai 69 anni. Da valutare se possano considerarsi estrapolabili a questa fascia di età.

	95% e 93%, rispettivamente. I dati PASSI mostrano che la partecipazione ai programmi di screening riduce le disuguaglianze esistenti nell'accesso alla mammografia: nelle donne con basso titolo di studio la copertura dovuta allo screening organizzato è del 53% e quella a screening spontaneo 12%, mentre nelle donne con alto titolo di studio la copertura dovuta allo screening organizzato è del 53% mentre quella dovuta allo screening spontaneo del 27%; per le donne straniere la copertura dovuta allo screening organizzato è 59% e solo il 10% nello spontaneo, mentre nelle donne italiane la copertura da screening organizzato è 55% e quella da screening spontaneo è 19%. Data ultima ricerca: dicembre 2020	
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

## Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	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	Dall'analisi tematica dei materiali informativi rivolte alle donne afferenti allo screening mammografico milanese (10) non vi sono evidenze specifiche rispetto all'accettabilità di un intervallo triennale nella fascia di età considerata. Non sono riportate evidenze sull'accettabilità o preferenze verso l'intervallo annuale in questa fascia di età nello specifico.	

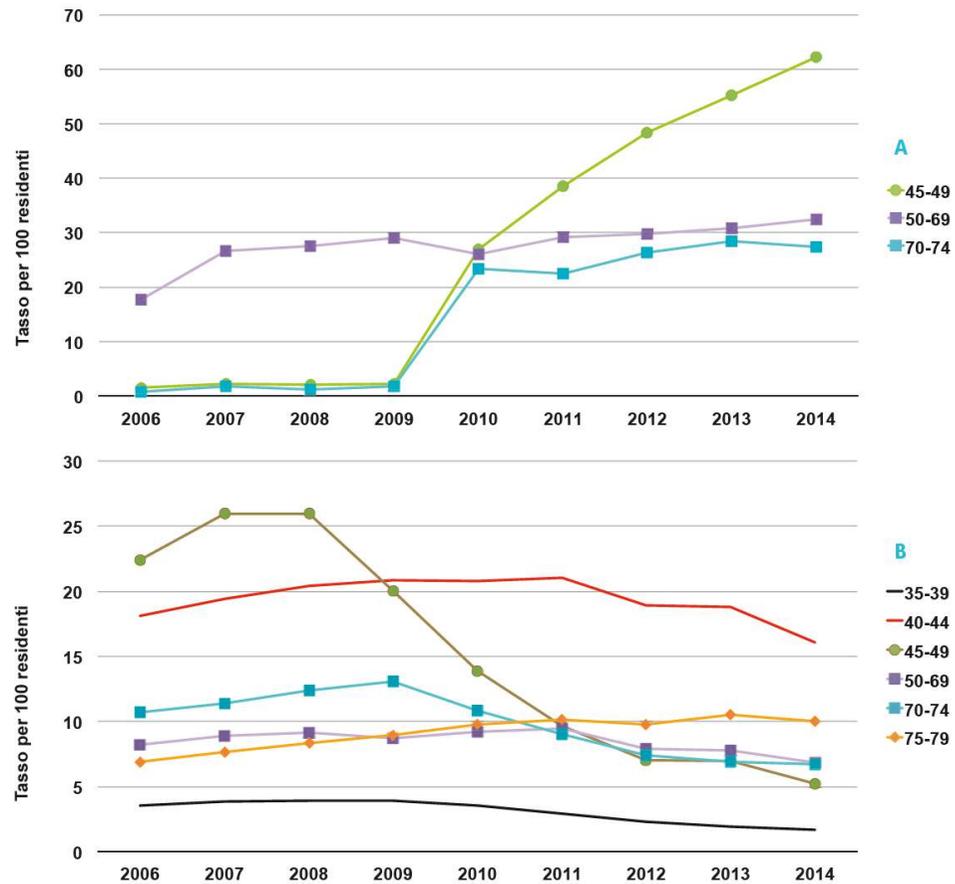
## Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	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	Relativamente alle ultrasessantenni i dati ONS evidenziano che nel 2018 sono state invitate 281.408 donne, pari a circa il 30% della popolazione target, e 178.922 hanno risposto all'invito con una partecipazione che sfiora il 64%. Delle donne invitate in questa fascia di età, le Regioni Emilia-Romagna, Umbria Basilicata e Lombardia invitano il 92%, 56%, 98% e 96% delle donne residenti rispettivamente. Il Friuli-Venezia-Giulia, e il Veneto ne invitano circa il 60% ciascuna, mentre Piemonte, Toscana e Valle d'Aosta percentuali al di sotto del 30%. Nello studio sull'allargamento delle fasce di età e sul governo della pratica mammografica (15) della Regione Emilia Romagna emerge che l'allargamento alle fasce di età 45-49 e 70-74 il volume dei test di screening è più che raddoppiato (periodo 2008-2014). Tuttavia, i provvedimenti presi contestualmente per il controllo dello spontaneo inappropriato sono riusciti a contenere l'eccesso netto di mammografie con-ogni-indicazione nelle radiologie pubbliche a +40%. Lo studio è successivo alla revisione sistematica dell'ECIBC-GDG.	In nessuna delle regioni che hanno esteso l'invito oltre i 70 anni sono stati utilizzati gli intervalli oggetto del PICO (annuale o triennale)

Figura 1. Curva dei tassi percentuali annui di mammografia nella Regione Emilia-Romagna, 2006-2014, per classe d'età e per causa d'accesso: (A) screening organizzato; (B) screening spontaneo; (C) mammografia diagnostica.

Figure 1. Curve of annual percent mammography rates in the Emilia-Romagna Region (Northern Italy), by age group and indication: (A) organised screening; (B) spontaneous screening; (C) diagnostic mammography.



## SINTESI DEI GIUDIZI

CRITERI	ORIGINAL	ADOLOPMENT
PROBLEM	Yes	Yes
DESIRABLE EFFECTS	Small	Small
UNDESIRABLE EFFECTS	Moderate	Moderate
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Very low
VALUES	Possibly important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability
BALANCE OF EFFECTS	Probably favors the comparison	Probably favors the comparison
RESOURCES REQUIRED	Moderate costs	Moderate costs
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Very low
COST EFFECTIVENESS	No included studies	No included studies
EQUITY	Varies	Probably reduced
ACCEPTABILITY	Probably no	Probably no
FEASIBILITY	Probably no	Probably no

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

<p>Strong recommendation against the intervention</p> <p>●</p>	<p>Conditional recommendation against the intervention</p> <p>○</p>	<p>Conditional recommendation for either the intervention or the comparison</p> <p>○</p>	<p>Conditional recommendation for the intervention</p> <p>○</p>	<p>Strong recommendation for the intervention</p> <p>○</p>
<p>Adolopment</p> <p>Strong recommendation against the intervention</p> <p>●</p>	<p>Conditional recommendation against the intervention</p> <p>○</p>	<p>Conditional recommendation for either the intervention or the comparison</p> <p>○</p>	<p>Conditional recommendation for the intervention</p> <p>○</p>	<p>Strong recommendation for the intervention</p> <p>○</p>

## CONCLUSIONI

### Recommendation

For asymptomatic women aged 70 to 74 with an average risk of breast cancer, the ECIBC's Guidelines Development Group (GDG) recommends against annual mammography screening in the context of an organised screening programme (strong recommendation, very low certainty of the evidence).

### Justification

The strong recommendation against annual screening was agreed by the GDG by consensus.

The GDG agreed that there is a net harm and moderate costs. Additionally, annual screening is probably not acceptable to key stakeholders and it is probably not feasible to implement.

Adolopment

### Recommendation

Per le donne asintomatiche di età compresa tra 70 e 74 anni, il panel italiano esprime una raccomandazione forte contraria ad un intervallo annuale della mammografia rispetto ad un intervallo triennale, nel contesto di un programma di screening organizzato (raccomandazione forte, molto bassa certezza dell'evidenza). La raccomandazione si applica alle donne appartenenti alla popolazione generale ad eccezione delle donne con un accertato aumento del rischio eredo-familiare per tumore della mammella ( $RR \geq 2$ ) e per il quale è auspicabile istituire uno specifico percorso di sorveglianza.

### Justification

La raccomandazione italiana ha confermato le valutazioni del panel europeo. L'intervallo annuale è caratterizzato da piccoli effetti desiderabili a fronte di moderati effetti indesiderati e costi elevati

### Subgroup considerations

None were considered by the GDG.

Adolopment

Nessuna

## Implementation considerations

The GDG did not feel that annual screening programmes are currently in place in any jurisdictions in Europe and therefore there would be no implementation considerations for this strong recommendation.

Adolopment

Nessuna

## Monitoring and evaluation

None were considered by the GDG.

