



Mammografia con mezzo di contrasto nella diagnosi precoce e nello screening del carcinoma mammario

Rapporto redatto da:

Pavesi Roberta Elena

Amorosi Alessandro

Bortolaso Greta

Puleo Greta

Torresin Alberto

Colombo Paola

Camalori Manuela

Vanzulli Angelo

Barai Giampiero

Rossini Pierluigi

Cariati Maurizio

Bertagna Francesco

Preda Lorenzo

Di Liberto Riccardo

Sardanelli Francesco

Forzenigo Laura Virginia

REGIONE LOMBARDIA

REGIONE LOMBARDIA

REGIONE LOMBARDIA

REGIONE LOMBARDIA

REGIONE LOMBARDIA

REGIONE LOMBARDIA

ASST GOM NIGUARDA, MILANO

ASST GOM NIGUARDA, MILANO

ASST MANTOVA, OSPEDALE CARLO POMA

ASST MANTOVA, OSPEDALE CARLO POMA

ASST SANTI PAOLO E CARLO, MILANO

ASST SPEDALI CIVILI DI BRESCIA, Università degli Studi di Brescia

FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO SAN MATTEO, PAVIA

FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO SAN MATTEO, PAVIA

IRCCS POLICLINICO SAN DONATO, Università degli Studi di Milano

SIRM - Società Italiana di Radiologia e Interventistica

CONFLITTO DI INTERESSI

Gli autori del report non evidenziano conflitti di interessa da evidenziare sul tema in corso di valutazione.



Sommario

Tabella PICO.....	3
PROBLEMA DI SALUTE, PROCEDURE E TECNOLOGIE SANITARIE	4
Carcinoma alla mammella	4
Fattori di rischio e trattamento clinico	5
POTENZIALI IMPATTI	8
Rilevanza generale del problema di salute.....	9
C02 - Dimensioni della popolazione interessata	11
Rilevanza tecnica generale della tecnologia.....	12
C03 - Beneficio preventivo	13
Sicurezza della tecnologia.....	14
C05 - Miglioramento di sicurezza e tollerabilità.....	14
C06 - Miglioramento di efficacia teorica e pratica	15
C08 - Carenza di alternative (unmet needs).....	15
C09 - Grado di consenso nelle linee guida cliniche e stato regolatorio	15
Impatto economico e finanziario della tecnologia	15
Impatto organizzativo.....	16
Equità e impatto etico, impatto sociale, impatto legale	17
C16 - Equa opportunità di accesso	17
CONCLUSIONI	18
BIBLIOGRAFIA	19



Tabella PICO

Componente	Domande rilevanti
Popolazione	<ul style="list-style-type: none">- Donne con indicazione alla risonanza magnetica con mezzo di contrasto ma con controindicazioni alla stessa- Donne con diagnosi di tumore mammario per valutazione dell'effetto della terapia neoadiuvante- Donne con diagnosi di tumore mammario per staging preoperatorio (estensione di malattia omolaterale e screening controlaterale)- Casi sospetti (richiami dopo screening di primo livello/lesioni mammarie dubbie)- Screening nelle donne con seno denso (categoria <i>extremely dense</i> secondo scala BI-RADS) ^[8]
Intervento	Mammografia con mezzo di contrasto iodato endovena
Comparatore	Risonanza magnetica mammaria con mezzo di contrasto a base di gadolinio endovena
Outcome	Performance diagnostica

Tabella 1: Tabella di definizione del PICO

PROBLEMA DI SALUTE, PROCEDURE E TECNOLOGIE SANITARIE

Carcinoma alla mammella

Il carcinoma alla mammella è stato identificato dalla WHO come tumore maggiormente diagnosticato a livello internazionale. Come riportato nella Figura 1 ^[30], tale neoplasia riporta un'incidenza del 11.7% se considerati entrambi i sessi (a sinistra) mentre sale al 24.5% se considerato solo il sesso femminile (a destra).

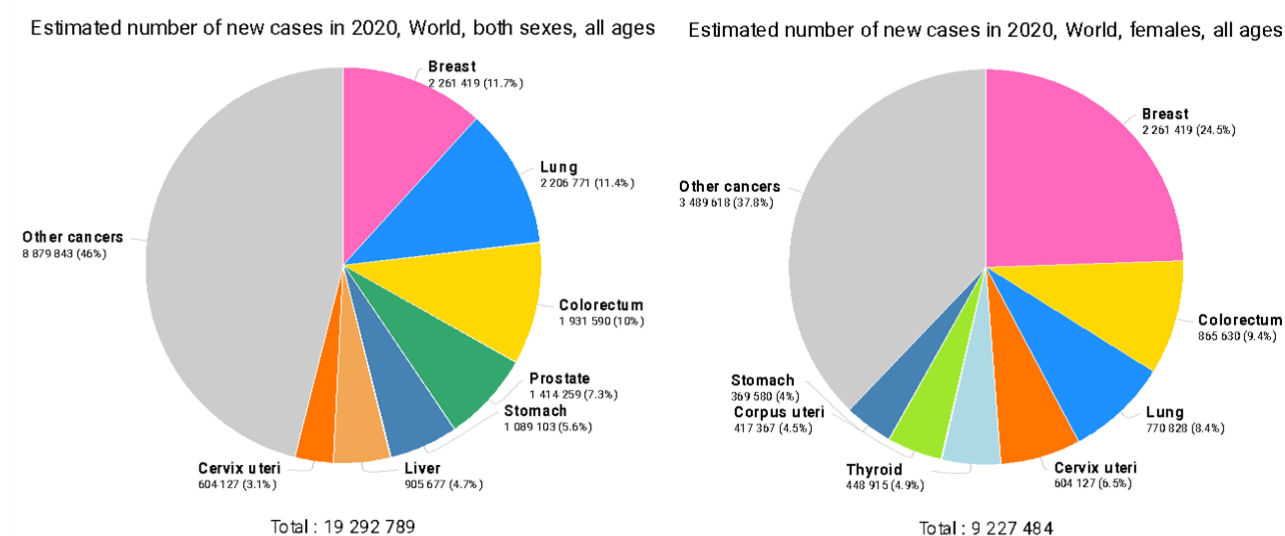


Figura 1: Percentuali di incidenza a livello mondiale ^[30].

Come riportato nell'ultima pubblicazione dell'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM) nel report "Numeri del Cancro" ^[1], nel 2022 in Italia sono state stimate 55.700 nuove diagnosi nella popolazione femminile (+0.5% rispetto al 2020), associate ad una sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi dell'88% e ad una prevalenza di 834.200 donne viventi in Italia a seguito di diagnosi del tumore alla mammella.

