

Indice

1.	INTRODUZIONE	1
2.	Il carcinoma mammario	2
2.1	Epidemiologia del carcinoma mammario	2
2.1.1	Incidenza	2
2.1.2	Mortalità e sopravvivenza.....	2
2.1.3	Prevalenza.....	3
2.2	Aspetti clinici.....	3
2.2.1	Classificazione istologica	3
2.2.2	Mutazioni e sottotipi molecolari del carcinoma mammario	8
2.2.3	Classificazione con sistema TNM e stadiazione	10
2.2.4	Screening.....	12
3.	Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS) nella CEM	14
4.	Imaging.....	19
4.1	Tecniche di imaging mammografico	19
4.2	Dose ghiandola media	20
4.3	Contrast Enhanced Mammography – CEM.....	23
4.3.1	Definizione	23
4.3.2	Indicazioni e controindicazioni all’esame CEM.....	25
5.	MATERIALI E METODI.....	28
5.1	Mammografo utilizzato e qualità immagine.....	28
5.2	Protocollo di acquisizione CEM.....	38
5.2.1	Preparazione del paziente	38
5.2.2	Mezzo di contrasto.....	38
5.2.3	Tempi di acquisizione.....	39
5.2.4	Presentazione immagini diagnostiche	40
6.	RISULTATI	41
6.1	Campione di studio	41
6.2	Valutazione dosimetrica	44
6.3	Correlazione con la classificazione BIRADS.....	51
7.	DISCUSSIONE DEI RISULTATI	58

8. CONCLUSIONI.....	60
ALLEGATO 1. Protocollo dello studio.....	62
BIBLIOGRAFIA.....	77

1. INTRODUZIONE

La mammografia digitale con mezzo di contrasto (Contrast Enhanced Mammography - CEM) è una tecnica di imaging della mammella che si sta recentemente affermando, in Europa prevalentemente nell'ambito dello screening, poiché offre un miglioramento significativo della sensibilità e della specificità nella diagnosi del cancro al seno, in particolare in donne con mammelle dense.

La CEM combina l'utilizzo di un mezzo di contrasto iodato con tecniche di dual energy e di sottrazione dell'immagine.

Considerata la sua rapida diffusione e il suo crescente utilizzo è necessaria una corretta valutazione della dose di radiazioni che viene somministrata alle pazienti durante l'intero studio.

Lo scopo dello studio in oggetto è quello di valutare quantitativamente la dose somministrata durante un esame CEM effettuato nel nostro centro considerando anche la variabilità dei seni delle pazienti in termini di spessore e densità e confrontandola poi con la dose ricevuta durante un esame standard di mammografia digitale.

Ulteriore obiettivo è quello di capire se la dose somministrata durante l'esame CEM risulti essere statisticamente influenzata dalla densità del seno.

Sono stati quindi analizzati i dati correlando la dose somministrata durante l'esame CEM con la densità della mammella valutata secondo i quattro gradi di classificazione BIRADS definita dell'American College of Radiology.

2. Il carcinoma mammario

2.1 Epidemiologia del carcinoma mammario

2.1.1 Incidenza

Il report 2022 del Ministero della Salute conferma il carcinoma mammario come la neoplasia più diagnosticata nella popolazione femminile, infatti, il tumore che colpisce la ghiandola mammaria rappresenta ben il 30% dei tumori maligni diagnosticati nelle donne con circa 55.700 nuove diagnosi di tumore della mammella. (Ministero della salute, “Il tumore della mammella”).

Considerando le diverse fasce d'età (0-49 anni, 50-69 anni e +70 anni) in tutte le classi i tumori della mammella rappresentano la tipologia di neoplasia più frequentemente diagnosticata. Nello specifico nella fascia centrale corrispondente ai 50-69 anni è stato evidenziato il rischio maggiore di ammalarsi.

Inoltre, la tendenza dell'incidenza in Italia risulta in leggero aumento (+0,3%/anno). (Associazione Italiana Oncologia Medica - AIOM, 2021). Questo aumento è dovuto principalmente ad un aumento delle diagnosi, grazie ad una maggiore consapevolezza soprattutto da parte delle pazienti giovani che si inseriscono più precocemente nei percorsi diagnostici e si controllano più frequentemente rispetto ai decenni precedenti.

2.1.2 Mortalità e sopravvivenza

Nel 2020 il carcinoma mammario ha rappresentato la prima causa di morte per tumore nelle donne, seguito dalle neoplasie del colon-retto ed al polmone: la mortalità per il 2021 è stata stimata in 12.500 decessi (AIOM, 2021).

Nel report 2022 è stata riscontrata una sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi dell'88% e la probabilità di vivere anche per i 4 anni successivi si attesta al 91% se si supera il primo anno dopo la diagnosi.

Tuttavia, dalla fine degli anni Novanta si sta osservando una continua diminuzione della mortalità per neoplasia mammaria con dati intorno al -0,8%/anno e questa tendenza è attribuibile sia ad un aumento della diffusione di programmi di screening volti alla diagnosi precoce, e sia al progresso nelle terapie (Ministero della salute, “Il tumore della mammella”) grazie all’ampliamento di trial clinici con trattamenti farmaceutici sperimentali, come l’immunoterapia con inibitori dei checkpoint immunitari. (AIOM, 2021).

2.1.3 Prevalenza

In Italia vivono più di 834.000 donne che hanno avuto una diagnosi di tumore mammario maligno, pari al 43% di tutte le donne che convivono con una pregressa diagnosi di tumore. (AIOM, 2021).

2.2 Aspetti clinici

2.2.1 Classificazione istologica

La ghiandola mammaria è un organo composto da:

- Tessuto epiteliale (funzionale alla produzione, all’immagazzinamento ed al trasporto del latte verso il capezzolo nel puerperio nonché alla facilitazione della fuoriuscita dello stesso all’atto della suzione da parte del neonato).
- Tessuto stromale (con funzione di sostegno e passaggio delle strutture linfatiche e vascolari con distribuzione capillare all’interno della mammella).
- Tessuto adiposo (che contribuisce a dare la forma ed il volume ghiandolare complessivo).

Nell'ambito del tessuto epiteliale, esistono tre sottotipi di cellule epiteliali: cellule lobulari, duttali e mioepiteliali. Le cellule lobulari costituiscono gli alveoli e sono implicate nella produzione vera e propria del latte. Le cellule duttali formano i dotti galattofori deputati al passaggio del latte dagli alveoli al capezzolo. In gravidanza la ghiandola mammaria raggiunge la sua piena maturazione e le cellule lobulari iniziano a moltiplicarsi, influenzate dalla presenza degli ormoni estradiolo e progesterone. Durante l'allattamento il riflesso di suzione del neonato stimola il rilascio della prolattina, ormone che va a stimolare la produzione di latte da parte delle cellule lobulari, il quale verrà poi immagazzinato negli alveoli. Attorno agli alveoli sono presenti le cellule mioepiteliali che abbracciano le cellule epiteliali luminali al di sopra della membrana basale e facilitano la fuoriuscita del latte mediante contrazione degli alveoli e movimenti di tipo microperistaltico dei dotti.

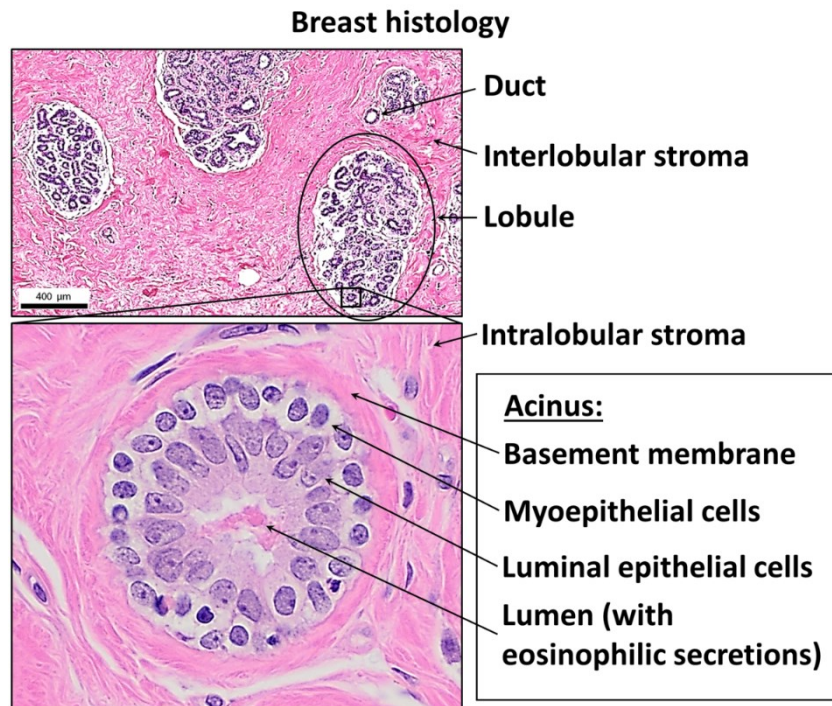


FIGURA 2.1: Tessuto ghiandolare mammario al microscopio.