Adolopment

Nessuna

## Research priorities

1. The GDG agreed that more research on the effectiveness of the different screening intervals, through comparative studies, would be helpful due to the very low certainty of the evidence.
2. The GDG felt that increased cost effectiveness data, having more contextualised costs and cost-effectiveness analysis and from other settings would be helpful for future recommendations; this included checking the consistency of cost-effectiveness models with new research from trials on breast cancer screening and natural history of breast cancer disease. Also many countries have cost analysis that are not publicly available, and this should be shared with the scientific community.

Adolopment

1. Il panel reputa che l'impatto della densità nella definizione dell'intervallo di screening più appropriato sia un tema prioritario di ricerca

## APPENDICE 1 - SUMMARY OF FINDINGS TABLE

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	lo screening mammografico annuale	screening mammografico triennale	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>Breast cancer death averted (modelling studies)</b>												
2 <sup>1,2,a</sup>	studi osservazionali	serio <sup>b,c</sup>	non importante	serio <sup>d,e</sup>	non importante	nessuno	0/0	0/0	Ratio T/A (range): 0.00 (1.04 a 1.25)	0 meno per 100.000 (da 6 più a 20 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>QALYs</b>												
1 <sup>2,f</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	serio <sup>d,e</sup>	non importante	nessuno	0/0	0/0	Ratio T/A 0.84 (0.00 a 0.00)	62 meno per 100.000 (da 0 meno a 0 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>Overdiagnosis (modelling studies)</b>												
1 <sup>2,f</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	serio <sup>d,e</sup>	non importante	nessuno	0/0	0/0	Ratio T/A 1.39 (0.00 a 0.00)	76 più per 100.000 (da 0 meno a 0 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>False positive (modelling studies)</b>												
2 <sup>1,2,a</sup>	studi osservazionali	serio <sup>b,c</sup>	non importante	serio <sup>d,e</sup>	non importante	nessuno	0/0	0/0	Ratio T/A (range): 0.00 (1.93 a 2.51)	0 meno per 100.000 (da 3.471 più a 11.800 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>False positive biopsies (modelling studies)</b>												
2 <sup>1,2,a</sup>	studi osservazionali	serio <sup>b,c</sup>	non importante	serio <sup>d,e</sup>	non importante	nessuno	0/0	0/0	Ratio T/A (range): 0.0 (1.0 a 2.5)	0 meno per 100.000 (da 0 meno a 257 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>Stage of breast cancer (IIB-IV) - non riportato</b>												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
<b>QALY - non riportato</b>												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
<b>Interval cancer - non riportato</b>												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
<b>Incidence of advanced cancer following first round of screening - non riportato</b>												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
<b>False positive adverse effects - non riportato</b>												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
<b>Overdiagnosis - non riportato</b>												

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	lo screening mammografico annuale	screening mammografico triennale	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
<b>Radiation adverse effects - non riportato</b>												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO

CI: Confidence interval

## Spiegazioni

- Modelling studies, used different number of women screened for calculations: 1,000 in 1 study, and 100,000 in 1 study.
- One or more studies did not report sensitivity analysis information for the estimated parameters of the models.
- One or more studies did not report information about external validation for the estimated parameters of the models.
- The comparison for any interval in the models was a no screening scenario. No direct comparisons were reported.
- Reports did not include the age period 70-74. Results were calculated by subtracting the effects of overlapping age periods.
- Modelling study, used 100,000 women screened for calculations.

## BIBLIOGRAFIA

### Studi inclusi in fase di adolpment:

- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*; 2013.
- Ferlay, J. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [03/12/2018].; 2018.
- AIOM, AIRTUM, SIAPEC. I numeri del cancro in Italia. 2020.
- Distante V, Ciatto S, Frigerio A, Naldoni C, Paci E, Ponti A, et al.. Recommendations of a national Italian Consensus Conference on the opportunity of extending screening service by mammography to 40-49 and 70-74 years of age women. *Epidemiol Prev*; 2007.
- Sardanelli F, Aase HS, Álvarez M, Azavedo E, Baarslag HJ, Balleyguier C et al.. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *Eur Radiol*; 2017.
- Mao Z, Nystrom L, Jonsson H. Effectiveness of Population-Based Service Screening with Mammography for Women Aged 70–74 Years in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 2020.
- X, García-Albéniz, MA, Hernán, RW, Logan, M, Price, K, Armstrong, J, Hsu. Continuation of Annual Screening Mammography and Breast Cancer Mortality in Women. *Annals of internal medicine*; 2020.
- Paci E, Ciatto S, Buiatti E, Cecchini S, Palli D, Rosselli del Turco M. Early indicators of efficacy of breast cancer screening programmes. Results of the Florence district programme. *Int J Cancer*; 1990.
- Roberto A, Colombo C, Candiani G, Satolli R, Giordano L, Jaramillo L, et al.. 'Donna Informata', il primo trial randomizzato, pragmatico, multicentrico, italiano, promosso dal GISMa, che ha misurato l'impatto di uno strumento dinamico, basato sul web, nel favorire la partecipazione informata delle donne allo screening mammografico.. Report GISMa; 2020.
- De Nard F, Deandrea S, Bastiampillai AJ, Cavazzana L, Carnevali D, Principi N, et al.. Women's perception, preconceptions and information preferences for the limitations of breast cancer screening and overdiagnosis: a think-aloud study on the new information materials of the Agency for Health Protection of the Metropolitan City of Milan.. 2021.
- Mantellini P, Biagi C, D'Angelo D, Falini P, Lippi G, Martello G.. La prevenzione del tumore della mammella. I costi dello screening. Un'analisi in logica activity based.. 2012.
- Mantellini P, Biagi C, D'Angelo D, Falini P, Lippi G, Martello G. I costi sociali dello screening mammografico Una indagine in ambito di sanità pubblica. 2014.
- Puliti D, Miccinesi G, Manneschi G, Buzzoni C, Crocetti E, Paci E, et al.. Does an organised screening programme reduce the inequalities in breast cancer survival?. *Annals of Oncology*; 2011.
- Pacelli B, Carretta E, Spadea T, Caranci N, Di Felice E, Stivanello E, et al.. Does breast cancer screening level health inequalities out? A population-based study in an Italian region. *European Journal of Public Health*; 2013.
- Sassoli de Bianchi P, Ravaioli A, Ferretti S, Finarelli AC, Giannini A, Naldoni C, et al.. Extension of the target-age range of mammography screening programme and governance of mammography practice in the Emilia-Romagna Region (Northern Italy). *Epidemiol Prev*; 2017.

### Studi inclusi nella Summary of Findings:

- Yaffe, MJ. Clinical outcomes of modelling mammography screening strategies. *Health Rep*; 2015.
- Vilapinyo, E. Cost-effectiveness and harm-benefit analyses of risk-based screening strategies for breast cancer. *PLoS One*; 2014.

## QUESITO 11

**Dovrebbe lo screening mammografico triennale vs screening mammografico biennale essere utilizzato per la diagnosi precoce del cancro della mammella nelle donne di età compresa tra 70 e 74 anni?**

POPULATION:	Donne di età compresa tra 70 e 74 anni, asintomatiche, non incluse in percorsi specifici per rischio eredo-famigliare
INTERVENTION:	lo screening mammografico triennale
COMPARISON:	screening mammografico biennale
MAIN OUTCOMES:	Stadio tumore (IIB-IV); esiti falsi positivi; invio a biopsia
SETTING:	Italia
PERSPECTIVE:	Popolazione (Servizio Sanitario Nazionale)
BACKGROUND:	I programmi di screening organizzati italiani prevedono l'invito attivo per le donne a partire dai 45 o 50 anni di età. Alcune Regioni italiane hanno già esteso l'invito attivo alla fascia 40-74 anni, ma l'implementazione è ancora disomogenea nel paese.
CONFLICT OF INTEREST:	<u>Gestione del conflitto di interesse (Col)</u> : 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 o alla votazione della raccomandazione.