Mediamente sul territorio di Regione Lombardia il tasso di incidenza annuale si aggira attorno alle 10.000 diagnosi

Incidenza*	Nuovi casi diagnosticati nella popolazione di riferimento (Italia)	55.700 (2022)
Sopravvivenza	Numero di persone sopravvissute al tumore a 5 anni dalla diagnosi	88%
Mortalità	Numero di decessi avvenuti a causa del tumore	12.500 (2021)

Tabella 2: Incidenza, sopravvivenza e mortalità del carcinoma mammario.

*Stima incidenza per il 2022 (AIRTUM) ^[1].



Fattori di rischio e trattamento clinico

I fattori di rischio identificati fanno riferimento ad età, fattori riproduttivi e/o ormonali, fattori dietetici e metabolici, stile di vita, pregressa radioterapia a livello toracico, precedenti displasie o neoplasie mammarie, familiarità ed ereditarietà. Inoltre, da uno studio effettuato dal Gruppo Italiano di Patologia Mammaria (GIPM) al fine di valutare l’impatto del SARS-CoV-2 sui trattamenti chirurgici eseguiti per la rimozione della neoplasia in esame, è emerso un aumento dei casi operati nel 2021, se confrontato all’anno precedente; in aggiunta, a seguito del calo significativo dell’attività di screening mammografico registrato nel 2020 a causa della pandemia, nel 2021 si ha assistito ad un aumento della percentuale dei tumori in stadio iniziale (pTis), dato giustificato dalla ripresa dell’attività di prevenzione a livello oncologico. Grazie ad una fase di screening puntuale e ad una maggiore sensibilizzazione e consapevolezza della popolazione in esame, nella maggior parte dei casi la diagnosi di tale neoplasia risulta essere precoce, permettendo in questo modo una maggiore efficacia del trattamento terapeutico e percentuali alte di sopravvivenza. Il trattamento clinico standard a seguito di diagnosi di carcinoma alla mammella fa riferimento alla chirurgia conservativa associata a radioterapia, al fine di minimizzare il rischio di recidiva, o alla mastectomia; a questo trattamento può seguire terapia sistemica adiuvante. Il ricorso alla terapia sistemica neoadiuvante è adottato nei casi nei quali si intende ridurre le dimensioni del tumore prima del trattamento chirurgico.

Imaging diagnostico

In questo scenario, di fondamentale importanza risulta essere la fase diagnostica senologica, che si giova attualmente di molteplici tecniche per immagini e, nei casi sospetti, della agobiopsia tessutale, eseguita sotto guida dell’imaging. La mammografia, da molti anni eseguita con tecnica digitale in virtù della ridotta esposizione alle radiazioni e dell’aumentata performance, è lo *standard of care* dei programmi di screening, anche nelle recenti raccomandazioni della *European Commission Initiative on Breast Cancer* (ECIBC) ^{[11][28]}.

La sua evoluzione tecnica in tomosintesi, utilizzata in genere nel sospetto alla mammografia standard, può essere utilizzata in alternativa alla mammografia standard nello screening di primo livello, come recentemente definito – pur in assenza di chiare evidenze relative alla riduzione dei cancri d’intervallo – dalle linee guida di ECIBC. Si evidenzia che tale esame è comunemente eseguito quale variante tecnica della mammografia standard, senza una codifica specifica che ne consenta il monitoraggio corretto.

L’ecografia svolge un ruolo chiave come indagine complementare alla mammografia nei casi sospetti, è utilizzata in prima istanza nei casi sintomatici in donne con età inferiore a 40 anni e guida l’esecuzione dell’agobiopsia in tutti i casi sospetti meritevoli di prelievo tissutale per i quali è certa l’identificazione ecografica ^[9].

Negli ultimi due decenni, la risonanza magnetica (RM) mammaria con mezzo di contrasto a base di gadolinio ha conquistato un crescente ruolo in una serie di indicazioni, in particolare ^{[4][8][27]}:

- screening delle donne ad alto rischio genetico-familiare, per le quali è opportuno limitare il ricorso alla mammografia che comporta esposizione a radiazioni ionizzanti;
- valutazione dell’effetto della chemioterapia neoadiuvante;
- *staging* locale preoperatorio;



- *problem solving*;
- carcinoma mammario primitivo occulto;
- sospetta recidiva locale.

Tuttavia, è noto che la RM ha un costo decisamente maggiore rispetto a qualsiasi altra tipologia di diagnostica per immagini senologica. Inoltre, sussistono controindicazioni assolute alla RM, come la presenza di pacemaker RM-unsafe, clip vascolari intracraniche ferromagnetiche, schegge metalliche intraoculari, o relative, come ad esempio la claustrofobia o la difficoltà esecutiva in donne ad elevato *body mass index* (BMI).

Tuttavia, è utile sottolineare che, nelle donne con mammelle ad alta densità (categoria BI-RADS *extremely dense*), pari a circa l'8-10% delle donne in età di screening, la sensibilità della mammografia scende a poco più del 60% in confronto a circa l'85% nelle donne con seno adiposo. La European Society of Breast Imaging (EUSOBI), sulla base dei risultati del trial DENSE e delle analisi di *cost-effectiveness* derivanti, ha recentemente raccomandato l'utilizzo della RM con cadenza ogni 2-4 anni per lo screening delle donne con mammella ad alta densità ^{[3][18]}.

Questo determinerà un significativo aumento delle richieste di RM mammaria, come mostrato nella tabella di sintesi sottostante. Si stimano infatti in Lombardia 53.227 donne/anno in età di screening con mammella ad alta densità, potenzialmente valutabili con RM con mezzo di contrasto e non più con mammografia, assumendo che le donne da coinvolgere annualmente nell'attività di screening siano indicativamente il 50% delle residenti in Lombardia, appartenenti al range di età sottoindicato.

Donne tra 45 e 74 anni residenti in Lombardia	2.125.782
Donne da coinvolgere annualmente	994.866
Estensione degli inviti (88,2%)	877.472
Adesione allo screening (67,4%)	591.416
Donne con seno denso	53.227

Tabella 3: Stima donne/anno in età di screening con mammella ad alta densità, da trattare con RM e non più con mammografia.

Complessivamente in Lombardia si eseguono annualmente in media **10.648** RM con contrasto alla mammella (tra monolaterali e bilaterali).

Essendo la RM largamente utilizzata anche in altri ambiti, è necessario identificare alternative diagnostiche idonee per poter rispondere adeguatamente ai fabbisogni.

In questo contesto, nell'ultimo decennio un nuovo approccio di imaging si è progressivamente affermato: la mammografia con mezzo di contrasto (*contrast-enhanced mammography*, CEM). Tale indagine, già introdotta nella pratica clinica in Europa, negli USA e in altri paesi, acquisisce immagini mammografiche digitali con tecnica *dual-energy* (alta e bassa tensione applicata) dopo somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto iodato (comunemente utilizzato in tomografia computerizzata), consentendo una valutazione mammaria bilaterale con *performance* diagnostica sostanzialmente analoga a quella della RM mammaria con mezzo di contrasto. Le immagini ricombinano i dati ottenuti con le due energie e forniscono



informazioni circa la vascolarizzazione delle lesioni (potenziale segnale di neoangiogenesi neoplastica), evidenziando le lesioni in cui il mezzo di contrasto viene captato ^[32].