Le cellule stromali, infine, che si dispongono intorno alle strutture duttali e alveolari, svolgono funzione di sostegno strutturale e di fruizione di nutrienti per le cellule epiteliali che compongono la ghiandola stessa. (Figura 2.1 e 2.2)

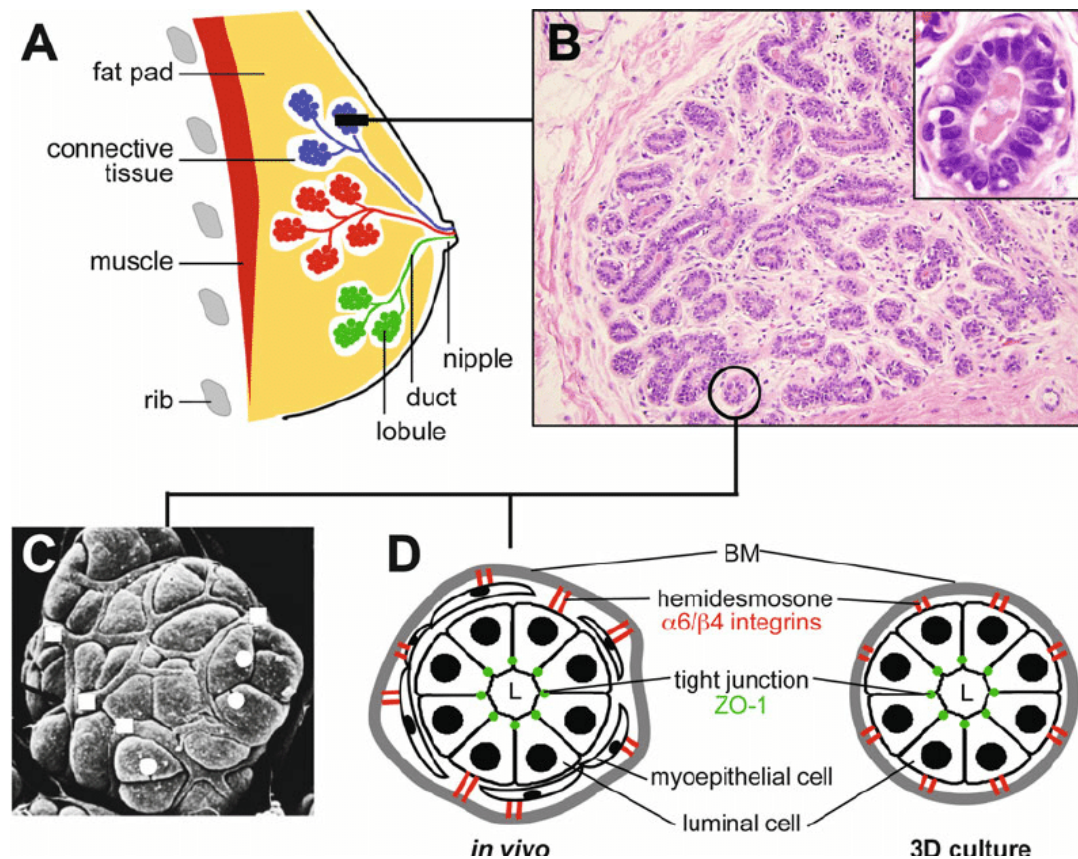


FIGURA 2.2: Istologia della ghiandola mammaria.

Ogni diverso tipo cellulare presente nella mammella può dare origine a differenti tipologie di tumore, sia benigni che maligni: ad esempio le cellule epiteliali duttali e lobulari possono portare alla formazione di proliferazioni epiteliali benigne come le iperplasie ed i tumori maligni, ovvero i carcinomi. Le cellule mioepiteliali invece sono alla base di tumori benigni chiamati adenomi ed a carcinomi di tipo epiteliali-mioepiteliali.

Tutte le principali tipologie di tumore che si trovano nella mammella sono state riportate nella classificazione istologica del tumore della mammella che è

stata aggiornata nel 2019 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization - WHO). In Tabella 2.1 è riportata una sintesi di questa classificazione. (AIOM, 2021).

SINTESI DELLA CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DEL TUMORE DELLA MAMMELLA SECONDO WHO 2019.
Invasive breast carcinoma
TUMORI EPITELIALI DELLA MAMMELLA
Carcinoma infiltrante non di tipo speciale (NST)/Carcinoma duttale infiltrante NAS
Carcinoma lobulare
Carcinoma tubulare
Cistoadenocarcinoma mucinoso
Carcinoma infiltrante micropapillare
Adenocarcinoma apocrino
Carcinoma metastatico
<i>Tumori rari del tipo ghiandole salivari</i>
Carcinoma a cellule aciniche
Carcinoma adenoideo cistico
Carcinoma secretorio
Carcinoma mucoepidermoide
Adenocarcinoma polimorfo
Carcinoma a cellule alte con polarità invertita
<i>Neoplasie neuroendocrine</i>
Tumore neuroendocrino
Carcinoma neuroendocrino
Proliferazioni epiteliali benigne e precursori
Iperplasia duttale usuale
Lesioni a cellule colonnari
Iperplasia duttale atipica
Adenosi e lesioni sclerosanti benigne
Adenosi sclerosante
Adenoma apocrino
Adenosi microghiandolare
Cicatrice radiale/lesione sclerosante complessa
Adenomi
Adenoma tubulare NAS
Adenoma lattazionale
Adenoma duttale NAS
Tumori epiteliali-mioepiteliali
Adenoma pleomorfo
Adenomioepitelioma NAS
Adenomioepitelioma con carcinoma
Carcinoma epiteliale-mioepiteliale

Neoplasie papillari
Papilloma intraduttale
Carcinoma duttale in situ
Carcinoma papillare incapsulato
Carcinoma papillare incapsulato con invasione
Carcinoma solido-papillare in situ
Carcinoma solido-papillare con invasione
Adenocarcinoma intraduttale papillare con invasione
Neoplasia lobulare non invasiva
Iperplasia lobulare atipica
Carcinoma lobulare in situ NAS
Carcinoma lobulare in situ classico
Carcinoma lobulare in situ florido
Carcinoma lobulare in situ pleomorfo
Carcinoma duttale in situ (CDIS)
Carcinoma intraduttale, non-infiltrante, NAS, CDIS di basso grado
CDIS di grado nucleare intermedio
CDIS di alto grado nucleare
TUMORI FIBROEPITELIALI E AMARTOMI DELLA MAMMELLA
Amartoma
Fibroadenoma
Tumore filloide
TUMORI DEL CAPEZZOLO
Adenoma del capezzolo
Tumore siringomatoso
Malattia di Paget del capezzolo
TUMORI MESENCHIMALI DELLA MAMMELLA
Tumori vascolari
Tumori fibroblastici e miofibroblastici
Tumori dei nervi periferici
Tumori del muscolo liscio
Tumori del tessuto adiposo
Altri tumori mesenchimali e condizioni simil-tumorali
TUMORI EMOLINFOPOIETICI DELLA MAMMELLA
Linfomi
TUMORI DELLA MAMMELLA MASCHILE
Carcinoma invasivo
Carcinoma in situ
TUMORI METASTATICI
SINDROMI GENETICHE TUMORALI

TABELLA 2.1: Adattamento sintesi della classificazione istologica del tumore della mammella secondo WHO 2019. (AIOM, 2021).