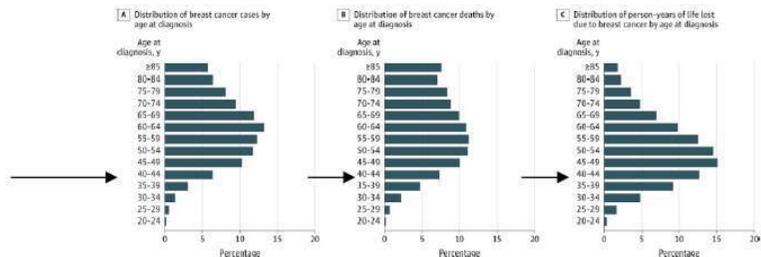
## VALUTAZIONE

### Problem

Is the problem a priority?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<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>In Italia, il cancro della mammella è la neoplasia più frequentemente diagnosticata nelle donne in tutte le fasce di età e la più frequente causa di morte per tumore. I tumori maligni della mammella mostrano un aumento di incidenza tra il 2008 e il 2016, ma l'incremento è più evidente nella fascia di età sotto i 50 anni (+1.6% medio annuo). Il tasso di mortalità per tumori mammari è in diminuzione di oltre il 6%, nel 2020 rispetto al 2015. Nel 2020 sono attese 55 000 nuove diagnosi e 12 300 decessi (3). Il tasso medio annuale di incidenza 2008-2016 è 147.7 per 100 000 (162.6 nord, 145.2 centro, 123.6 sud); il tasso di mortalità osservato nel 2015 è 31.5 per 100 000 e quello predetto per il 2020 è 29.5 (3). Nella raccomandazione di una conferenza di consenso italiana (4) sull'opportunità di estendere lo screening mammografico si riportava che nello screening mammografico per le 70-74 anni la sensibilità attesa è la stessa, se non superiore, a quella ottenuta nelle 50-69enni (seno meno denso); la specificità attesa è la stessa, se non superiore, per la bassa prevalenza di lesioni benigne che possono creare problemi di diagnosi differenziale con il cancro, e per il minore effetto mascherante da seno denso e che le condizioni precedenti implicano un maggior valore predittivo positivo dello screening e un minor costo per cancro diagnosticato. Il documento sottolineava altresì che vi erano dei potenziali effetti negativi quali una più bassa partecipazione all'aumentare dell'età, una minore aspettativa di vita rispetto alle donne più giovani con possibile interferenza delle cause competitive di mortalità con il beneficio dello screening, in quanto la riduzione della mortalità per carcinoma mammario, nelle 50-69enni tende a manifestarsi 6-7 anni dopo l'inizio dello screening. Si</p>	

precisava inoltre che per la limitata aspettativa di vita e per le cause competitive di mortalità, il rischio di sovradiagnosi e di sovratrattamento è sostanzialmente più elevato che nelle donne più giovani. Il documento di consenso concludeva quindi che lo screening organizzato per le 50-69 era da considerarsi una priorità, ma che in presenza di sufficienti risorse e in funzione della aspettativa di vita si poteva estendere in toto alla fascia 70-74 anni o comunque rivolgere l'invito fino ai 74 anni a chi era stata una rispondente regola fino ai 69 anni. In un position paper europeo (5) è inoltre riportato che si sostiene lo screening mammografico nelle donne 50-69enni e che è suggerito anche quello nelle donne fino a 73-75 anni di età. Nell'aggiornamento delle Linee Guida sulla diagnosi precoce del tumore della mammella dell'American Cancer Society pubblicato su JAMA nel 2015 (Oeffinger KC, 2015) basata su dati di incidenza e sopravvivenza USA emerge che la fascia di età 70-75 anni produce un numero di anni di vita persi pari al 6% inferiore.



## Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI

RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Adolpoment

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

Il lavoro di Zheng Mao et al (6) affronta il tema dell'efficacia dell'estensione dello screening mammografico a 74 anni di età. Per fare questo utilizza il fatto che nelle varie contee svedesi (e in alcuni casi all'interno di queste) sono state adottate nel tempo politiche diverse su questo punto e con un intervallo di invito compreso tra i 18 (nelle più giovani) e i 24 mesi. In alcune lo screening organizzato era offerto fino a 69 anni in altri si prolungava fino a 74 anni di età. E' stato verificato che in questi due gruppi di aree la mortalità per cancro della mammella era simile prima del periodo in studio. Per misurare l'effetto si è adottata la tecnica dell'incidence based mortality cioè sono stati considerati solo i morti derivanti dai casi diagnosticati fra 70 e 74 anni di età. La comparazione ha dovuto tenere conto di numerosi fattori di aggiustamento. Con un follow up di circa 20 anni è stata osservata una riduzione di mortalità per cancro della mammella del 20% (RR=0,80 95%CI 0,75-0,85). Se si tiene in considerazione la partecipazione effettiva all'invito la riduzione sale al 27% (95%CI 0,66-0,81). Questo studio osservazionale sembra confermare un effetto benefico dell'estensione del programma organizzato nella fascia di età 70-74 rispetto al fermarsi all'età di 69 anni. Questo lavoro non è stato inserito negli aggiornamenti delle LG dell'ECIBC per motivi cronologici. In uno studio fiorentino (7) relativo alla attività di screening mammografico analogico degli anni 80 si evidenzia che, al primo test, nelle 50-59 l'anticipazione diagnostica è di circa 3 anni (rapporto P/I 3.14; CI 95%: 2.07-4.57) e che nelle 60-69 l'anticipazione diagnostica era di oltre 4 anni e mezzo (rapporto P/I 4.82; CI 95%: 3.42-6.59).

**TABLE IV – PREVALENCE-INCIDENCE RATIO AND 95% CI BY AGE GROUP AND SCREENING TEST. REPEATED TESTS ARE CONSIDERED ACCORDING TO TIME SINCE LAST TEST (<5 OR ≥5 YEARS)**

Age at screening test	Screening test		
	First P/I (95% CI)	Repeated (2nd to 6th)	
		<5 years P/I (95% CI)	≥5 years P/I (95% CI)
40–49			
40–44	0.76 (0.30–1.56)		
45–49	1.65 (0.75–3.13)	1.12 (0.63–1.81)	1.76 (0.49–4.49)
50–59	3.14 (2.07–4.57)	1.57 (1.09–2.17)	2.48 (1.31–4.23)
60–69	4.82 (3.42–6.59)	1.99 (1.45–2.65)	3.46 (1.97–5.61)

## Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Large</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input checked="" type="radio"/> Small</li> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Nello studio fiorentino relativo alla attività di screening condotta a partire dalla metà degli anni 80 (7), è stata valutata l'incidenza proporzionale di cancri di intervallo: nelle donne 60-69 l'incidenza proporzionale rimane a livelli buoni per 3 anni (al terzo anno: 0.39 (95% IC 0.16-0.77)) e poco sopra lo standard per intervalli di 4-5 anni (0.56, 95%IC 0.28-0.99).</p>	<p>Le osservazioni dello studio fiorentino sulle 60-69enni possono essere generalizzabili alle 70-74enni per le quali l'intervallo triennale sembra accettabile.</p>

**TABLE V - OBSERVED INTERVAL CANCERS, EXPECTED INCIDENT CANCER, O/E RATIOS AND 95% CONFIDENCE INTERVAL BY YEARS SINCE LAST NEGATIVE TEST, SCREENING TEST AND AGE AT LAST TEST**

Years since test	First test		Repeated test		Total O/E (95% CI)
	O	E	O	E	
<b>Age-group 40-49</b>					
1	4	14.2	3	15.5	0.24 (0.09-0.48)
2	6	13.4	5	13.1	0.41 (0.21-0.74)
3	11	9.8	7	8.5	0.98 (0.58-1.55)
4-5	10	9.5	3	4.9	0.90 (0.48-1.54)
<b>Age-group 50-59</b>					
1	0	8.5	6	26.1	0.17 (0.06-0.38)
2	4	8.4	10	22.9	0.45 (0.24-0.75)
3	4	6.1	7	15.5	0.51 (0.23-0.95)
4-5	1	8.9	8	9.0	0.50 (0.26-0.94)
<b>Age-group 60-69</b>					
1	0	7.9	3	25.4	0.09 (0.02-0.26)
2	0	7.7	5	21.3	0.17 (0.05-0.40)
3	3	5.8	5	14.7	0.39 (0.16-0.77)
4-5	2	7.5	9	12.3	0.56 (0.28-0.99)