Nella Tabella 4 ^[17] sono riportate e riassunte le principali differenze tra le due tecniche di imaging (mammografia con mezzo di contrasto vs. RM con mezzo di contrasto), che verranno specificamente discusse ed analizzate nei diversi domini di interesse.

	MAMMOGRAFIA CON MDC	RM CON MDC
MEZZO DI CONTRASTO	Iodati non ionici a distribuzione bicompartimentale intravascolare/interstiziale	Chelati del gadolinio a distribuzione bicompartimentale intravascolare/interstiziale
POSIZIONE PAZIENTE	In ortostasi	Prona
ACQUISIZIONE	Acquisizione bilaterale (3-5 minuti dopo somministrazione e.v. del MdC) di una coppia di immagini a bassa ed alta energia (<i>dual-energy</i>) che si ottiene durante una singola compressione nelle proiezioni cranio-caudale (CC) e medio-laterale obliqua (MLO).	Sequenze dinamiche T1-pesate prima e dopo somministrazione e.v. del MdC (durata fino a 8 minuti). L'indagine complessiva comprende anche sequenze senza MdC.
SEQUENZE DINAMICHE CON MdC	No	Si
ELABORAZIONE	Immagini ricombinate ottenute mediante elaborazione delle immagini a bassa ed alta energia.	Immagini ottenute sottraendo le immagini pre-contrasto da quelle post-contrasto.
MAMMOGRAFIA AGGIUNTIVA	No in quanto le immagini a bassa energia, non sensibili al MdC, sono equivalenti alla mammografia standard	Si, quando e si ritiene che il complemento mammografico sia necessario (es. visualizzazione delle calcificazioni, non visibili alla RM)
TEMPO DI ESAME	Check valori laboratorio (eGFR) e somministrazione del MdC: 10 minuti. Acquisizione: 5 minuti.	Check valori laboratorio (eGFR), posizionamento, acquisizione delle sequenze pre-contrasto, somministrazione del MdC e acquisizione delle sequenze post-contrasto: 30 minuti
TEMPO DI LETTURA/INTERPRETAZIONE	1-2 minuti	10 minuti
ESPOSIZIONE A RADIAZIONI	Si	No
CONTROINDICAZIONI	<ul style="list-style-type: none"> • Gravidanza • Pazienti in allattamento • Insufficienza renale grave (eGFR < 30 mL/min * 1.73 mq) • Allergie, in particolare ai MdC iodati 	<ul style="list-style-type: none"> • Dispositivi RM <i>unsafe</i> (es. clip vascolari intracraniche ferromagnetiche) • Gravidanza (non assoluta, eseguendo acquisizioni senza MdC) • Insufficienza renale (eGFR < 30 mL/min * 1.73 mq) • Claustrofobia • Impossibilità a mantenere la posizione clinostatica prona • Massa corporea elevata



		<ul style="list-style-type: none"> Allergie, in particolare ai MdC a base di gadolinio
RISCHI ASSOCIATO AL MEZZO DI CONTRASTO	Rischi di reazioni avverse al MdC iodato (es. reazione allergica): 0.2% - 0.4%. Lievi reazioni allergiche come orticaria, nausea, vomito, mal di testa si verificano in circa l'1% dei pazienti che ricevono mezzo di contrasto iodato.	Rischi di reazioni avverse al MdC (es. reazione allergica): 0.001% - 0.1%. L'esposizione ai chelati del gadolinio per via endovenosa può determinare una sua deposizione nei tessuti corporei (p.es. cerebrali) anche in soggetti con funzione renale conservata.
POSSIBILITA' DI UTILIZZO NELLA PRATICA CLINICA DELLE RADIOLOGIE SENOLOGICHE	Si (si esegue con i mammografi digitali che abbiano l'opzione <i>dual-energy</i>).	Non sempre (i tomografi RM sono spesso ubicati in locali ed edifici non direttamente annessi alle radiologie senologiche, pertanto occorre verificare le esigenze anche di altre attività).
COSTO	Basso, permette di ridurre sia i costi diretti, sia quelli indiretti.	Costi associati più elevati <ul style="list-style-type: none"> mezzo di contrasto utilizzato più costoso tempi di acquisizione ed interpretazione mediamente maggiori può richiedere l'esecuzione di una mammografia aggiuntiva, generando quindi un ulteriore costo

Tabella 4. Confronto tra mammografia con mezzo di contrasto e risonanza magnetica con mezzo di contrasto [17].

POTENZIALI IMPATTI

Nel presente rapporto è stata esaminata la documentazione relativa ai potenziali impatti derivanti dall'introduzione della metodica analizzata (mammografia con mezzo di contrasto) nella pratica clinica.

Gli impatti presi in considerazione sono di seguito elencati nella Tabella 5 e corrispondono ai Criteri (C) definiti in Regione Lombardia e riferiti alle Dimensioni (D) necessarie per identificare il valore delle tecnologie [7].

Tali dimensioni sono state adottate, con modifiche, nell'implementazione del modello EUnetHTA [10] nell'ambito del programma regionale di valutazione delle tecnologie sanitarie di Regione Lombardia [23].

Dimensione: Rilevanza generale del problema di salute
C01 - Descrizione e gravità della malattia
C02 - Dimensioni della popolazione interessata
Dimensione: Rilevanza tecnica generale della tecnologia
C03 - Beneficio preventivo
<i>C04 - Beneficio curativo</i>



Dimensione: Sicurezza della tecnologia
C05 - Miglioramento di sicurezza e tollerabilità
Dimensione: Efficacia teorica e pratica della tecnologia
C06 - Miglioramento di efficacia teorica e pratica
<i>C07 - Miglioramento di esiti riferiti o risultati percepiti dai pazienti</i>
C08 - Carezza di alternative (<i>unmet needs</i>)
C09 - Grado di consenso nelle linee guida cliniche e stato regolatorio
Dimensione: Impatto economico e finanziario della tecnologia
<i>C10 - Impatto finanziario diretto sul SSN</i>
<i>C11 - Impatto su altre spese sanitarie</i>
<i>C12 - Impatto su altre spese non sanitarie</i>
Dimensione: Impatto organizzativo
<i>C13 - Conseguenze organizzative per il dipartimento aziendale utilizzatore</i>
<i>C14 - Conseguenze organizzative per altri dipartimenti aziendali</i>
<i>C15 - Conseguenze organizzative per il sistema sanitario</i>
Dimensioni: Equità e impatto etico, impatto sociale, impatto legale
C16 - Equa opportunità di accesso
<i>C17 - Pressione e difficoltà dei portatori di interesse</i>
<i>C18 - Adesione a requisiti legali e al mandato del SSN</i>
<i>C19 - Implicazioni strategiche per la azienda</i>
<i>C20 - Implicazioni strategiche per SSN</i>

Tabella 5: Criteri (C) definiti in Regione Lombardia e riferiti alle Dimensioni (D) necessarie per identificare il valore delle tecnologie tramite valutazione HTA.