2.2.2 Mutazioni e sottotipi molecolari del carcinoma mammario

Tutte le cellule contengono all'interno del proprio nucleo il patrimonio genetico di ogni individuo sottoforma di DNA. I geni che, se mutati, sono responsabili della nascita di una neoplasia si dividono in due categorie (AIRC – Oncogeni e oncosoppressori, geni da Nobel):

- Proto-oncogeni: sono coinvolti nei processi di controllo della crescita cellulare e in caso mutazioni che alterano la loro funzione andando ad attivarli costantemente diventano oncogeni che danno origine allo sviluppo del tumore. I proto-oncogeni possono essere divisi in varie categorie in base al ruolo che svolgono all'interno della cellula tra cui:
 - Fattori di crescita che stimolano la proliferazione della cellula bersaglio come il fattore di crescita derivante dalle piastrine (Platelet-Derived Growth Factor – PDGF);
 - Recettori dei fattori di crescita che trasmettono le informazioni attraverso la membrana cellulare come lo Human Epidermal Growth Factor Receptor - HER2.
- Geni oncosoppressori: sono coinvolti nella divisione cellulare, nella riparazione del DNA e nei processi di apoptosi. Anch'essi come i proto-oncogeni possono subire mutazioni e perdere quindi la loro funzione. Se a causa di queste alterazioni vengono inattivati danno inizio al processo di formazione del tumore. Fanno parte di questa categoria i geni:
 - BReast CAncer gene 1 – BRCA1.
 - BReast CAncer gene 2 – BRCA2.
 - Phosphatase and TENsin homolog deleted on chromosome 10 – PTEN.
 - il gene che codifica per la proteina p53 – Tp53;
 - Partner And Localizer BRCA2 – PALB2.

- CHEckpoint Kinase 2 – CHECK2;
- Ataxia Telangiectasia Mutated – ATM.

La mutazione del gene BRCA-1 o BRCA-2 è una delle principali cause dei carcinomi mammari legati a fattori ereditari. Infatti, nelle donne con mutazione del gene BRCA-2 il rischio di ammalarsi di carcinoma mammario è del 40% e nelle donne con mutazioni del BRCA-1 il rischio sale addirittura al 65% in associazione al carcinoma ovarico.

Inoltre, come fattori ereditari che possono comportare un aumento nel rischio di ammalarsi di carcinoma mammario sono stati evidenziati anche (AIOM, 2021):

- Mutazioni del gene ATM o del gene CHEK2;
- Mutazione del gene PALB2;
- Sindrome di Li-Fraumeni (mutazione di p53);
- Sindrome di Cowden (mutazione del gene PTEN);
- Sindrome di Peutz-Jeghers.

Un ulteriore fattore che risulta molto importante per la valutazione dell'aggressività del tumore è l'attività proliferativa: questa viene indicata generalmente con il fattore Ki67, parametro che identifica il tasso di proliferazione delle cellule tumorali. Viene espresso in percentuale (%) e maggiore è il suo valore e più aggressivo è il tumore. (AIMAC – Ki67).

Mediante analisi di espressione genica sono stati individuati quattro sottotipi di carcinomi invasivi della mammella (AIOM, 2021):

- Luminali A: neoplasie con marcata espressione dei recettori ormonali per estradiolo e progesterone;
- Luminali B: neoplasie con rischio di recidiva elevato e indice proliferativo più elevato correlato ad alto tasso di proliferazione, pur esprimendo recettori ormonali;
- HER2-enriched: presentano iperespressione di HER2;

- Basal like: neoplasie caratterizzate da assenza di espressione di HER2 e recettori ormonali e da aumentata espressione delle citocheratine basali (CK5/6 e CK14).

Combinando la distinzione basata sui profili di espressione genica ai sottogruppi immunofenotipici otteniamo implicazioni cliniche e terapeutiche notevoli e la classificazione risulta (AIOM, 2021):

- Luminali A: recettori estrogenici e progestinici positivi (>20%), HER2 negativo e bassa attività proliferativa (Ki67 \leq 14%);
- Luminali B/HER2 negativi: recettori ormonali positivi, HER2 negativo e alta attività proliferativa;
- Luminali B/HER2 positivi: recettori ormonali positivi, HER2 sovraespresso (score 3+) o amplificato, qualsiasi attività proliferativa;
- HER2 positivi (non luminali): HER2 sovraespresso (score 3+) o amplificato e recettori ormonali entrambi negativi;
- Triplo-negativi: assenza di espressione dei recettori ormonali e HER2 negativo.

2.2.3 Classificazione con sistema TNM e stadiazione

Lo stadio di malattia del carcinoma mammario, come per altri tumori, viene definito considerando tre fattori:

- T = sede e dimensione del tumore primitivo;
- N = coinvolgimento delle sedi linfonodali loco-regionali;
- M = presenza di metastasi a distanza.

I primi due fattori indicano la presenza di malattia loco-regionale, mentre l'ultima variabile indica la presenza di malattia a distanza.

La Tabella 2.2 mostra la classificazione American Joint Committee on Cancer – AJCC aggiornata nel 2017.

CLASSIFICAZIONE TNM	
TUMORE PRIMITIVO (T):	
Tx: tumore primitivo non definibile	
T0: non evidenza del tumore primitivo	
Tis: carcinoma in situ	Tis (DCIS): Carcinoma Duttale In Situ
	Tis (Paget): malattia di Paget del capezzolo
T1: tumore con dimensione ≤ 20 mm	T1mi: tumore della dimensione ≤ 1 mm
	T1a: tumore della dimensione >1 mm e ≤ 5 mm
	T1b: tumore della dimensione >5 mm e ≤ 10 mm
	T1c: tumore della dimensione >10 mm e ≤ 20 mm
T2: tumore della dimensione >20 mm e ≤ 50 mm	
T3: tumore della dimensione > 50 mm	
T4: tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica e/o alla cute (ulcerazione o noduli cutanei)	T4a: estensione alla parete toracica (esclusa la sola aderenza o invasione del muscolo pettorale)
	T4b: ulcerazione della cute e/o noduli cutanei satelliti ipsilaterali e/o edema della cute (inclusa cute a buccia d'arancia)
	T4c: presenza contemporanea delle caratteristiche T4a e T4b
	T4d: carcinoma infiammatorio
LINFONODI REGIONALI (N):	
Nx: linfonodi non valutabili (es. se asportati)	
N0: linfonodi regionali liberi da metastasi	
N1: metastasi nei linfonodi omolaterali mobili (livello I-II)	cN1mi: micrometastasi (circa 200 cellule, deposito $>0,2$ mm e $\leq 2,0$ mm)
N2: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali clinicamente fissi o fissi tra loro; o nei linfonodi mammari interni omolaterali	N2a: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali (livello I-II) fissi tra di loro o ad altre strutture
	N2b: metastasi solamente nei linfonodi mammari interni omolaterali in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari (livello I-II)
N3: metastasi in uno o più linfonodi sottoclaveari omolaterali (livello III ascellare) con o senza coinvolgimenti dei linfonodi ascellari del livello I, II; o nei linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di metastasi nei linfonodi ascellari livello I-II; o in uno o più linfonodi sovraclaveari omolaterali con o senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari o mammari interni	N3a: metastasi nei linfonodi sottoclaveari omolaterali
	N3b: metastasi nei linfonodi mammari interni e ascellari
	N3c: metastasi nei linfonodi sovraclaveari
METASTASI A DISTANZA (M):	
Mx: metastasi a distanza non accertabili	
M0: non evidenza clinica di metastasi a distanza	cM0(i+): non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza ma depositi di cellule tumorali evidenziati mediante biologia molecolare o microscopicamente nel sangue, midollo osseo o in altri tessuti diversi dai linfonodi regionali, di dimensioni $\leq 0,2$ mm in pz senza segni o sintomi di metastasi

M1: metastasi a distanza evidenziate mediante esami classici clinici e radiologici e/o istologicamente dimostrate di dimensioni >0,2 mm	
--	--

TABELLA 2.2: Sintesi della classificazione AJCC 2017 (ottava edizione). (AIOM, 2021).