	<p>In una casistica della Regione Emilia Romagna, non pubblicata, è stato calcolato il rapporto tra cancro osservati e cancro attesi nei 5 anni successivi all'ultima mammografia di screening negativa eseguita a 68 o 69 anni (Emilia-Romagna, 1997-2008). In questa analisi non è possibile escludere che l'intervallo sia triennale.</p>																																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>ANNO</th> <th>Primo</th> <th>Secondo</th> <th>Terzo</th> <th>Quarto</th> <th>Quinto</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Donne/anno a rischio*</td> <td>105,542</td> <td>80,980</td> <td>52,659</td> <td>33,901</td> <td>18,723</td> </tr> <tr> <td>Cancro osservati (O)<sub>www</sub></td> <td>32</td> <td>86</td> <td>106</td> <td>84</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>Cancro attesi (A)<sup>†</sup></td> <td>352.8</td> <td>270.7</td> <td>175.7</td> <td>112.4</td> <td>61.8</td> </tr> <tr> <td>Rapporto O:A</td> <td>0.09</td> <td>0.32</td> <td>0.60</td> <td>0.75</td> <td>0.81</td> </tr> <tr> <td>IC 95%</td> <td>(0.06-0.13)<sub>www</sub></td> <td>(0.25-0.39)</td> <td>(0.49-0.73)</td> <td>(0.60-0.92)</td> <td>(0.60-1.07)</td> </tr> </tbody> </table>	ANNO	Primo	Secondo	Terzo	Quarto	Quinto	Donne/anno a rischio*	105,542	80,980	52,659	33,901	18,723	Cancro osservati (O) <sub>www</sub>	32	86	106	84	50	Cancro attesi (A) <sup>†</sup>	352.8	270.7	175.7	112.4	61.8	Rapporto O:A	0.09	0.32	0.60	0.75	0.81	IC 95%	(0.06-0.13) <sub>www</sub>	(0.25-0.39)	(0.49-0.73)	(0.60-0.92)	(0.60-1.07)	
ANNO	Primo	Secondo	Terzo	Quarto	Quinto																																	
Donne/anno a rischio*	105,542	80,980	52,659	33,901	18,723																																	
Cancro osservati (O) <sub>www</sub>	32	86	106	84	50																																	
Cancro attesi (A) <sup>†</sup>	352.8	270.7	175.7	112.4	61.8																																	
Rapporto O:A	0.09	0.32	0.60	0.75	0.81																																	
IC 95%	(0.06-0.13) <sub>www</sub>	(0.25-0.39)	(0.49-0.73)	(0.60-0.92)	(0.60-1.07)																																	
	<p>*Numero aggiustato per la mortalità generale regionale.</p> <p><sup>†</sup> L'incidenza attesa in assenza di screening è stata stimata con un modello età-periodo-coorte con regressione binomiale negativa.</p>																																					

## Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>Le prove locali aggiuntive (ultima ricerca dicembre 2020) vanno nella direzione di confermare i risultati delle ultime revisioni sistematiche internazionali.</p>	

## Values

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>● Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> <li>○ No known undesirable outcomes</li> </ul>	<p>I dati raccolti nel contesto dello studio italiano Donna Informata (8), sia durante il focus group preparatorio sia nel trial stesso, seppure relativi a una popolazione selezionata, riportano informazioni sui valori attribuiti dalle donne agli outcome dello screening. Dall'analisi tematica dei materiali informativi rivolte alle donne afferenti allo screening mammografico milanese (9) sono emersi 5 temi fondamentali. Tra queste, le emozioni negative emerse dalla lettura dei limiti dello screening mammografico e la percezione sproporzionata dei rischi con una maggiore apprensione per i falsi negativi rispetto alla sovradiagnosi.</p>	

## Balance of effects

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>● Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Non abbiamo considerato evidenze locali per l'inclusione nelle meta-analisi</p>	<p>Le evidenze aggiuntive presentate confermano quanto presentato dalle meta-analisi dell'ECIBC-GDG</p>

## Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	

- Large costs
- Moderate costs
- Negligible costs and savings
- Moderate savings
- Large savings
- Varies
- Don't know

Nella raccomandazione di una conferenza di consenso italiana (4) sono stati stimati i carichi di lavoro annuali in più rispetto a quelli valutati per lo screening biennale nella fascia 50-69 anni. Nelle donne 70-74 anni si stima un aumento del carico di lavoro del 19%. Lo studio non è stato incluso nella revisione dell'ECIBC-GDG perché non quantifica i costi, ma, limitatamente riferito al contesto italiano, i costi per prestazione sono noti.

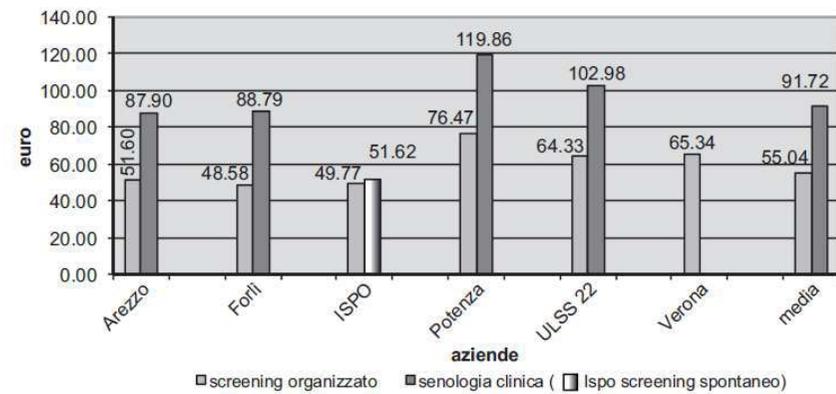
fascia di età	40-44	45-49	50-69	70-74	totale
soggetti da invitare	161.947	143.585	267.853	61.457	634.842
partecipazione su 100 invitati (stima)	70%	70%	60%	50%	-
soggetti esaminati	113.363	100.509	160.712	30.728	405.312
aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+ 70%	+62%	-	+ 19%	
<b>Primo screening</b>					
approfondimenti su 100 esaminati (stima)	12%	10%	7%	6%	-
soggetti approfonditi	13.603	10.051	11.250	1.844	36.748
aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+121%	+89%	-	+16%	-
<b>Screening successivi</b>					
approfondimenti su 100 esaminati (stima)	9%	7%	5%	4%	-
soggetti approfonditi	10.203	7.035	8.036	1.289	26.503
aumento % carico di lavoro rispetto a 50-69enni	+127%	+87%	-	+15%	-

*Tabella 7. Carico di lavoro annuale nell'ipotesi di estensione a fasce di età diverse da quelle a cui viene attualmente offerto lo screening (50-69enni). Basato sui dati di popolazione della regione Emilia Romagna, Gennaio 2005.*

*Table 7. Yearly workload expected by extending screening to different age groups as compared to current practice (age 50-69). Data are based on January 2005 data on the resident population in Emilia Romagna region.*

Lo studio di Mantellini Lippi (10) quantifica il costo per donna screenata in diversi programmi con differenti modelli organizzativi, il range va da 49 a 76 euro (valuta 2009). E' stato inoltre quantificato il costo nei servizi in cui le donne accedono spontaneamente per prevenzione (in questo caso erano comprese anche donne di età inferiore ai 50 anni) con un range che va da 88 a 119 € (valuta 2009). Lo studio non è stato incluso nella revisione sistematica perché non indicizzato nelle banche dati utilizzate, ma è stato citato nelle additional consideration di molti EtD.

FIGURA 7.1

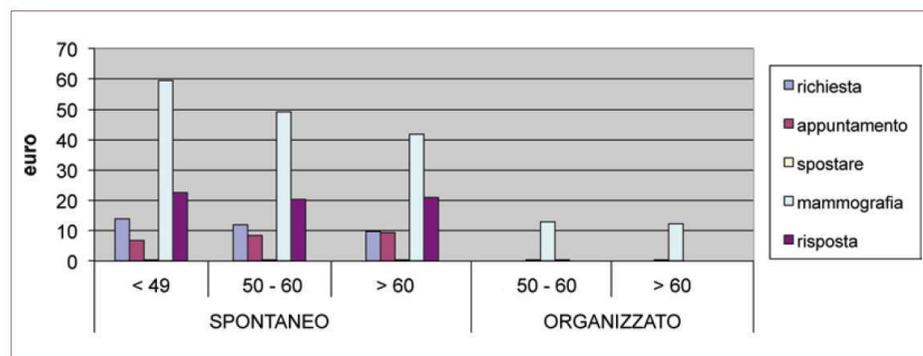


*Costi di percorso nelle aziende partecipanti. Confronto tra screening organizzato, senologia clinica e screening spontaneo (Isipo, Firenze). Nel biennio considerato sono state registrate 83.911 donne rispondenti allo screening organizzato e 31.754 primi accessi alla senologia clinica e allo screening spontaneo.*

Lo studio sui costi sociali dello screening mammografico (11) ha analizzato i costi (diretti ed indiretti) che le donne devono sostenere per fare una mammografia di prevenzione sia nel contesto di screening organizzato che in quello ad accesso spontaneo. Tale costo sociale è per lo screening 13 €, spontaneo 102€. Lo studio non è indicizzato nelle banche dati utilizzate per la revisione sistematica dell'ECIBC-GDG.