Alcuni criteri, indicati in rosso nella tabella, non sono stati esaminati per il presente rapporto, in quanto non pertinenti alla natura dell'intervento esaminato, o per mancanza di informazioni reperibili nelle fonti selezionate, ovvero per mancata disponibilità di risorse (tempo, risorse di analisi) nel periodo di elaborazione allocato per il presente rapporto.

Rilevanza generale del problema di salute

C01 - Descrizione e gravità della malattia

Il cancro al seno è il tumore più frequente nel sesso femminile. Il rapporto nazionale "I numeri del cancro in Italia 2022" ^[1] conferma che il carcinoma mammario è la neoplasia più diagnosticata nelle donne, in cui circa un tumore maligno ogni tre è un tumore mammario.

Le donne tra i 40 e i 50 anni d'età hanno un maggior rischio di sviluppare un tumore mammario. Sono stati identificati altri fattori di rischio legati a fattori riproduttivi (menarca precoce e una menopausa tardiva; nulliparità, una prima gravidanza a termine dopo i 30 anni, il mancato allattamento al seno), fattori ormonali (terapia ormonale sostitutiva assunta durante la menopausa), fattori dietetici e metabolici (elevato consumo di alcol e di grassi animali e basso consumo di fibre vegetali), pregressa radioterapia (a livello toracico e specialmente se prima dei 30 anni d'età) e precedenti displasie o neoplasie mammarie.



Inoltre, il 5-7% dei tumori mammari risulta essere legato a fattori ereditari, 1/4 dei quali determinati dalla mutazione di due geni, *BRCA1* o *BRCA2*.

Secondo uno studio recente, circa il 43% delle donne di età compresa tra 40 e 74 anni ha un seno eterogeneamente denso o estremamente denso.

La densità del seno è una misura utilizzata per descrivere la proporzione dei diversi tessuti che compongono il seno di una donna (tessuto adiposo, ghiandolare e connettivo). L'elevata densità del seno significa che esiste una percentuale maggiore di tessuto ghiandolare e connettivo rispetto all'adiposo. La densità del seno viene misurata con la mammografia e i radiologi la classificano usando una scala di densità a 4 livelli ^[8] (scala BI-RADS: a (almost entirely fatty); b (scattered fibroglandular); c (heterogeneously dense); d (extremely dense)).

L'elevata densità del seno è associata ad un aumentato rischio di sviluppare il cancro al seno. Le donne con un seno estremamente denso (categoria BI-RADS d) hanno il doppio del rischio di sviluppare il cancro al seno rispetto alle donne con una densità media del seno.

L'elevata densità del seno è un fattore limitante per la rilevazione del carcinoma mammario mediante mammografia. I limiti della mammografia per la rilevazione del cancro tra le donne con seno denso hanno portato la stragrande maggioranza degli Stati USA a emanare una legislazione che impone ai radiologi di informare le pazienti sulla densità del seno e indicare la necessità di imaging supplementare. Alcuni Stati negli USA hanno inoltre approvato una legislazione aggiuntiva che impone alle compagnie assicurative di coprire ulteriori test per le donne con seno denso.

Le donne ad alto rischio di carcinoma mammario a causa di mutazioni patogene hanno un alto tasso di "tumori intervallari" rilevati a causa di noduli palpabili o altri sintomi nell'intervallo tra mammografia risultata normale e il successivo screening raccomandato. I tumori intervallari hanno in genere una prognosi peggiore rispetto ai tumori rilevati dallo screening. I tassi di tumore intervallare aumentano con l'aumentare della densità mammaria e sono elevati nelle donne con una anamnesi personale di carcinoma mammario.

Studi clinici controllati randomizzati di screening supplementari per esaminare la riduzione della mortalità sarebbero proibitivamente costosi e richiederebbero un follow-up a lungo termine (> 10 anni), inoltre, nel frattempo le tecnologie sarebbero cambiate e si avrebbero risultati obsoleti. La comunità scientifica cerca pertanto di esaminare l'impatto sugli endpoint intermedi, come la diagnosi di carcinoma invasivo linfonodo-negativo oppure i tassi di tumore intervallare.

Mortalità

Il carcinoma mammario continua a rappresentare la prima causa di morte per tumore nelle donne, con oltre 12.000 decessi nel 2016 (fonte ISTAT) ^[15]. È la prima causa di morte nelle diverse età della vita, rappresentando il 28% delle cause di morte oncologica prima dei 50 anni, il 21% tra i 50 e i 69 anni e il 14% dopo i 70 anni. La mortalità appare in calo in tutte le classi di età, soprattutto nelle donne con meno di 50 anni, e il calo è attribuibile alla maggiore diffusione dei programmi di diagnosi precoce e quindi all'anticipazione diagnostica e anche ai progressi terapeutici. Le differenze di mortalità osservate tra le



diverse macro-aree italiane sono abbastanza limitate, con un tasso standard di 34,7 casi ogni 100.000 al Nord, 30,5 casi al Centro e 32,9 casi al Sud-Isole.

Sopravvivenza

Nonostante i numeri significativi di questa neoplasia, negli ultimi anni le statistiche sulla relativa sopravvivenza sono complessivamente migliorate, sia per le migliori tecnologie in campo terapeutico, sia per le campagne di screening che consentono una diagnosi precoce nella maggior parte dei casi.

La sopravvivenza a 5 anni delle donne con tumore della mammella in Italia è pari all'87%. Non presenta eterogeneità elevata tra fasce di età: la sopravvivenza a 5 anni è pari al 91% nelle donne giovani (15-44 anni), 92% tra le donne in età 45-54 anni, 91% tra le donne in età 55-64, 89% tra le donne in età 65-74 anni, leggermente inferiore, 79%, tra le donne anziane (75+).

La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi è pari all'80%.

Nei programmi di screening, la mammografia con cadenza biennale è indicata in tutte le donne di età compresa tra i 50 e i 69 anni (Ministero della Salute); in alcune Regioni, tra cui la Lombardia, si sta sperimentando l'efficacia in una fascia di età più ampia tra i 45 e i 74 anni. (con una periodicità annuale nelle donne sotto i 50 anni) [1][15].