A questo punto, dopo aver classificato la lesione in esame è possibile definire lo stadio di malattia, secondo AJCC 2017 come riportato in Tabella 2.3.

CLASSIFICAZIONE IN STADI DEL CARCINOMA MAMMARIO secondo AJCC 2017			
Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio IA	T1*	N0	M0
Stadio IB	T0 T1*	N1mi N1mi	M0
Stadio IIA	T0 T1* T2	N1** N1** N0	M0
Stadio IIB	T2 T3	N1 N0	M0
Stadio IIIA	T0 T1* T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	M0
Stadio IIIB	T4 T4 T4	N0 N1 N2	M0
Stadio IIIC	Ogni T	N3	M0
Stadio IV	Ogni T	Ogni N	M1

*T1 include T1mic

**I tumori con sole micrometastasi linfonodali, sono esclusi dallo stadio II A e classificati come stadio I B.

TABELLA 2.3: Classificazione in stadi del carcinoma mammario – AJCC 2017 (ottava edizione) (AIOM, 2021).

2.2.4 Screening

Lo screening mammografico è un'attività di prevenzione secondaria volta ad effettuare diagnosi di carcinoma mammario in stadio precoce in pazienti asintomatiche. I programmi di screening in Italia prevedono l'esecuzione di un esame mammografico ogni due anni per le donne che sono nella fascia 50-69 anni. In alcune Regioni si sta sperimentando l'efficacia in una fascia di età più ampia, quella compresa tra i 45 e i 74 anni (Ministero della salute – Screening per il cancro del seno) sulla base delle indicazioni dell'American College of Radiology – ACR.

Tuttavia, per abbracciare le esigenze di tutti i Paesi Europei nel 2019 la European Commission Initiative on Breast Cancer - ECIBC ha redatto le linee guida europee per lo screening mammografico in base alle diverse fasce d'età come riportato in Tabella 2.4, considerando ed autorizzando esclusivamente l'utilizzo della mammografia digitale come gold standard (Full Field Digital Mammography - FFDM).

età di 40–45 anni: <u>nessuno screening</u>	Forza della raccomandazione clinica condizionata a favore; moderata certezza delle prove
età di 45–49 anni: <u>screening con mammografia ogni 2–3 anni</u>	Screening vs no screening: Forza della raccomandazione clinica condizionata a favore; moderata certezza delle prove. Intervallo controlli (3 vs 2 vs 1 anno): Forza della raccomandazione clinica condizionata a favore; certezza delle prove molto bassa
età di 50–69 anni: <u>screening con mammografia ogni 2 anni</u>	Screening vs no screening: Forza della raccomandazione clinica forte a favore; moderata certezza delle prove. Intervallo annuale: Forza della raccomandazione clinica forte a sfavore; certezza delle prove molto bassa. Intervallo biennale: Forza della raccomandazione clinica condizionata a favore; certezza delle prove molto bassa
età di 70–74 anni: <u>screening con mammografia ogni 3 anni</u>	Screening vs no screening: Forza della raccomandazione clinica condizionata a favore; moderata certezza delle prove. Intervallo annuale: Forza della raccomandazione clinica forte a sfavore certezza delle prove molto bassa. Intervallo triennale: Forza della raccomandazione clinica condizionata a favore; certezza delle prove molto bassa

TABELLA 2.4: Raccomandazioni secondo le linee guida ECIBC (AIOM, 2021).

3. Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS) nella CEM

I BIRADS costituiscono uno standard internazionale utilizzato per la classificazione dei reperti degli esami diagnostici della mammella suddivisi per metodica radiologica.

Questo sistema nasce nel 1992 dall’American College of Radiology (ACR) con l’obiettivo di standardizzare la comunicazione tra i radiologi e i medici curanti, nonché tra i radiologi stessi, in modo da gestire i pazienti con lesioni sospette nel modo più appropriato e uniforme possibile.

Esistono pertanto BIRADS per ogni metodologia diagnostica della mammella: di ecografia mammaria (US BIRADS), di mammografia (MX BIRADS) e di risonanza magnetica (RM BIRADS).

Con l’avvento e la diffusione della CEM, la comunità scientifica internazionale ha sentito l’esigenza di redigere un manuale dedicato anche a questa metodica.

Nella refertazione delle immagini CEM pertanto viene utilizzato un lessico specifico (v. edizione CEM BIRADS 2022) che va a standardizzare il lessico del referto radiologico a partire dalla composizione del seno, l’enhancement parenchimale di fondo dell’esame, e ai reperti si andranno ad aggiungere le loro caratteristiche come riportato nelle Tabelle 3.1 e 3.2.

Breast Tissue	Terms
A. Breast Composition	<ul style="list-style-type: none"> a. Almost entirely fatty b. Scattered areas of fibroglandular density c. Heterogeneously dense d. Extremely dense
B. Background parenchymal enhancement (BPE)	1. Level <ul style="list-style-type: none"> a. Minimal b. Mild c. Moderate d. Marked
	2. Symmetric or Asymmetric <ul style="list-style-type: none"> a. Symmetric b. Asymmetric

TABELLA 3.1: Panoramica lessico CEM. (ACR, 2022).

Finding	Terms
A. Mass	1. Shape <ul style="list-style-type: none"> a. Oval b. Round c. Irregular
	2. Margins <ul style="list-style-type: none"> a. Circumscribed b. Not circumscribed <ul style="list-style-type: none"> i. Irregular ii. Spiculated
	3. Internal Enhancement Characteristics <ul style="list-style-type: none"> a. Homogeneous b. Heterogeneous c. Rim enhancement
B. Non-mass Enhancement (NME)	1. Distribution <ul style="list-style-type: none"> a. Diffuse b. Multiple regions c. Regional d. Focal e. Linear f. Segmental
	2. Internal Enhancement Pattern <ul style="list-style-type: none"> a. Homogeneous b. Heterogeneous c. Clumped
C. Enhancing Asymmetry	Internal Enhancement Pattern <ul style="list-style-type: none"> a. Homogeneous b. Heterogeneous
D. Lesion Conspicuity	<ul style="list-style-type: none"> a. Low b. Moderate c. High
Morphology	Refer to mammography lexicon
Internal Enhancement Pattern	<ul style="list-style-type: none"> a. Homogeneous b. Heterogeneous c. Rim
Extent of Enhancement	<ul style="list-style-type: none"> a. Mammographic lesion partially enhances b. Mammography lesion completely enhances c. Enhancement extends beyond mammographic lesion d. No enhancement of the mammographic lesion but enhancement in the adjacent tissue
Lesion Conspicuity	<ul style="list-style-type: none"> a. Low b. Moderate c. High
Associated Features	<ul style="list-style-type: none"> a. Nipple retraction b. Nipple invasion c. Skin retraction d. Skin thickening e. Skin invasion f. Axillary adenopathy

TABELLA 3.2: Panoramica lessico reperti CEM. (ACR, 2022).

Esempi di BIRADS:

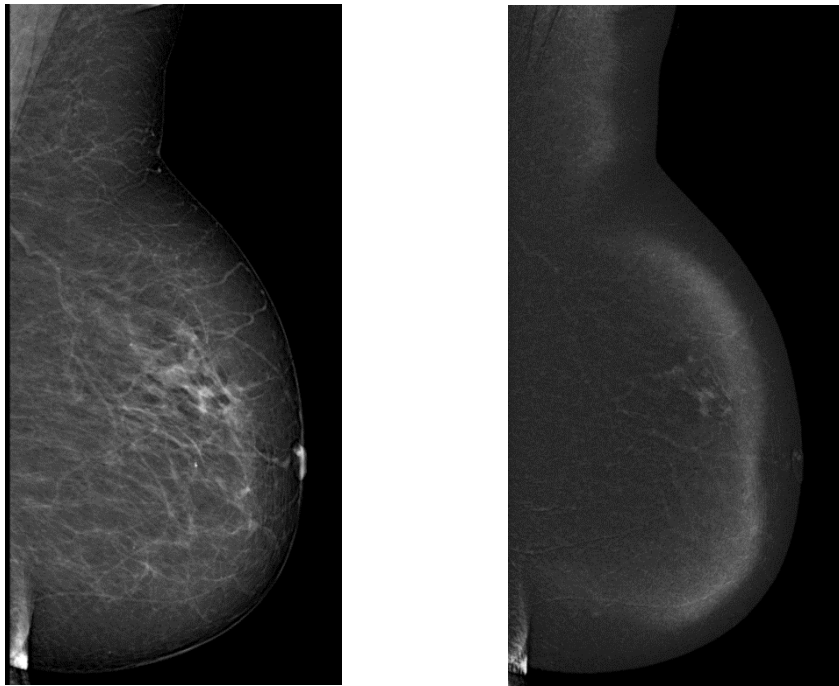


FIGURA 3.1 Esempio di classificazione mammella adiposa (BIRADS A).