**Tabella 9. Costi sociali per entrambe le tipologie di screening, stratificati per età e per processo (euro per UDP = donna media)**

ATTIVITÀ	SCREENING SPONTANEO				SCREENING ORGANIZZATO		
	< 49	50 - 60	> 60	tutte	50 - 60	> 60	tutte
ottenere richiesta del medico	13,79	12,10	9,68	12,90			
prenotare l'appuntamento	6,79	8,45	9,43	7,52			
spostare l'appuntamento	0,36	0,04	0,31	0,27	0,33	0,22	0,27
fare la mammografia	59,46	49,24	41,92	54,86	13,00	12,36	12,62
ritirare la risposta mammografia	22,45	20,28	20,81	21,70	0,03	0,00	0,01
<b>TOTALE</b>	<b>102,85</b>	<b>90,12</b>	<b>82,15</b>	<b>97,24</b>	<b>13,36</b>	<b>12,58</b>	<b>12,90</b>
n	188	78	33	299	127	181	308



**Figura 9. Costo sociale medio per donna. Stratificazioni per età, per processo e per tipologia di screening**

## Certainty of evidence of required resources

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>Sono state portate evidenze locali sul carico di lavoro in termini di mammografie richieste dall'ampliamento alle donne 70-74 con intervallo biennale e sui costi per mammografia. Si veda il box sulle risorse.</p>	<p>Le evidenze portate non sono applicabili direttamente al confronto presentato anche se aiutano a quantificare l'ordine di grandezza. Il gruppo conferma che la certezza sulle risorse richieste è molto bassa</p>

## Cost effectiveness

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>● Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>I dati sui costi dei programmi di screening sono ben quantificati in diversi contesti.</p>	

## Equity

What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Due studi italiani riportano una riduzione delle diseguaglianze negli esiti di salute collegati al cancro della mammella in seguito all'attivazione dei programmi di screening (12, 13). Puliti et al (2011) utilizzano un indice di deprivazione per piccole aree e trovano nel periodo pre-screening una sopravvivenza nelle più deprivate del 52% e del 54% nelle meno deprivate; dopo la piena attivazione del programma di screening a Firenze trovano una sopravvivenza dell'87% e dell'86%, rispettivamente. Queste osservazioni sono riferite alla fascia 50-69 anni. Pacelli et al. (2013) osservano, nelle donne di età inferiore ai 70 anni, prima dell'attivazione dei programmi in Emilia-Romagna una proporzione di cancro stadio II+ del 51% nelle donne con basso titolo di studio e del 45% in quelle con alto titolo di studio; la sopravvivenza a 5 anni era dell'87% e 91%. Dopo l'attivazione dei programmi la proporzione di cancro stadio II+ diventa del 44% nelle meno istruite e rimane del 44% nelle più istruite; la sopravvivenza passa al 95% e 93%, rispettivamente. I dati PASSI mostrano che la partecipazione ai programmi di screening riduce le diseguaglianze esistenti nell'accesso alla mammografia: nelle donne con basso titolo di studio la copertura dovuta allo screening organizzato è del 53% e quella a screening spontaneo 12%, mentre nelle donne con alto titolo di studio la copertura dovuta allo screening organizzato è del 53% mentre quella dovuta allo screening spontaneo del 27%; per le donne straniere la copertura dovuta allo screening organizzato è 59% e solo il 10% nello spontaneo, mentre nelle donne italiane la copertura da screening organizzato è 55% e quella da screening spontaneo è 19%. Data ultima ricerca: dicembre 2020</p>	<p>Le evidenze disponibili a livello italiano non sono specificamente riferite alle donne di età superiore ai 69 anni. Da valutare se possano considerarsi estrapolabili a questa fascia di età.</p>

## Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

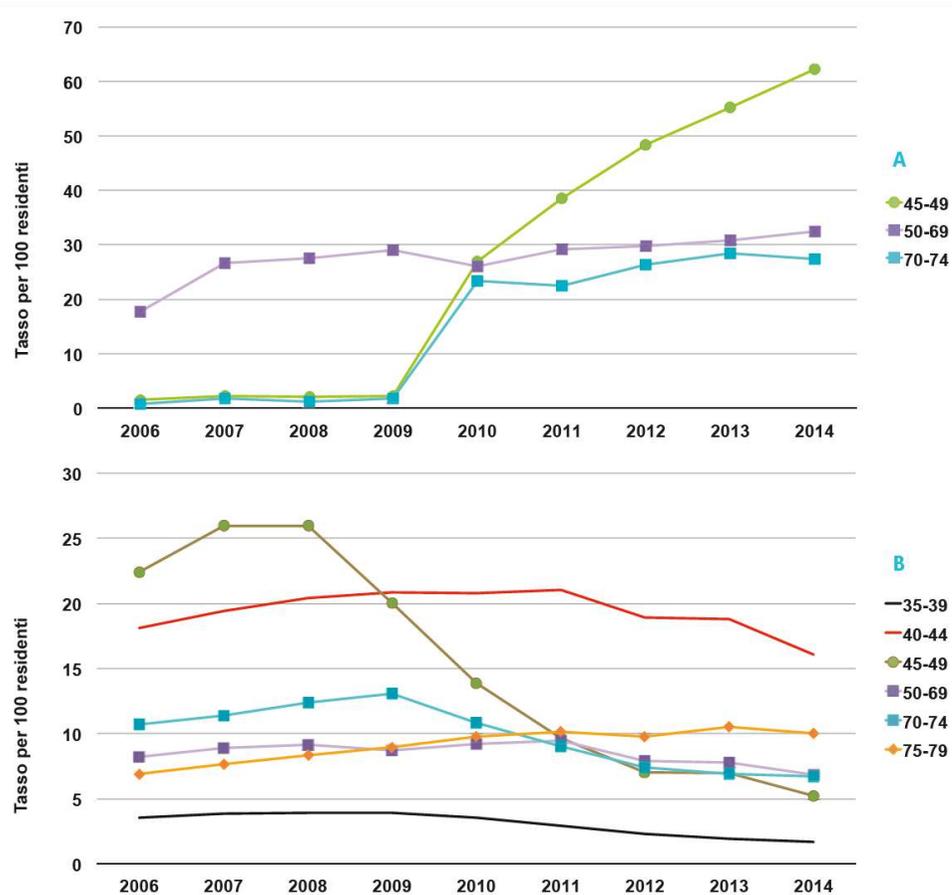
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Dall'analisi tematica dei materiali informativi rivolte alle donne afferenti allo screening mammografico milanese (9) non vi sono evidenze specifiche rispetto all'accettabilità di un intervallo triennale nella fascia di età considerata</p>	<p>Dove già in atto lo screening biennale, il panel reputa che le donne farebbero fatica ad accettare il passaggio a triennale, anche se ciò potrebbe variare sia in funzione di interventi messi in atto dal programma di screening per comunicare le motivazioni del cambiamento, sia in funzione della pressione dell'offerta extra-screening che potrebbe intercettare una domanda di mammografia più frequente non più soddisfatta dal programma. Al contrario, nelle aree in cui lo screening nella fascia 70-74 anni non è ancora implementato, un intervallo triennale potrebbe rendere l'estensione più accettabile per i decisori rispetto all'invito biennale</p>

# Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
	Adolopment	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Relativamente alle ultrasessantenni i dati ONS evidenziano che nel 2018 sono state invitate 281.408 donne, pari a circa il 30% della popolazione target, e 178.922 hanno risposto all'invito con una partecipazione che sfiora il 64%. Delle donne invitate in questa fascia di età, le Regioni Emilia-Romagna, Umbria Basilicata e Lombardia invitano il 92%, 56%, 98% e 96% delle donne residenti rispettivamente. Il Friuli-Venezia-Giulia, e il Veneto ne invitano circa il 60% ciascuna, mentre Piemonte, Toscana e Valle d'Aosta percentuali al di sotto del 30%. Nello studio sull'allargamento delle fasce di età e sul governo della pratica mammografica (14) della Regione Emilia Romagna emerge che l'allargamento alle fasce di età 45-49 e 70-74 il volume dei test di screening è più che raddoppiato (periodo 2008-2014). Tuttavia, i provvedimenti presi contestualmente per il controllo dello spontaneo inappropriato sono riusciti a contenere l'eccesso netto di mammografie con-ogni-indicazione nelle radiologie pubbliche a +40%. Lo studio è successivo alla revisione sistematica dell'ECIBC-GDG.</p>	<p>I dati sull'implementazione dello screening organizzato nella fascia 70-74 anni si riferiscono all'intervallo biennale</p>

Figura 1. Curva dei tassi percentuali annui di mammografia nella Regione Emilia-Romagna, 2006-2014, per classe d'età e per causa d'accesso: (A) screening organizzato; (B) screening spontaneo; (C) mammografia diagnostica.  
 Figure 1. Curve of annual percent mammography rates in the Emilia-Romagna Region (Northern Italy), by age group and indication: (A) organised screening; (B) spontaneous screening; (C) diagnostic mammography.