C02 - Dimensioni della popolazione interessata

Prevalenza

Complessivamente in Italia vivono oltre 800.000 donne che hanno avuto una diagnosi di carcinoma mammario, pari al 44% di tutte le donne che convivono con una pregressa diagnosi di tumore e pari al 24% di tutti i casi prevalenti (uomini e donne). Tra queste donne, la diagnosi è stata formulata da meno di 2 anni nel 16% dei casi, tra 2 e 5 anni nel 14%, tra 5 e 10 anni nel 23%, oltre i 10 anni nel 47% [1][15].

Incidenza

L'incidenza del carcinoma mammario ha presentato una flessione in molte aree del mondo intorno all'anno 2000. La significativa riduzione di incidenza osservata negli USA nel 2003 nelle donne con età ≥ 50 anni, e prevalentemente per i tumori ormono-responsivi, è stata messa in relazione alla riduzione di prescrizioni di terapia ormonale sostitutiva in menopausa dopo la pubblicazione dei risultati dello studio WHI4, che avevano evidenziato un'aumentata dell'incidenza di tumori invasivi mammari e di malattie cardiovascolari con l'uso di una terapia ormonale contenente estrogeni [1][15].

In Italia l'iniziale riduzione di incidenza che è stata recentemente rilevata, considerando la minore diffusione della terapia ormonale sostitutiva tra le donne in menopausa, viene principalmente riferita all'effetto di saturazione dell'incidenza determinata dai primi round dei programmi di screening mammografico, che nella seconda metà degli anni '90 hanno interessato ampie aree del Paese.



In particolare, l'ampliamento della popolazione target dello screening mammografico in alcune Regioni (tra cui Emilia-Romagna, Lombardia e Piemonte) nella classe di età 45-49 rende ragione dell'aumento significativo dell'incidenza in tale classe di età, aumento attribuibile peraltro al fenomeno della anticipazione diagnostica, connaturato all'impiego degli screening. In tale popolazione, comunque, la mortalità si mantiene stabile. È da notare invece il calo dell'incidenza e della mortalità della fascia di età tradizionalmente oggetto di screening sul territorio nazionale (50-69 anni): l'incidenza cala dello 0,6% per anno e la mortalità dell'1,9%. Stabili le curve di incidenza e mortalità nelle ultrasessantenni.

Per il 2022 è stata stimata in Italia un'incidenza di 55.700 nuovi casi di carcinomi della mammella femminile, con un incremento dello 0,5% rispetto al 2020 ^[1].

Considerando le frequenze nelle varie fasce d'età, i tumori della mammella rappresentano il tumore più frequentemente diagnosticato tra le donne sia nella fascia d'età 0-49 anni (40%), sia nella classe d'età 50-69 anni (35%), sia in quella più anziana +70 anni (22%) ^[1].

Il rischio di sviluppare un tumore della mammella è 1/9 con differenze per fasce di età: il rischio è 1/40 nelle giovani, 1/20 nelle adulte e 1/25 nelle anziane.

Per quanto riguarda il trend, il tumore alla mammella mostra un lieve aumento dell'incidenza in Italia (+0,3%) soprattutto nelle donne fuori fascia screening e nelle aree del centro-Nord per l'estensione dei programmi di screening e della popolazione target (da 50-69 anni a 45-74 anni) ma presenta un trend in crescita anche in alcune regioni del Sud ^[1].

Adesione agli screening

Come anticipato precedentemente, l'esame di riferimento per lo screening risulta essere la mammografia, che viene raccomandata ed offerta gratuitamente con cadenza biennale dal Sistema Sanitario Nazionale per la popolazione italiana femminile nella fascia d'età compresa tra i 50 e i 69 anni.

Regione Lombardia, a partire dal 2019 ha deciso di estendere l'invito di partecipazione al programma di screening mammografico anche alle donne con età compresa tra i 45 e i 49 anni e tra i 69 e i 74 anni.

Come già mostrato precedentemente, considerata la popolazione di età target residente in Lombardia, pari a 2.125.782 nel 2022 (ISTAT), il tasso di estensione dell'invito registrato sul territorio regionale nel 2019 pari all'88,2% (OpenData) e la percentuale di adesione delle donne nel medesimo anno del 67,4% (OpenData) delle donne invitate, si calcola un totale di circa 591.400 pazienti che annualmente partecipano allo screening senologico ^{[15][25]}.

Rilevanza tecnica generale della tecnologia

Comparator

La RM mammaria è una tecnica diagnostica che sfrutta campi magnetici e radiofrequenze per fornire immagini dettagliate e tridimensionali, anatomiche e funzionali della mammella; permette di identificare in



modo accurato anche lesioni di piccole dimensioni o con caratteristiche biologiche non rilevabili con mammografia e/o ecografia; ha specifiche indicazioni e rappresenta un importante strumento per la diagnosi e stadiazione in donne selezionate. Si tratta di una diagnostica di secondo livello (ad eccezione dei casi di utilizzo nello screening, ovvero alto rischio genetico familiare o seno ad alta densità), utilizzata secondo le indicazioni definite dalla letteratura medico scientifica internazionale illustrate in precedenza all'interno dell'Alert.

Innovazione

Nell'ultimo decennio si è progressivamente affermato un ulteriore approccio di imaging: la mammografia con mezzo di contrasto (*contrast-enhanced mammography*, CEM). Tale indagine basata sull'acquisizione mammografica in doppia energia dopo somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto iodato, consente una valutazione senologica bilaterale con performance diagnostica sostanzialmente analoga a quella della RM mammaria.

Questa tecnologia ha indicazioni simili a quelle del comparator, con il quale condivide l'elevata sensibilità e specificità.

Rispetto alla RM mammaria, è caratterizzata dai seguenti principali vantaggi:

- minore durata dell'esame;
- maggiore gradimento da parte delle pazienti;
- costo inferiore;
- non necessità di esecuzione della mammografia standard (data l'equivalenza delle immagini a bassa energia della CEM con la mammografia standard);
- minore rilevanza delle controindicazioni che spesso limitano la RM.

C03 - Beneficio preventivo

Gli esperti ritengono che la CEM possa essere usata per le seguenti indicazioni ^[14]:

- Donne con indicazione alla RM con mezzo di contrasto ma con controindicazioni all'esecuzione dell'esame
- Donne con diagnosi di tumore mammario per la valutazione dell'effetto della terapia neoadiuvante (CEM prima e dopo il trattamento)
- Donne con tumore mammario per lo staging preoperatorio (estensione di malattia omolaterale e screening controlaterale)
- Casi sospetti (richiami dopo screening di primo livello/lesioni mammarie dubbie);
- Screening nelle donne con seno denso (categoria BI-RADS d, *extremely dense*).