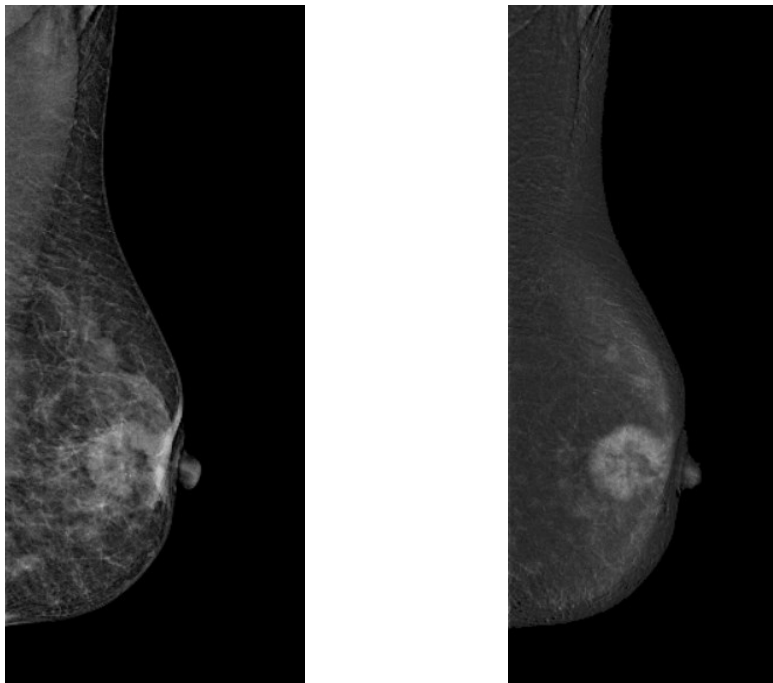


FIGURA 3.2: Esempio di classificazione mammella fibrogliandolare (BIRADS B).

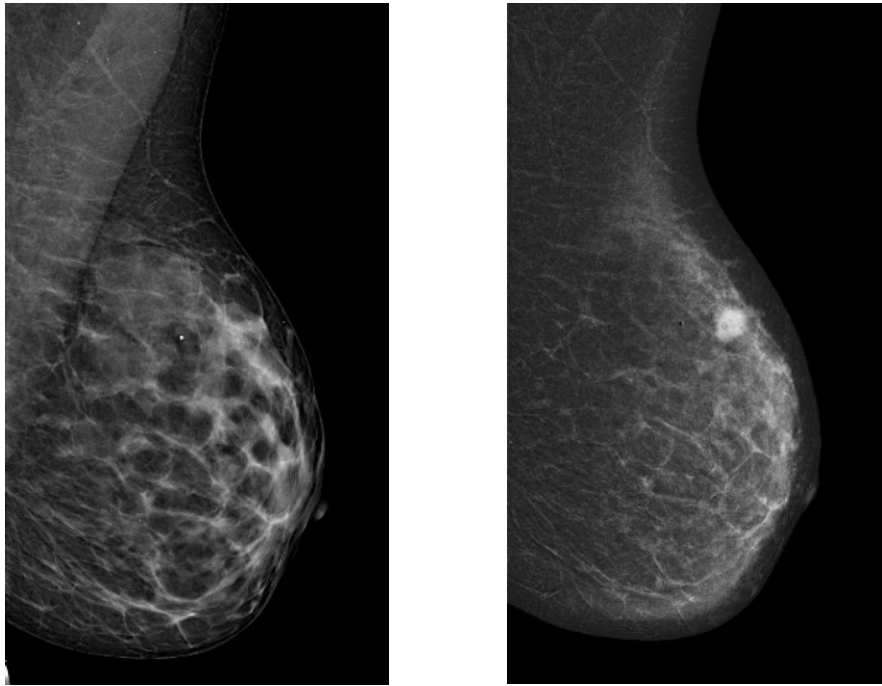


FIGURA 3.3: Esempio di classificazione mammella eterogeneamente densa (BIRADS C).

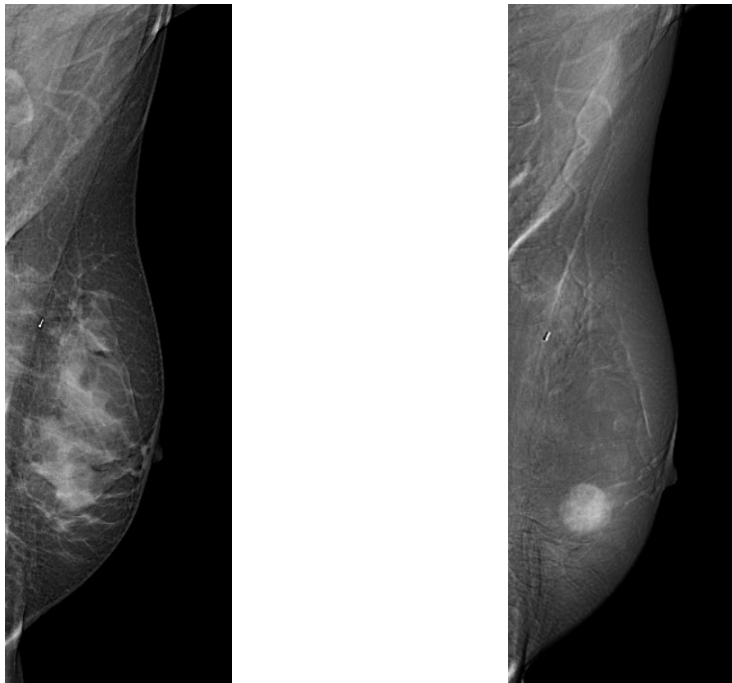


FIGURA 3.4: Esempio di classificazione mammella estremamente densa (BIRADS D).

Dopo la valutazione di tutte le caratteristiche elencate, alla fine del referto viene indicata la categoria BI-RADS assegnata, in base alla quale ci sarà poi una diversa evoluzione nel percorso diagnostico della paziente. Le categorie BI-RADS sono 7, dalla categoria 0, ovvero l'esame è stato insufficiente al fine dell'identificazione di un programma di follow-up o controllo diagnostico o iter terapeutico, pertanto si necessita di un completamento diagnostico con ulteriore metodica o la comparazione con esami precedenti, alla categoria 6, che si attribuisce in caso di reperti associati ad un precedente riscontro biotico per cui la CEM ha lo scopo di dare ulteriori informazioni sulla lesione nota o di una multifocalità/multicentricità della lesione nota, come mostrato nella Tabella 3.3.

Assessment	Management	Likelihood of Cancer
Category 0: Incomplete — Need Additional Imaging Evaluation and/or Prior Mammograms for Comparison	Recall for additional imaging and/or comparison with prior examinations	N/A
Category 1: Negative	Routine screening	Essentially 0% likelihood of malignancy
Category 2: Benign	Routine screening	Essentially 0% likelihood of malignancy
Category 3: Probably Benign	Short-interval (6-month) follow-up	≥ 0% but ≤ 2% likelihood of malignancy
Category 4: Suspicious	Tissue diagnosis	> 2% but < 95% likelihood of malignancy
Category 5: Highly Suggestive of Malignancy	Tissue diagnosis	≥ 95% likelihood of malignancy
Category 6: Known Biopsy-Proven Malignancy	Surgical excision when clinically appropriate	N/A

TABELLA 3.3: Categorie BI-RADS con associazione alla gestione successiva della paziente e alla verosimile presenza di cancro espressa in percentuale. (ACR, 2022).