## SINTESI DEI GIUDIZI

CRITERI	ORIGINAL	IMPORTANCE FOR DECISION	ADOLOPMENT	IMPORTANCE FOR DECISION
PROBLEM	Yes		Yes	
DESIRABLE EFFECTS	Small		Small	
UNDESIRABLE EFFECTS	Small		Small	
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low		Very low	
VALUES	Possibly important uncertainty or variability		Possibly important uncertainty or variability	
BALANCE OF EFFECTS	Does not favor either the intervention or the comparison		Does not favor either the intervention or the comparison	
RESOURCES REQUIRED	Moderate savings		Moderate savings	
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low		Very low	
COST EFFECTIVENESS	Probably favors the intervention		Probably favors the intervention	
EQUITY	Varies		Probably no impact	
ACCEPTABILITY	Probably yes		Varies	
FEASIBILITY	Yes		Yes	

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Original				
Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	<b>Conditional recommendation for the intervention</b> ●	Strong recommendation for the intervention ○
Adolopment				
Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	<b>Conditional recommendation for the intervention</b> ●	Strong recommendation for the intervention ○

## CONCLUSIONI

### Recommendation

For asymptomatic women aged 70 to 74 with an average risk of breast cancer, the ECIBC's Guidelines Development Group (GDG) suggests triennial mammography screening over biennial mammography screening in the context of an organised screening programme (conditional recommendation, very low certainty of the evidence).

### Justification

As agreement within the GDG for direction of this recommendation could not be reached, voting among the members without Col resulted in the following: 10 members voted in favour of 'conditional recommendation for the intervention' and 9 members voted in favour of 'conditional recommendation for either the intervention or the comparison'.

The reasons for a conditional recommendation are the sustainability of the screening programme, the cost of the intervention and the resources available.

### Subgroup considerations

Original

None were considered by the GDG.

Adolopment

Come nelle altre fasce di età, si reputa che la popolazione delle donne screenate in fascia 70-74 possa essere disomogenea rispetto ai fattori di rischio, tra cui la densità. La percezione dell'offerta di mammografia triennale nella fascia 70-74 in donne residenti in territori in cui lo screening terminava a 69 anni potrebbe essere differente rispetto a quella in donne per cui era già previsto un invito con intervallo biennale fino a 74 anni di età, così pure in prospettiva per le coorti che avranno già avuto esperienza del passaggio tra intervallo annuale a intervallo biennale dai 49 ai 50 anni.

### Implementation considerations

Original

In countries where women have been screened biennially for twenty years, triennial screening may not be acceptable and would require designing implementation strategies.

Adolopment

L'implementazione dello screening triennale in fascia 70-74 anni in aree in cui l'offerta attiva cessa a 69 anni è differente rispetto a quella in aree in cui un'offerta attiva biennale nella fascia 70-74 è già strutturata.

# Monitoring and evaluation

None were considered by the GDG.

## Research priorities

### Original

1. The GDG agreed that more research on the effectiveness of the different screening intervals, comparative studies, would be helpful due to the very low certainty of the evidence.
2. Due to the growing ageing population, the GDG believed women in the older age groups would need to have a longer follow-up in order to see how many breast cancers are detected at those ages. In addition, the GDG believed there was a need for more data on interval cancers in the varying screening intervals, as there is currently very little data on this.
3. The GDG felt that the implications of breast density on appropriate screening intervals should be prioritised as this could be a risk modifier that may need different intervals
4. The GDG felt that increased cost effectiveness data, having more contextualised costs and cost-effectiveness analysis and from other settings would be helpful for future recommendations; this included checking the consistency of cost-effectiveness models with new research from trials on breast cancer screening and natural history of breast cancer disease. Also many countries have cost analysis but are not publicly available, and this should be shared with the scientific community.

### Adolopment

1. Il panel reputa che l'impatto della densità nella definizione dell'intervallo di screening più appropriato sia un tema prioritario di ricerca

## APPENDICE 1 - SUMMARY OF FINDINGS TABLE

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	lo screening mammografico triennale	screening mammografico biennale	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Breast cancer death averted (modelling studies)</b>												
2 <sup>1,2,a</sup>	studi osservazionali	serio <sup>b,c</sup>	non importante	serio <sup>d,e</sup>	non importante	nessuno	0/0	0/0	<b>Ratio T/B (range):</b> 0.00 (0.89 a 0.94)	<b>0 meno per 100.000</b> (da 10 meno a 9 meno)	 MOLTO BASSA	CRITICO
<b>QALYs</b>												
1 <sup>2,f</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	serio <sup>d,e</sup>	non importante	nessuno	0/0	0/0	<b>Ratio T/A 0.93</b> (0.00 a 0.00)	<b>28 meno per 100.000</b> (da 0 meno a 0 meno)	 MOLTO BASSA	CRITICO
<b>Overdiagnosis (modelling studies)</b>												
1 <sup>2,f</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	serio <sup>d,e</sup>	non importante	nessuno	0/0	0/0	<b>Ratio T/A 0.72</b> (0.00 a 0.00)	<b>76 meno per 100.000</b> (da 0 meno a 0 meno)	 MOLTO BASSA	CRITICO

False positive (modelling studies)

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	lo screening mammografico triennale	screening mammografico biennale	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
2 <sup>1,2,a</sup>	studi osservazionali	serio <sup>b,c</sup>	non importante	serio <sup>d,e</sup>	non importante	nessuno	0/0	0/0	Ratio T/B (range): 0.00 (0.66 a 0.73)	0 meno per 100.000 (da 4.700 meno a 1.164 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO

**False positive biopsies (modelling studies)**

2 <sup>1,2,a</sup>	studi osservazionali	serio <sup>b,c</sup>	non importante	serio <sup>d,e</sup>	non importante	nessuno	0/0	0/0	Ratio T/B (range): 0.00 (0.59 a 0.91)	0 meno per 100.000 (da 300 meno a 116 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
--------------------	----------------------	----------------------	----------------	----------------------	----------------	---------	-----	-----	---------------------------------------------	------------------------------------------------------	---------------------	---------

**Stage of breast cancer (IIB-IV) - non riportato**

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---------

**QALY - non riportato**

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---------

**Interval cancer - non riportato**

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---------

**Incidence of advanced cancer following first round of screening - non riportato**

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---------

**False positive adverse effects - non riportato**

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---------

**Overdiagnosis - non riportato**

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---------

**Radiation adverse effects - non riportato**

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---------

CI: Confidence interval

## Spiegazioni

- Modelling studies, used different number of women screened for calculations: 1,000 in 1 study, and 100,000 in 1 study.
- One or more studies did not report sensitivity analysis information for the estimated parameters of the models.
- One or more studies did not report information about external validation for the estimated parameters of the models.
- The comparison for any interval in the models was a no screening scenario. No direct comparisons were reported.
- Reports did not include the age period 70-74. Results were calculated by subtracting the effects of overlapping age periods.
- Modelling study, used 100,000 women screened for calculations.

## BIBLIOGRAFIA

### *Studi inclusi in fase di adolopment:*

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*; 2013.
2. Ferlay, J. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [03/12/2018].; 2018.
3. AIOM, AIRTUM, SIAPEC. I numeri del cancro in Italia. 2020.
4. Distante V, Ciatto S, Frigerio A, Naldoni C, Paci E, Ponti A, et al.. Recommendations of a national Italian Consensus Conference on the opportunity of extending screening service by mammography to 40-49 and 70-74 years of age women. *Epidemiol Prev*; 2007.
5. Sardanelli F, Aase HS, Álvarez M, Azavedo E, Baarslag HJ, Balleyguier C et al.. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *Eur Radiol*; 2017.
6. Mao Z, Nystrom L, Jonsson H. Effectiveness of Population-Based Service Screening with Mammography for Women Aged 70–74 Years in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 2020.
7. Paci E, Ciatto S, Buiatti E, Cecchini S, Palli D, Rosselli del Turco M. Early indicators of efficacy of breast cancer screening programmes. Results of the Florence district programme. *Int J Cancer*; 1990.
8. Roberto A, Colombo C, Candiani G, Satolli R, Giordano L, Jaramillo L, et al.. 'Donna Informata', il primo trial randomizzato, pragmatico, multicentrico, italiano, promosso dal GISMa, che ha misurato l'impatto di uno strumento dinamico, basato sul web, nel favorire la partecipazione informata delle donne allo screening mammografico.. Report GISMa; 2020.
9. De Nard F, Deandrea S, Bastiampillai AJ, Cavazzana L, Carnevali D, Principi N, et al.. Women's perception, preconceptions and information preferences for the limitations of breast cancer screening and overdiagnosis: a think-aloud study on the new information materials of the Agency for Health Protection of the Metropolitan City of Milan.. 2021.
10. Mantellini P, Biagi C, D'Angelo D, Falini P, Lippi G, Martello G,. La prevenzione del tumore della mammella. I costi dello screening. Un'analisi in logica activity based.. 2012.
11. Mantellini P, Biagi C, D'Angelo D, Falini P, Lippi G, Martello G. I costi sociali dello screening mammografico Una indagine in ambito di sanità pubblica. 2014.
12. Puliti D, Miccinesi G, Manneschi G, Buzzoni C, Crocetti E, Paci E, et al.. Does an organised screening programme reduce the inequalities in breast cancer survival?. *Annals of Oncology*; 2011.
13. Pacelli B, Carretta E, Spadea T, Caranci N, Di Felice E, Stivanello E, et al.. Does breast cancer screening level health inequalities out? A population-based study in an Italian region. *European Journal of Public Health*; 2013.
14. Sassoli de Bianchi P, Ravaioli A, Ferretti S, Finarelli AC, Giannini A, Naldoni C, et al.. Extension of the target-age range of mammography screening programme and governance of mammography practice in the Emilia-Romagna Region (Northern Italy). *Epidemiol Prev*; 2017.