Sicurezza della tecnologia

C05 - Miglioramento di sicurezza e tollerabilità

La CEM è un esame ben tollerato dalle pazienti ma non è indicata per pazienti in stato di gravidanza, in pazienti in allattamento, pazienti con alterata funzionalità renale o con storia di allergia ai MdC iodati.

I rischi legati all'esame riguardano essenzialmente quelli connessi alla somministrazione endovenosa di MdC iodato: reazioni avverse non renali (acute e tardive), reazioni avverse renali, stravaso di mdc, interazioni con altri farmaci.

L'incremento di dose di radiazioni rispetto alla mammografia digitale standard è circa del 30%, inferiore o comparabile a quella della tomosintesi, sempre nei limiti europei definiti per la mammografia digitale e ben poco rilevante se si considera:

- l'integrazione nel contesto della stessa CEM dell'acquisizione a bassa energia (che fornisce immagini equivalenti alla mammografia standard), per cui la CEM è una "mammografia + mammografia con MdC" in unica acquisizione;
- l'allungamento dell'intervallo tra una indagine e la successiva qualora la CEM sia utilizzata come indagine di screening (EUSOBI, nelle donne con seno ad alta densità, suggerisce un intervallo di 2-4 anni).

Il limite più sostanziale della CEM è la possibilità di reazioni allergiche al MdC iodato, che possono variare da lievi a fatali. In una revisione sistematica di 84 articoli, includendo 14.012 pazienti ^[32] il tasso di reazione aggregato in 17 studi è stato dello 0,82% (di 30 reazioni, 26 erano lievi, tre moderate e una era una grave ma non fatale). Si consideri che le donne candidate a CEM sono sempre sottoposte a valutazione anamnestica relativamente alla diatesi allergica e quelle con specifica storia di allergia a MdC iodati, anche se lieve, dovrebbero essere candidate a RM piuttosto che a CEM. Infatti, si sottolinea come il rischio di gravi reazioni avverse ai MdC iodati utilizzati in CEM (0,2-0,4%) rimane contenuto ma risulta molto più elevato rispetto al rischio correlato all'uso dei chelati del gadolinio (0,001 - 0,01%), MdC utilizzato in RM ^[19].

La controindicazione rappresentata dall'insufficienza renale è risolta mediante valutazione di laboratorio anticipata (CEM controindicata se eGFR < 30 mL/min/1.73 m²). In ogni caso si fa riferimento alle linee guida SIRM relative alla somministrazione di MdC iodati.

Per quanto concerne i problemi dosimetrici, la CEM richiede una maggiore dose di radiazioni a seconda delle impostazioni del sistema, della densità del seno e del tipo di mammografo.

Il primo studio sulla dose di radiazioni CEM eseguito su sistemi commercialmente disponibili approvato dalla U.S. Food and Drug Administration (FDA) è stato eseguito da Badr et al ^[2]. Questi autori hanno rilevato un 54% in più di dose media di radiazioni per la CEM (2,65 mGy) rispetto alla FFDM (1,72mGy). Altri tre studi che hanno effettuato lo stesso confronto tra CEM e FFDM hanno rilevato dosi più elevate per CEM. Uno studio recente eseguito su mammografi digitali di ultima generazione ha rilevato un incremento della dose pari a circa il 30% ^[13].

Sebbene aumentata, la dose di radiazioni della CEM rimane entro i limiti di sicurezza secondo le linee guida



Mammography Quality Standards Act. Il LAR (Life-AttributableRisk) per l'incidenza del cancro sostenuto da un esame CEM completo con quattro acquisizioni all'età di 40 anni è 0,009% e il LAR per la mortalità per cancro è ancora più basso, a 0,002%. Queste percentuali diminuiscono drasticamente con l'aumentare dell'età. Tuttavia, il principio ALARA (As Low As Reasonably Achievable) deve essere applicato anche alle CEM, il che significa che i rischi dovrebbero sempre essere valutati rispetto ai benefici.

Riassumendo, per quanto riguarda gli aspetti di sicurezza, l'analisi dei dati della letteratura, il parere degli esperti e la posizione dell'IRSN (Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire) hanno permesso di concludere che il livello di dose è accettabile per le relative indicazioni, soprattutto tenendo conto dell'età e/o radiosensibilità del paziente e che il rischio di reazioni avverse ai MdC iodati, sebbene modesto, implica l'utilizzo di precauzioni prima, durante e dopo la somministrazione, come per la somministrazione in tomografia computerizzata.

Efficacia teorica e pratica della tecnologia

C06 - Miglioramento di efficacia teorica e pratica

In uno studio condotto da Xiang et al.^[31] su 263 lesioni al seno in 235 pazienti, è stata rilevata una accuratezza e una specificità della CEM maggiori rispetto a quella della RM (81% e 89,5% per CEM vs. 80,2% e 71,7% per RM), e un tasso di falsi positivi minore (10,5% per CEM vs. 19,8% per RM). Inoltre, la CEM ha un'efficacia paragonabile a quella della RM per quanto riguarda la valutazione preoperatoria^[12]. Una recente metanalisi^[5] basata su 60 studi e oltre 10.000 pazienti ha stimato una sensibilità del 95% e una specificità dell'81%, performance del tutto comparabile a quelle della RM.

C08 - Carezza di alternative (unmet needs)

La CEM rappresenta una alternativa non sostituibile nelle pazienti che necessitano di RM con mezzo di contrasto ma presentano controindicazioni all'esame.

C09 - Grado di consenso nelle linee guida cliniche e stato regolatorio

Complessivamente, le evidenze a favore della CEM hanno consentito al panel di esperti della ECIBC di raccomandare la CEM, preferendola alla RM, quale metodo addizionale nella definizione del planning chirurgico. EUSOBI raccomanda CEM ogni 2-4 anni nelle donne con mammelle ad alta densità.

In Italia, l'utilizzo del mezzo di contrasto iodato per la CEM (somministrato per via endovenosa, come avviene per le indagini TAC) ha ricevuto da tempo autorizzazione specifica da AIFA, già a partire dal novembre 2019 [Gazzetta Ufficiale. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2019/09/21/19A05802/SG>]

Impatto economico e finanziario della tecnologia

Il nomenclatore tariffario regionale prevede attualmente i seguenti rimborsi per RM con mezzo di contrasto alla mammella:



- RM della mammella, senza e con contrasto (monolaterale): € 236,52
- RM della mammella, senza e con contrasto (bilaterale): € 252,14

mentre le mammografie standard sono rimborsate come segue:

- Mammografia monolaterale: € 25,50
- Mammografia bilaterale: € 44,87

Per l'identificazione di una tariffa di rimborso destinata alla CEM il punto di partenza potrebbe essere la tariffa di rimborso della mammografia bilaterale convenzionale.