4. Imaging

4.1 Tecniche di imaging mammografico

La Mammografia digitale (Full Field Digital Mammography – FFDM), da sola o in combinazione con l'ecografia mammaria (Ultra Sound - US), è oggi l'indagine diagnostica di primo livello di fondamentale importanza nello studio della mammella per fare diagnosi precoce.

I suoi punti di forza sono l'elevata specificità e sensibilità, il basso costo, la rapidità di esecuzione e la disponibilità sul territorio nonostante preveda l'esposizione a radiazioni ionizzanti.

Inoltre, con i mammografi attuali è possibile completare lo studio mammografico con la tecnica della Tomosintesi Digitale della Mammella (Digital Breast Tomosynthesis - DBT) che permette di ricostruire un'immagine volumetrica combinando varie proiezioni bidimensionali a bassa dose acquisite lungo un arco di diversi gradi di inclinazione.

Questa permette di superare il limite principale della mammografia 2D che consiste nel mascheramento di eventuali lesioni dato dalla sovrapposizione delle strutture soprattutto nei seni densi.

Come indagine di secondo livello, al fianco della Risonanza Magnetica – RM, un'alternativa che si sta rivelando sempre più valida è la Contrast Enhanced Mammography – CEM.

Questa nuova metodica associa ai pregi sopracitati della mammografia digitale tradizionale, il dato funzionale che riguarda la neo-angiogenesi tumorale grazie alla somministrazione di Mezzo di Contrasto – MdC propria della RM ma con costi meno elevati e maggiore accessibilità della metodica stessa. Infatti, non tutte le pazienti possono essere sottoposte all'esame di RM mammaria, per limitazioni cliniche o fisiche, senza dimenticare la necessità di escludere i periodi ormonali ad alto tasso di estrogeni e progesterone nelle donne fertili che

abbassano la specificità della metodica di Risonanza Magnetica.

4.2 Dose ghiandolare media

La dose ghiandolare media (Average Glandular dose – AGD o Mean Glandular Dose – MGD), espressa in mGy, viene calcolata come prodotto tra il kerma in aria in ingresso alla mammella (Entrance Surface Air Kerma – ESAK) moltiplicato per i fattori correttivi g , c ed s secondo la formula 4.1 (Perry N. et al. (2006)):

$$AGD = ESAK \times g \times c \times s \quad (\text{FORMULA 4.1})$$

Dove:

- Il fattore g è il fattore di conversione tra il kerma in aria e la dose per un seno con il 50% di ghiandolarità. Il suo valore è ricavabile dalla Tabella 4.1.
- Il fattore c corregge le differenze nella composizione del seno rispetto ad un seno di riferimento (50% ghiandolare e 50% adiposo). Il suo valore è riportato nella Tabella 4.2.
- Il fattore s corregge le differenze dovute all'impiego di spettri X differenti, ossia alla diversa combinazione anodo-filtro e il suo valore è descritto nella Tabella 4.3.

PMMA thickness (mm)	Equivalent breast thickness (mm)	g-factors (mGy/mGy)							
		HVL (mm Al)							
		0.25	0.30	0.35	0.40	0.45	0.50	0.55	0.60
20	21	0.329	0.378	0.421	0.460	0.496	0.529	0.559	0.585
30	32	0.222	0.261	0.294	0.326	0.357	0.388	0.419	0.448
40	45	0.155	0.183	0.208	0.232	0.258	0.285	0.311	0.339
45	53	0.130	0.155	0.177	0.198	0.220	0.245	0.272	0.295
50	60	0.112	0.135	0.154	0.172	0.192	0.214	0.236	0.261
60	75	0.088	0.106	0.121	0.136	0.152	0.166	0.189	0.210
70	90		0.086	0.098	0.111	0.123	0.136	0.154	0.172
80	103		0.074	0.085	0.096	0.106	0.117	0.133	0.149

TABELLA 4.1: Fattore correttivo g per W/Al con PMMA. (Perry N. et al. (2006)).

PMMA thickness (mm)	Equivalent breast thickness (mm)	Glandularity of equivalent breast	c-factors						
			HVL (mm Al)						
			0.30	0.35	0.40	0.45	0.50	0.55	0.60
20	21	97	0.889	0.895	0.903	0.908	0.912	0.917	0.921
30	32	67	0.940	0.943	0.945	0.946	0.949	0.952	0.953
40	45	41	1.043	1.041	1.040	1.039	1.037	1.035	1.034
45	53	29	1.109	1.105	1.102	1.099	1.096	1.091	1.088
50	60	20	1.164	1.160	1.151	1.150	1.144	1.139	1.134
60	75	9	1.254	1.245	1.235	1.231	1.225	1.217	1.207
70	90	4	1.299	1.292	1.282	1.275	1.270	1.260	1.249
80	103	3	1.307	1.299	1.292	1.287	1.283	1.273	1.262

TABELLA 4.2: Fattore correttivo c per W/Al con PMMA. (Perry N. et al. (2006)).

Breast thickness (mm)	Glandularity range (%)	Typical glandularity age 50–64	Typical glandularity age 40–49	kV range (kV)	<i>s</i> -factor
20	80–100	100	100	25–50	1.052
30	62–82	72	82	25–50	1.060
40	40–65	50	65	25–50	1.076
50	23–49	33	49	25–50	1.087
60	11–35	21	35	25–50	1.105
70	2–24	12	24	28–50	1.121
80	0.1–17	7	14	28–50	1.129
90	0.1–14	4	8	28–50	1.136
100	0.1–13	3	5	28–50	1.140
110	0.1–13	3	5	28–50	1.144

TABELLA 4.3: Fattore correttivo *s* per W/AI in base i diversi spessori della mammella possibili. (Dance, D. R., et al. (2011)).

La metodica dual-energy prevede una dose radiante complessivamente più alta rispetto alla FFDM tradizionale con un aumento complessivo tra il 20% e l'80%, ma comunque al di sotto dei valori soglia indicati nelle linee guida europee per la mammografia di screening del 2008. (Calabrese M. et al. (2022)).

L'aumento della dose radiante viene giustificato dall'acquisizione di un esame diagnostico più completo rispetto alla FFDM considerando inoltre che le immagini CEM acquisite a bassi kVp, possono essere utilizzate come una mammografia digitale convenzionale.

4.3 Contrast Enhanced Mammography – CEM

4.3.1 Definizione

La Contrast Enhanced Mammography – CEM (chiamata anche Contrast Enhanced Spectral Mammography – CESM o Contrast Enhanced Digital Mammography – CEDM) è una tecnica innovativa di imaging mammario che usa immagini mammografiche ricombinate (Figura 4.1) per la valutazione dell'angiogenesi tumorale, in modo simile alla Risonanza Magnetica Nucleare – RMN grazie all'utilizzo del MdC iodato somministrato per via endovenosa (e.v.).

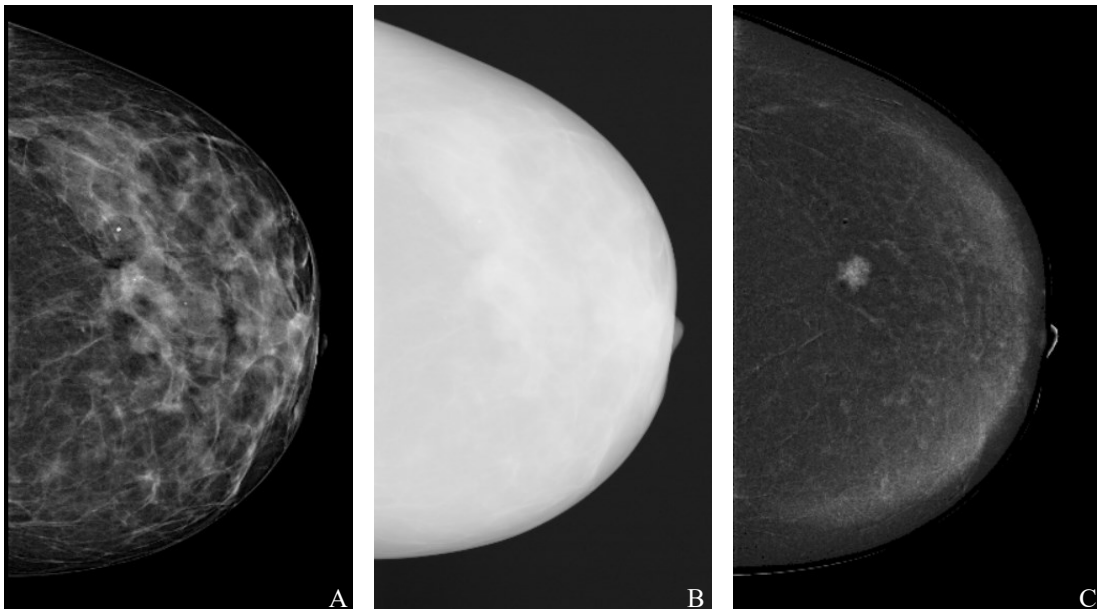


FIGURA 4.1: A. Immagine mammografica CEM a bassa energia. B. Immagine ad alta energia. C. Immagine ricombinata.