### *Studi inclusi nella Summary of Findings:*

1. Yaffe, MJ. Clinical outcomes of modelling mammography screening strategies. *Health Rep*; 2015.
2. Vilapriño, E. Cost-effectiveness and harm-benefit analyses of risk-based screening strategies for breast cancer. *PLoS One*; 2014.

Revisore	PICO	Commento	Risposta
Segnan	45-49 tutte	<p>Le sintesi dei giudizi sono identiche tra le raccomandazioni Europee e l'adoptione tranne che per la bilancia degli effetti in cui la valutazione italiana non privilegia l'intervallo biennale ("Non favorisce l'intervento o il confronto").</p> <p>La giustificazione è la seguente: "La raccomandazione adattata italiana ha considerato una maggiore accettabilità dell'intervallo più frequente nella popolazione italiana e un peso minore che viene attribuito ai suoi effetti indesiderati."</p> <p>Da un punto di vista metodologico pare non appropriato cambiare la direzione della raccomandazione europea ("La raccomandazione condizionale contro lo screening annuale è stato il risultato degli effetti sulla salute che probabilmente favoriscono lo screening biennale, sebbene la certezza della evidenza fosse molto bassa.") non sulla base di evidenze scientifiche di effetti sulla salute ma sulla maggiore accettabilità sia dell'intervallo annuale che degli effetti avversi in uno studio condotto in Italia.</p> <p>Le evidenze ulteriori, considerate nell'adoptione, non spostano la bilancia degli effetti avversi e/o degli effetti positivi a favore dell'intervallo annuale. Inoltre la qualità delle evidenze è sempre valutata come bassa.</p>	<p>La parziale diversità della valutazione del Panel rispetto al gruppo Europeo si è basata su questi fattori:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) La considerazione che il burden of disease della fascia di età 45-49 diventa, comparativamente alle altre fasce di età, più importante se si considerano gli anni di vita persi. Inoltre, si è assistito negli anni a una diffusione in queste fasce di età di uso spontaneo della diagnosi precoce con mammografia o più recentemente tomosintesi.</li> <li>2) Lo studio disegnato ad hoc (UK Age trial) per valutare l'efficacia dello screening sotto i 50 anni prevedeva l'intervallo annuale e quindi la valutazione di quanto aggiungeva allo screening organizzato già in atto (sopra i 50 anni) sia come benefici che effetti indesiderati.</li> <li>3) Una diversa valutazione sull'effetto sull'overdiagnosi dell'intervallo annuale rispetto a un intervallo più dilazionato. Secondo il Panel (a differenza del Gruppo Europeo) l'UK Age trial (e anche altri trial) suggeriscono che l'entità della sovradiagnosi non dipende dalla frequenza degli esami. La sovradiagnosi è il principale effetto collaterale negativo.</li> </ol> <p>La valutazione del Panel è che UK Age Trial mostra una assenza di eccesso di incidenza aggiuntiva rispetto allo screening organizzato in essere.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4) Lo studio Italiano sulla preferenza delle donne afferenti allo screening della Città di Milano che tendono a non valutare negativamente il numero maggiore di approfondimenti determinati dall'intervallo annuale.</li> </ol>

			<p>Il punto 2 e 3 fanno diminuire l'importanza degli effetti negativi dell'intervallo annuale rispetto all'intervallo biennale.</p> <p>Si è inoltre tenuto conto che le attuali raccomandazioni a livello di Società scientifiche (GISMa -SIRM) e del Ministero e delle Regioni raccomandano un intervallo annuale sotto i 50 anni. Le raccomandazioni che escono dal processo di adolopment permettono un intervallo più lungo (24 mesi). Il Panel inoltre sottolinea che la risposta al problema degli intervalli, specie in questa classe di età, si debba trovare in percorsi di screening differenziati sulla base del rischio individuale.</p>
Segnan	45-49 3 vs. 2	Rispetto all'intervallo triennale verso annuale e l'automatismo di tre verso due anni, riesce difficile capire come, mentre a livello europeo si considerino equivalenti 3 verso due anni, non sia così per il panel italiano, ma per logica si raccomandi "in automatico" due meglio di tre (anziché due anni di intervallo sono equivalenti a tre anni). Bisognerebbe spiegare meglio il ragionamento sottostante.	Il giudizio relativo all'intervallo triennale deriva dalla valutazione storica (RCT, studi osservazionali) della frequenza dei cancri di intervallo nel terzo anno che approssima l'unità. Il che vuol dire che l'anticipazione diagnostica tende a perdersi al terzo anno. L'uso spontaneo di intervallo annuale non consente di esporre lo screening organizzato a conseguenze di failure importanti che possono derivare da un intervallo triennale (che può portare a perdite di fidelizzazione e a una frequenza di casi di intervallo difficili da gestire da parte del programma)
Segnan	45-49 tutte	Rispetto ad equità, accessibilità, fattibilità, risorse l'adolopment forse dovrebbe considerare le disparità geografiche, tra nord e sud e tra regioni attualmente esistenti in Italia. La pandemia di COVID sta riducendo fortemente la copertura da inviti nella popolazione (vedi rapporto ONS) accrescendo le disparità. Parrebbe opportuno adattare le raccomandazioni in funzione della situazione esistente e non solo dei risultati positivi passati in alcune regioni. Di conseguenza rispetto alla equità e fattibilità sarebbe opportuno adottare intervalli di screening che assicurino la maggior copertura	Le osservazioni di Segnan sono condivisibili. Bisogna però precisare che la raccomandazione che esce dall'adolopment non prevede solo l'intervallo annuale sotto i 50 anni ma anche quello biennale. Dunque viene incontro alle indicazioni fatte da Segnan su questo punto. È discutibile che la copertura sia in antagonismo alla qualità e sicurezza del protocollo di screening. Sembrirebbe più utile a questo fine avviare

		della popolazione femminile anziché consigliare intervalli annuali tra 45 e 49 anni, sulla base di incerte evidenze scientifiche.	sperimentazioni di protocolli che possano diminuire il carico di esami incrementando la qualità e sperimentando approcci tailored (per es. uso della densità). Ampia copertura con numerosi tumori di intervallo (o perdita di fidelizzazione) possono essere pericolosi per lo screening organizzato.
Segnan	45-49 tutte	L'adolescent dovrebbe considerare la opportunità di offrire lo screening mammografico a parità di rischio. Date le risorse effettivamente utilizzabili, ciò implica definire criteri di priorità degli inviti per recuperare il progresso e aumentare la copertura ai livelli auspicabili. Verosimilmente una donna che non fa lo screening da più di tre anni è a maggior rischio di chi non fa lo screening da più di due anni o meno. Un intervallo annuale rispetto ad uno biennale comporta circa il 45% di esami in più nella età 45-49 anni, come documentato.	Il Panel ha concordato fin dall'inizio sull'importanza della personalizzazione dello screening specie in questa fascia di età. Per ora sono stati affrontati i punti collegati alle fasce di età e agli intervalli Le problematiche dello screening personalizzato sulla base del rischio individuale saranno affrontate successivamente.
Segnan	Tutti	Ritengo sia necessario un lavoro di editing per rendere comprensibili le tabelle, in particolare quando mancano le didascalie.	Osservazione accettata. Il lavoro di editing sarà effettuato prima della sottomissione delle raccomandazioni al CNEC
Pattacini	40-44	Resources: "Il panel considera i costi come moderati". Non si potrebbe valutare quanto è attualmente lo screening opportunistico nel nostro paese in quella fascia d'età (e il suo trend ad esempio nell'ultimo decennio), eventualmente comparandolo con l'ipotetico costo dell'organizzato: non so se il "moderate" – per questa fascia d'età- risulterebbe bastevole.	A nostra conoscenza non esistono stime dei costi dello screening spontaneo e di quello organizzato in questa fascia di età. Si possono derivare ipotesi dallo studio sui costi di Mantellini e Lippi più volte ricordato nell'EtD. L'Emilia-Romagna ha valutazioni di come lo screening mammografico nelle 45-49 ha inciso sullo spontaneo nelle fasce di età. I dati potrebbero essere utili per una valutazione.
Pattacini	45-49	Certezza delle evidenze: "per le mastectomie lo studio locale è in netto contrasto con l'unico studio incluso nella revisione sistematica e riporta una riduzione; la proporzione di falsi positivi è inferiore alla media dei programmi Europei riportata dallo studio EUNICE.,	Osservazione accettata. Una frase è stata aggiunta nelle considerazioni aggiuntive dell'EtD.