Rispetto ad essa, nella mammografia con mezzo di contrasto emergono dei costi aggiuntivi:

- Mezzo di contrasto: in letteratura il costo medio dei vari mezzi di contrasto va da 40 a 70 per 100 ml, ipotizziamo un costo medio di 50 euro per 100cc, ogni paziente 100 cc, quindi circa 50 euro a paziente.
- Materiale consumabile (kit connettore per iniettore): circa €10, considerando però l'iniettore già in dotazione presso la struttura o fornito in comodato d'uso.
- Integrazione software dei mammografi convenzionali attualmente in uso (di ultima generazione): mediamente € 40.000.

Rispetto al *comparator* è da tenere in considerazione che i costi di acquisizione, installazione e manutenzione dei mammografi risultano largamente inferiori rispetto a quelli delle RM.

Alla luce di quanto riportato l'utilizzo della CEM per la popolazione idonea e l'identificazione di una corretta tariffa di rimborso consentirebbero al sistema sanitario un risparmio rispetto all'utilizzo del *comparator*.

Impatto organizzativo

Per quanto riguarda gli aspetti organizzativi, la CEM è caratterizzata da alcuni vantaggi rispetto alla RM, sia per la singola azienda sanitaria che per il sistema sanitario in toto, in particolare ^{è14+}:

- tempo di attesa in lista più breve;
- tempo-esame più breve (vedi tabella precedente);
- migliore accettabilità da parte dei pazienti (più confortevole, esame che produce meno ansia rispetto alla RM ecc.);
- la CEM è più facile da interpretare rispetto alla RM (8 immagini invece di 1000), per i radiologi il tempo di refertazione può ridursi da 15 a 2 minuti;
- perfetta corrispondenza spaziale tra reperti rilevati alla mammografia e quelli rilevati alla CEM (particolarmente importante per le microcalcificazioni, non visibili alla RM).

Dal punto di vista organizzativo occorre ricordare che la somministrazione endovenosa del MdC richiede, come per la RM, un assetto organizzativo aziendale che ne prevede l'esecuzione in Centri dove già si effettuano esami con contrasto (presenza di infermiere e anestesista).



Equità e impatto etico, impatto sociale, impatto legale

C16 - Equa opportunità di accesso

La CEM è caratterizzata da un maggiore gradimento da parte delle pazienti, in quanto percepita come indagine più confortevole e con durata inferiore rispetto alla RM. Tuttavia, alcune pazienti potrebbero percepire negativamente la necessità di esposizione a radiazioni ionizzanti.

Complessivamente, la CEM risulta caratterizzata da una maggiore equità di accesso rispetto alla RM grazie alla maggiore disponibilità sul territorio, all'assenza di competizione con altre indicazioni alla RM (p.es. neuroradiologiche, oncologiche, muscoloscheletriche e cardiologiche) e alla minore rilevanza delle controindicazioni. Ne deriva che l'utilizzo della CEM per le indicazioni riconosciute consentirebbe la liberazione di una risorsa importante in diversi ambiti quale la RM, ad oggi soggetta a lunghe liste di attesa.

In questo modo si potrebbe facilitare l'accesso alla RM:

- alle donne con alto rischio genetico-familiare non dovrebbero essere esposte a radiazioni che aumenterebbero il rischio di sviluppo di un tumore (RM mammari);
- ai pazienti che necessitano di RM, soprattutto in ambiti oncologici che non hanno alternative diagnostiche (es. tumori prostatici, stadiazione di tumori rettali).



CONCLUSIONI

Attualmente la CEM non può essere erogata come prestazione in ambito di Sistema Sanitario Nazionale, in quanto non è presente una codifica specifica nel nomenclatore tariffario dell'assistenza specialistica ambulatoriale aggiornato a novembre 2022 e non si evidenzia una proposta nel decreto Mef_Salute che aggiorna le tariffe di visite specialistiche e protesi in attesa di approvazione in sede di conferenza Stato-Regioni. Per tale motivo l'accesso a questa tipologia di esame è oggi limitato alle pazienti che partecipano a studi clinici con CEM autorizzati dai Comitati Etici.

Si riportano, quale riferimento, le attuali codifiche:

- 87.37.1 MAMMOGRAFIA BILATERALE € 44,87
- 87.37.2 MAMMOGRAFIA MONOLATERALE € 25,50

- 88.92.7 RM MAMMARIA MONOLATERALE SENZA E CON MDC € 236,52
- 88.92.9 RM MAMMARIA BILATERALE SENZA E CON MDC € 252,14

Pertanto, si avanza la seguente proposta:

Inserimento nel nomenclatore tariffario della MAMMOGRAFIA MONO O BILATERALE CON MDC, come di seguito riportato:

- MAMMOGRAFIA MONOLATERALE CON MDC 75,50 euro
- MAMMOGRAFIA BILATERALE CON MDC 118,50 euro

riconoscendo nella tariffa i costi aggiuntivi determinati dai seguenti elementi:

- ammortamento del costo dell'opzione mammografica *dual-energy*;
- ammortamento dell'iniettore automatico;
- costo unitario del mezzo di contrasto iodato;
- costo unitario del kit per l'iniezione;
- tempo lavorativo del personale medico e infermieristico.

Si sottolinea che l'integrazione della CEM nell'ambito delle prestazioni codificate dal SSN è già stata oggetto di osservazione e implementazione da parte della Regione Toscana, che considerata l'evoluzione strumentale e valutata la dimostrata efficacia dell'utilizzo della CEM, ha ritenuto di introdurre la prestazione nel Catalogo unico regionale delle prestazioni ambulatoriali.