La CEM utilizza la tecnica dual-energy che consiste nell'acquisizione consecutiva di immagini mammografiche, una a bassa e una ad alta energia durante una stessa compressione. Queste due immagini vengono ottenute grazie alla presenza, nel mammografo, oltre ai filtri di norma utilizzati nella FFDM, anche di un filtro supplementare, ad esempio in titanio o in rame, per l'acquisizione dell'immagine ad alta energia. (Figura 4.2)

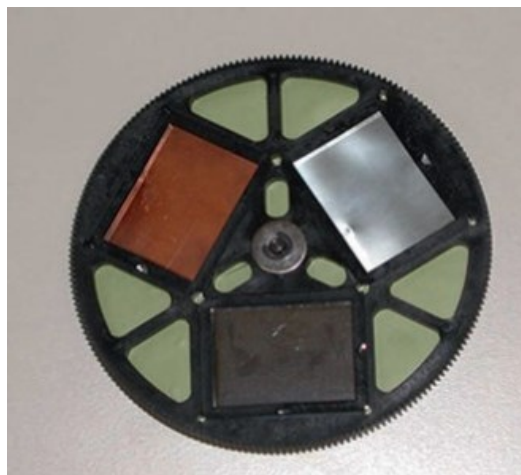


FIGURA 4.2: Filtri aggiuntivi acquisizioni mammografiche in tecnica CEM. (Nori J. e Kaur M., (2018)).

Inoltre, il mammografo che permette acquisizioni CEM deve essere dotato di un software dedicato per l'elaborazione dell'immagine in sottrazione.

Due minuti prima dell'acquisizione dell'immagine viene iniettato mezzo di contrasto a base di iodio e successivamente entrambi i seni sono indagati con viste oblique, craniocaudali e mediolaterali. In ogni fase viene applicata la compressione (freccia rossa nella Figura 4.2), seguita dalla rapida acquisizione di immagini a bassa e alta energia. Queste immagini sono elaborate per generare immagini a bassa energia e ricombinate. Dopo ogni esposizione, la compressione viene rilasciata (freccia verde nella Figura 4.2). Le immagini sono considerate di valore diagnostico se sono acquisite entro dieci minuti dalla somministrazione del mezzo di contrasto. (Jochelson M. S. e Lobbes M. B. I., (2021)).

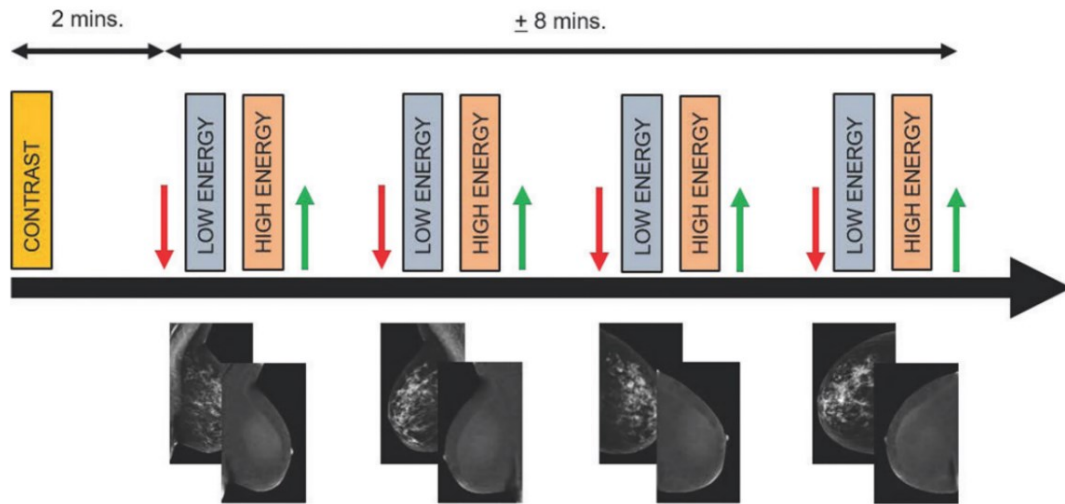


FIGURA 4.2: Diagramma del protocollo di imaging per mammografia con mezzo di contrasto. (Jochelson M. S. e Lobbes M. B. I., (2021)).

Nello specifico la CEM si sta rivelando molto utile per quanto riguarda lo studio delle mammelle dense, caso in cui la mammografia tradizionale può risultare di difficile interpretazione proprio a causa della densità del tessuto che provoca una diminuzione sia della sensibilità che della specificità della metodica.

4.3.2 Indicazioni e controindicazioni all'esame CEM

La CEM è una metodica diagnostica di secondo livello, come la RM mammaria e viene data indicazione all'esecuzione di questo tipo di esame nei seguenti casi (Calabrese M. et al. (2022)):

- Stadiazione preoperatoria: la CEM viene utilizzata come metodica per la pianificazione chirurgica e in questo campo è riconosciuta dalle linee guida europee come alternativa alla RM.

Ad oggi questa è l'indicazione più frequente l'esecuzione di una mammografia con mezzo di contrasto.

- Problem solving (richiami di screening e mammografie cliniche): nei richiami per reperti sospetti nelle mammografie di screening o in caso ci siano discrepanze tra mammografia e tomosintesi oppure tra reperti clinici ed ecografici viene data indicazione all'esecuzione di un esame CEM grazie alle sue elevate sensibilità e specificità.
- Screening in donne a medio e alto rischio: per quelle donne con medio (15-20%) ed alto rischio (>20%) di sviluppare un tumore alla mammella per diversi fattori che comprendono la familiarità, l'elevata densità della mammella, la pregressa diagnosi di tumore, la RM con MdC viene indicata in combinazione con la mammografia tradizionale come protocollo di sorveglianza. In questo caso la CEM può, in un unico esame, permettere di ottenere le informazioni morfologiche acquisite con la FFDM insieme con l'analisi della neo-angiogenesi della RM con mezzo di contrasto.
- Diagnosi in donne sintomatiche: in pazienti con masse macroscopiche palpabili aventi seno denso lo studio condotto da Lu Z. et al. nel 2022 ha dimostrato come la CEM possa portare un miglior risultato di PPV (Positive Predictive Value) e NPV (Negative Predictive Value) rispetto alla FFDM, e che in questo caso l'utilizzo combinato dell'ecografia non porta ad alcun miglioramento diagnostico.
- Controllo della risposta alla chemioterapia neoadiuvante: una recente metanalisi condotta nel 2022 da Cozzi A. et al. ha dimostrato come la CEM ha una sensibilità ed una specificità relative tali da poter essere utilizzata nell'individuare il residuo di malattia post-chemioterapia neoadiuvante al posto della RM che ad oggi è la metodica standard.
- Follow-up in pazienti operate (interventi conservativi): nelle donne operate la CEM può essere utilizzata come controllo annuale grazie alla sua capacità maggiore di individuare lesioni tumorali (15,4%) rispetto alla

FFDM (6,2%) con un PPV del 42,9% in confronto al 37,5% della mammografia digitale tradizionale. In particolare, in questo caso il mezzo di contrasto può rivelarsi utile per superare strutture morfologiche complesse date dalla presenza di esisti post-operatori o post-terapie con radiazioni.

- Gestione dei B3: il ruolo della CEM in questo campo è ancora marginale e sono necessari ulteriori studi e trial per confermare la sua utilità in pazienti con lesioni ad incerto potenziale maligno come le B3.