		<p>pari a 8.5%”. Descrivere meglio l’outcome “mastectomie” per ca avanzati; la maggior parte delle mastectomie sono per ca in situ diffusi; valutare se eliminare questo riferimento</p>	<p>Gli indicatori GISMA mostrano come, grazie allo screening organizzato, il trattamento degli in situ sia sempre contenuto nei programmi italiani. Lo studio di Paci e di Zorzi ha mostrato che lo screening organizzato si accompagna a un uso appropriato di mastectomia/conservativa e che la variazione dei tassi è quindi legata all’andamento dell’incidenza per effetto anticipazione diagnostica (confermato dai tassi di early/late). In questo senso, salvo variazioni di linee guida chirurgiche, l’identificazione di un aumento di mastectomie correlato allo screening non è pertinente.</p>
Pattacini	45-49 45-49 1 vs 3	<p>Resources: Consiglio di specificare che lo screening spontaneo è comunque sostenuto pesantemente dal SSN – legge Veronesi - x la fascia d’età-</p>	<p>Indicazione accettata. Una frase è stata aggiunta nell’EtD 45-49</p>
Pattacini	45-49 1 vs 2 1 vs 3	<p>Certezza delle evidenze: Non so quanto sia utile citare le mastectomie. Mi sembra un indicatore un po’ obsoleto, in quanto ad oggi buona parte sono su CDIS. Descrivere meglio l’outcome “mastectomie” per ca avanzati; la maggior parte delle mastectomie sono per ca in situ diffusi; valutare se eliminare questo riferimento</p>	<p>Osservazione accettata. Una considerazione sul valore attuale dell’outcome mastectomie è stato aggiunto</p>
Pattacini	45-49 1 vs 2 1 vs 3	<p>Costi ed equity, additional considerations: Questo commento è riferibile più a screening siVSno, più che ad una differenza di intervallo</p>	<p>Considerazione parzialmente accettata. Abbiamo specificato che la considerazione sulla maggiore equità dello screening organizzato dovrebbe essere presa in considerazione se l’intervallo avesse un peso sulla copertura della popolazione</p>
Pattacini	45-49 1 vs 3	<p>Undesirable effects, “A questi sono stati aggiunti altri 3 articoli o volumi. Lo studio pubblicato sullo screening organizzato nella popolazione rurale della provincia di Firenze (10) in fascia di età 40-70 anni negli anni 80 mise in evidenza che il tasso di richiamo, in particolare agli esami successivi, nelle donne di 40-49 anni di età era più alto rispetto alle fasce di età più avanzate (40-49: 1.7, 50-59: 1.1, 60-70: 0,9)” Non so se applicabili allo stato attuale, con</p>	<p>Osservazione accettata. Una nota è stata aggiunta nell’EtD</p>

		tecniche mammografiche completamente diverse, e con tassi di richiamo ai giorni nostri molto diversi nelle varie realtà.	
Pattacini	45-49 1 vs 3	Undesirable effects, additional considerations “Nel valutare il peso della patologia mammaria...” Questa considerazione è da riportare nella prima domanda sulla rilevanza	Osservazione accettata.
Pattacini	45-49 1 vs 3	Resources, additional considerations “Il panel considera che sia difficile quantificare...”. Valutare bene, perché se si passa da uno screening triennale ad un annuale, i costi sono abbastanza precisi, mentre non è possibile assolutamente valutare il rebound sullo spontaneo; quindi, ritengo che sia utile considerare più strettamente i costi “quantificabili”.	Problematica del rebound sullo spontaneo del passaggio ad un intervallo biennale?  Concordo, già aggiunto in precedente nota
Pattacini	45-49 1 vs 3	Feasibility, tutto il testo sulla RER: Considerare l’appropriatezza di inserire questi dati in un PICO sull’intervallo; mi sembrano molto focalizzati a Screening si VS no. TBST: Giustificare perché è qui riportato uno studio su intervallo 1vs2.	È difficile, come affermato da Pattacini, considerare l’intervallo da solo e naturalmente l’insieme dei fattori incide sulla decisione screening si vs no. Il motivo per cui è un NO a 3 anni sono già stati specificati e sono di evidenza, non di feasibility
Pattacini	45-49 1 vs 3	Forse conviene spiegare le motivazioni, visto che l’Originale era “against”, con così poche variazioni – peraltro alcune criticabili (tipo il moderate per i costi-) e con il giudizio sulla costo efficacia negativo, la raccomandazione italiana conclude per il “in favour”. Vedi commento sopra; mi sembra molto debole che si opti per una indicazione sulla sola base della “ipotetica accettabilità delle donne italiane”	Vedi risposta data a Segnan. Effettivamente una volta che si è deciso che il 3 anni non è accettato dal panel questi aspetti sono imprecisi e ridondanti
Pattacini	45-49 1 vs 3	Implementation considerations: “Sono importanti l’efficienza dei modelli organizzativi e l’esistenza di una rete nazionale. Prima di estendere lo screening a questa fascia di età, va considerato lo stato di avanzamento dello screening nelle 50-69enni che non è ottimale e omogeneo in tutte le regioni.” Non so se si possa considerare un commento pertinente. Ancor di più se si pensa che la raccomandazione di aumentare la frequenza fa anche aumentare i costi.	Si ricorda che rispetto alla situazione attuale Italiana quello che esce dal processo di adolopment allarga le possibilità di intervallo sotto i 50 anni. In altre parole Regioni in difficoltà (o anche tutte le Regioni) potrebbero scegliere un intervallo biennale per ridurre i costi
Pattacini	50-69	Undesirable effects. “Lo stesso studio mostra una riduzione del tasso di mastectomie del 32% (IRR 0.68; 95%CI 0.60-0.78)”. La differenza è SOLO x infiltranti? e X i CDIS?	Già discusso sopra. A nostra conoscenza non è ricavabile al momento e occorrerebbero analisi aggiuntive

Pattacini	50-69	Research priorities. È storicamente un problema Etico ed Epidemiologico: meno sentito da donne, e stakeholders. Ragionare se il punto 2 e 3 possano essere associati: a conoscenze maggiori al punto 3, corrisponde una variazione del concetto al punto 2	Suggerimento accettato
Pattacini	50-69 3 vs 2	Resources. “In quest’ultimo caso gli accessi per chiudere l’episodio sono più numerosi rispetto a quelli del programma organizzato”. Spontaneo? Non so quanto c’azzechi	Cambiato leggermente il testo per chiarire meglio
Pattacini	70-74	Resources. Non so se possa essere utile considerare le differenze in termini di numeri fra lo screening spontaneo/clinico e screening a chiamata attiva (sicuramente molto più partecipato il secondo), avendo già come moltiplicatore la differenza fra MMX clinica e di screening.	Indubbiamente uno studio costo impatto richiede di considerare il burden nella specifica realtà sia dello screening organizzato che spontaneo. Non crediamo necessario apportare cambiamenti
Pattacini	70-74	Equity. Additional considerations. Credo che si possa dire che sono estrapolabili. Non si capisce cosa vuol dire “da valutare se...”	Non crediamo necessario apportare cambiamenti
Pattacini	70-74 1 vs. 3 3 vs. 2	Background. “Alcune Regioni italiane hanno già esteso l’invito attivo alla fascia 40-74 anni”. Non ho memoria che alcun programma di screening (non in test o a progetto), sia dai 40, ma tutti dai 45. La cosa è ripetuta sempre.	L’errore è stato corretto
Pattacini	70-74 1 vs. 3	Resources, moderate costs. Non so se possa essere utile considerare nelle note le differenze in termini di numeri fra lo screening spontaneo e screening a chiamata attiva (sicuramente molto più partecipato il secondo), avendo già come moltiplicatore la differenza fra MMX clinica da “spontaneo” e di screening.	Indubbiamente uno studio costo impatto richiede di considerare il burden nella specifica realtà sia dello screening organizzato che spontaneo. Non crediamo necessario apportare cambiamenti
Pattacini	70-74 1 vs. 3	Equity e Feasibility. Più che la valutazione della differenza annuale vs triennale, questa è analisi screening si vs no	Abbiamo specificato in precedenza che la considerazione sulla maggiore equità dello screening organizzato dovrebbe essere presa in considerazione se l’intervallo avesse un peso sulla copertura reale della popolazione