BIBLIOGRAFIA

1. AIRTUM-AIOM, *I numeri del cancro 2022*, Disponibile online: <https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2022/12/2022_AIOM_NDC-web.pdf>
2. Badr S, et al. *Dual-energy contrast-enhanced digital mammography in routine clinical practice in 2013. Diagn Interv Imaging.* 2014; 95(3):245-58. doi: 10.1016/j.diii.2013.10.002. Epub 2013 Nov 13. PMID: 24238816.
3. Bakker MF, de Lange SV, Pijnappel RM, et al; *DENSE Trial Study Group. Supplemental MRI Screening for Women with Extremely Dense Breast Tissue.* 2019; 381(22):2091-2102. doi: 10.1056/NEJMoa1903986.
4. Bick U, Trimboli RM, Athanasiou A, et al; European Society of Breast Imaging (EUSOBI), with languagereview by Europa Donna–The European Breast Cancer Coalition. *Image-guided breast biopsy and localisation: recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging. Insights Imaging.* 2020; 11(1):12. doi: 10.1186/s13244-019-0803-x.
5. Cozzi A, et al. *Contrast-enhanced Mammography: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Performance.* Radiology. 2022; 302(3):568-581. doi: 10.1148/radiol.211412.
6. Cozzi A, Schiaffino S, Sardanelli F. The emerging role of contrast-enhanced mammography. *Quant Imaging Med Surg.* 2019 Dec;9(12):2012-2018. doi: 10.21037/qims.2019.11.09. 11. ECIBC website. <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines/surgical-planning>. Accessed Dec 3, 2022.
7. DGR XI/5671 del 11.10.2016 e atti conseguenti.
8. D’Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA et al. *ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System.* Reston, VA, American College of Radiology; 2013
9. Evans A, Trimboli RM, Athanasiou A, et al; European Society of Breast Imaging (EUSOBI), with languagereview by Europa Donna–The European Breast Cancer Coalition. *Breast ultrasound: recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging. Insights Imaging.* 2018; 9(4):449-461. doi: 10.1007/s13244-018-0636-z.
10. Eunethhta, HTA Core Model, < <https://www.eunethhta.eu/hta-core-model/>>
11. European Commission, *European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC): European guidelines on breast cancer screening and diagnosis, 2022*, disponibile online: <<https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/ecibc/european-breast-cancer-guidelines>>
12. Fallenberg et al. *Contrast-enhanced spectral mammography versus MRI: Initial results in the detection of breast cancer and assessment of tumour size.* Eur Radiol. 2014 ; 24(1):256-64. doi: 10.1007/s00330-013-3007-7. Epub 2013 Sep 19. PMID: 24048724.
13. Gennaro G, Cozzi A, Schiaffino S, Sardanelli F, Caumo F. *Radiation Dose of Contrast-Enhanced Mammography: A Two-Center Prospective Comparison. Cancers (Basel).* 2022; 14(7):1774. doi: 10.3390/cancers14071774. 16. Disponibile online Gazzetta Ufficiale: <[https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2019/09/21/19A05802/SG:](https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2019/09/21/19A05802/SG;)> Sito CONSIP: <<https://www.consip.it/bandi-di-gara/gare-e-avvisi/gara-mammografi-3>>
14. INAHTA Brief, *Usefulness of contrast-enhanced mammography in breast cancer diagnosis strategy, 2021.* Link al full report in francese <https://www.has-sante.fr/jcms/p_3186760/fr/interet-de-l



- [angiomammographie-double-energie-dans-la-strategie-diagnostique-du-cancer-du-sein-rapport-d-evaluation>](#)
15. ISTAT, < <https://demo.istat.it/>>
 16. Jochelson MS, Lobbes MBI. *Contrast-enhanced Mammography: State of the Art*. Radiology. 2021 Apr;299(1):36-48. doi: 10.1148/radiol.2021201948. Epub 2021. PMID: 33650905; PMCID: PMC7997616.
 17. Kamal, R., Mansour, S., Farouk, A. et al. *Contrast-enhanced mammography in comparison with dynamic contrast-enhanced MRI: which modality is appropriate for whom?* Egypt J Radiol Nucl Med 52, 216 (2021). Disponibile online <<https://doi.org/10.1186/s43055-021-00586-y>>
 18. Mann RM, Athanasiou A, Baltzer PAT, et al; European Society of Breast Imaging (EUSOBI). *Breast cancer screening in women with extremely dense breasts recommendations of the European Society of Breast Imaging (EUSOBI)*. Eur Radiol. 2022; 32(6):4036-4045. doi: 10.1007/s00330-022-08617-
 19. McDonald RJ, McDonald JS, et al. *Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging*. Radiology. 2015; 275(3):772-82. doi: 10.1148/radiol.15150025. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25742194.
 20. Neeter LMFH, Raat HPJF, et al. *Contrast-enhanced mammography: what the radiologist needs to know*. BJR Open. 2021; 3(1):20210034. doi: 10.1259/bjro.20210034. PMID: 34877457; PMCID: PMC8611680.
 21. Patel BK, Gray RJ, Pockaj BA. *Potential Cost Savings of Contrast-Enhanced Digital Mammography*. AJR Am J Roentgenol. 2017; 208(6):W231-W237. doi: 10.2214/AJR.16.17239. Epub 2017 Apr 5. PMID: 28379734.
 22. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, et al; *Digital Mammographic Imaging Screening Trial (DMIST) Investigators Group*. *Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening*. N Engl J Med. 2005; 353(17):1773-83. doi: 10.1056/NEJMoa052911.
 23. Radaelli G, Lettieri E, Masella C, Merlini L, Strada A, Tringali M.: *Implementation of EUnetHTA core Model® in Lombardia: the VTS framework*. Int J Technol Assess Health Care. 2014; 30(1):105-12. doi: 10.1017/S0266462313000639. Epub 2014. PMID: 24451150.
 24. Regione Lombardia, *Gli screening oncologici in lombardia – report dei dati di attività 2018*. Disponibile online: < https://www.regione.lombardia.it/wps/wcm/connect/60ca65b0-3d69-44f2-b1ff-33f9aa791cea/1.21_Screening+report+2020+su+dati2018+def.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-60ca65b0-3d69-44f2-b1ff-33f9aa791cea-oi5YYaG >
 25. Regione Lombardia, *Open data – Screening per il tumore della mammella*, dati aggiornati al 2022. Disponibile online: < <https://www.dati.lombardia.it/stories/s/7msx-m8x8> >
 26. Regione Lombardia, PDTA_Tumore della Mammella_rete oncologia lombarda. Rev.0, 2022.
 27. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al. *Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group*. Eur J Cancer. 2010; 46(8):1296-316. doi: 10.1016/j.ejca.2010.02.015.
 28. Schünemann HJ, Lerda D, Quinn C, et al; *European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC) Contributor Group*. *Breast Cancer Screening and Diagnosis: A Synopsis of the European Breast Guidelines*. Ann Intern Med. 2020; 172(1):46-56. doi: 10.7326/M19-2125. 3. Disponibile online ECIBC website <<https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines/screening-tests>>
 29. Wanders JO, Holland K, et al. *Volumetric breast density affects performance of digital screening*



- mammography. Breast Cancer Res Treat.* 2017; 162(1):95-103. doi: 10.1007/s10549-016-4090-7.
30. World health organisation, International agency for research on cancer, Global cancer observatory. Disponibile online: < <https://gco.iarc.fr> >
31. Xiang W, Rao H, Zhou L. *A meta-analysis of contrast-enhanced spectral mammography versus MRI in the diagnosis of breast cancer.* Thorac Cancer. 2020; 11(6):1423-1432. doi: 10.1111/1759-7714.13400. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32233072; PMCID: PMC7262891.
32. Zanardo M, et al. *Technique, protocols and adverse reactions for contrast-enhanced spectral mammography (CESM): a systematic review.* Insights Imaging. 2019; 10(1):76. doi: 10.1186/s13244-019-0756-0. PMID: 31376021; PMCID: PMC6677840.