Le controindicazioni all'esecuzione di un esame CEM sono rappresentate da: stato di gravidanza presunto o accertato, allattamento, allergia a MdC iodato, alterazioni a livello epatico e/o renale, protesi mammarie.

5. MATERIALI E METODI

5.1 Mammografo utilizzato e qualità immagine

Nel presente studio di tesi è stata valutata la dose ghiandola media per indagini dual energy su un campione di 97 pazienti.

È stato utilizzato il mammografo Giotto Class 30000 della ditta IMS (Figura 5.1) che permette acquisizioni mammografiche tradizionali (2D), mammografie in modalità tomosintesi (3D), oltre a quelle in dual-energy (CEM).

L'apparecchiatura presenta le seguenti caratteristiche tecniche:

- Un detettore Flat Panel (24x30) a conversione diretta al Selenio Amorfo
- Dimensione del pixel di 85 μm
- Tubo radiogeno con anodo di Tungsteno (W) accoppiato a filtro di 0,05 mm di Ag (2D), filtro di 0,7 mm di Al (3D), e 0,3 mm di Cu per indagini CEM
- Range di tensione da 22 a 49 kV
- Range di mAs da 2 a 50

Le possibili combinazioni anodo/filtro sono usate in maniera diversa a seconda della modalità di acquisizione dell'immagine, in modo tale da produrre un fascio di raggi X ottimale per spessore e composizione della mammella.

Nella modalità di acquisizione CEM il sistema impiega la combinazione W/Al per le esposizioni a bassi kV e W/Cu per quelle ad alti kV.

Le caratteristiche principali del mammografo sono riassunte di seguito nella Tabella 5.1.

Modello	Giotto Class
Materiale anodo	Tungsteno (W)
Filtrazione	50 μ m Argento (Ag)
Tipo di detettore	Selenio Amorfo
Dimensioni del pixel	85 μ m
Dimensioni del detettore	240mm \times 300mm
Matrice pixel	2812 \times 3580
Distanza Sorgente Detettore	691mm
Distanza Sorgente Tavolo	672mm
Modalità AEC	Standard, Dose, Contrast
Esposizioni a bassa energia per CEM	Filtro e spessore: Alluminio (Al) 0,7mm Range voltaggio tubo: 22-35 kVp
Esposizioni ad alta energia per CEM	Filtro e spessore: Rame (Cu) 0,3mm Range voltaggio tubo: 40-49 kVp

TABELLA 5.1 Descrizione del sistema (Tyler N. et al. (2019) e Moffa G. et al. (2023)).



FIGURA 5.1: Mammografo IMS Giotto Class 30000 utilizzato per lo studio.

Il mammografo Giotto Class 30000 è presente nel nostro centro da Settembre 2019 ed è stato impiegato all'interno di diversi studi tra il 2020 e il 2023.

È stato sottoposto a test di accettazione dalla Fisica Sanitaria in collaborazione con gli specialisti della ditta produttrice per verificare che tutti i parametri rispettino i valori di riferimento stabiliti dai protocolli nazionali ed internazionali.

Sono stati misurati e valutati:

- Rendimento del tubo e Spessore Emivalente (SEV o HVL) (Tabelle 5.2 e 5.3).
- Linearità della dose al variare dei mAs (Figure 5.2 e 5.3).
- Risposta del detettore:
 - o Valutazione del rapporto segnale-rumore (SNR) e del rapporto contrasto-rumore (CNR).
 - o Valutazione dell'uniformità.
 - o Valutazione della risoluzione spaziale (MTF) (Figura 5.4).

kV, Anodo/filtro	Rendimento del tubo ($\mu\text{Gy/mAs}$ a 100cm)
45 kV W/Cu	3,078
28 kV W/Al	26,12

TABELLA 5.2: Rendimento del tubo.

Target	Filter	kV range (kV)	HVL range (mm Al)
W	0.28 mm Cu	40–50	2.51–3.45
	0.30 mm Cu	40–50	2.57–3.54
	0.32 mm Cu	40–50	2.63–3.63
Mo	0.30 mm Cu	40–49	2.63–3.51
Rh	0.30 mm Cu	40–49	2.60–3.49

TABELLA 5.3: Spettro raggi X utilizzato per il calcolo dell'AGD. (Dance, D. R., e Young, K. C., 2014).

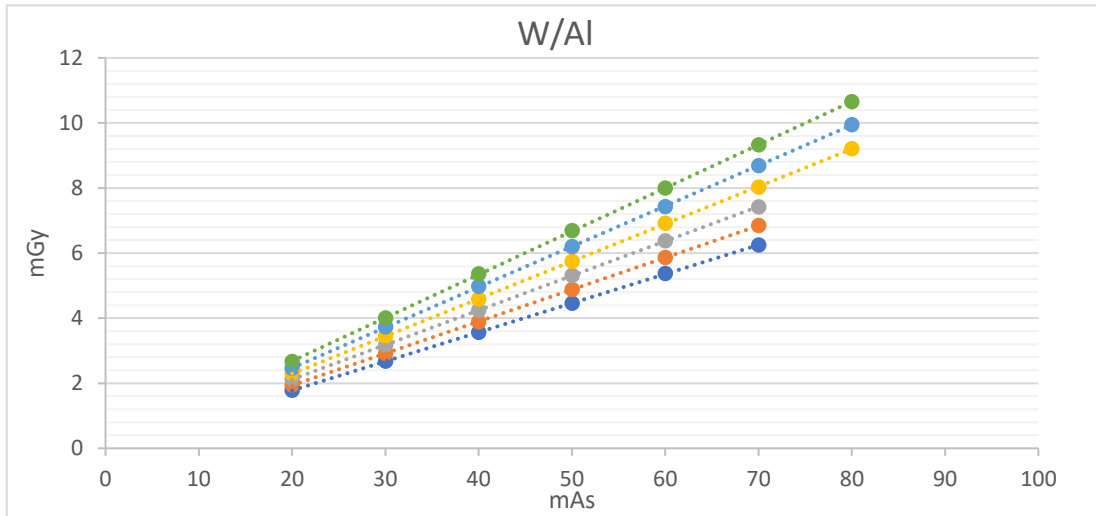


FIGURA 5.2: Linearità della dose al variare dei mAs per le combinazioni anodo-filtro W/Al.

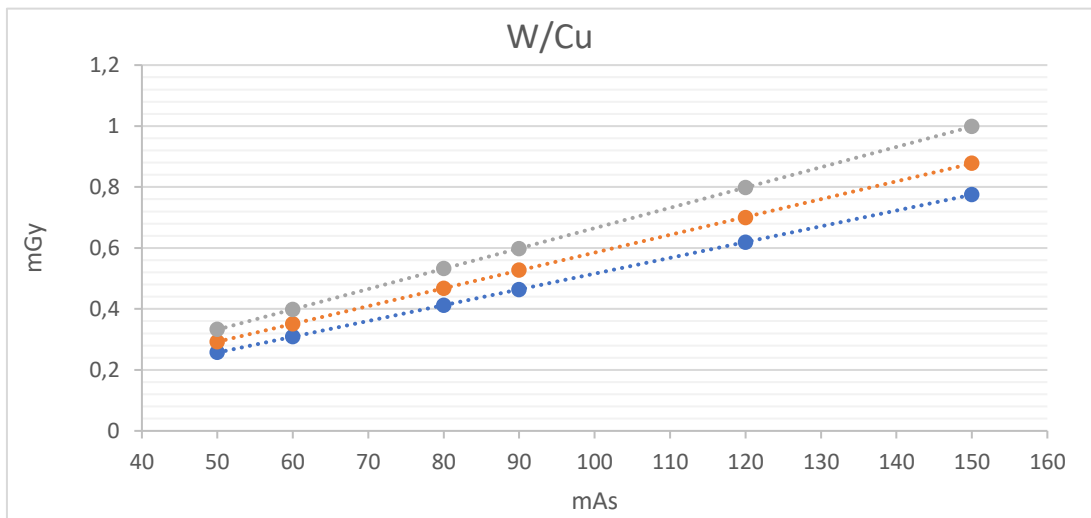


FIGURA 5.3: Linearità della dose al variare dei mAs per le combinazioni anodo-filtro W/Cu.

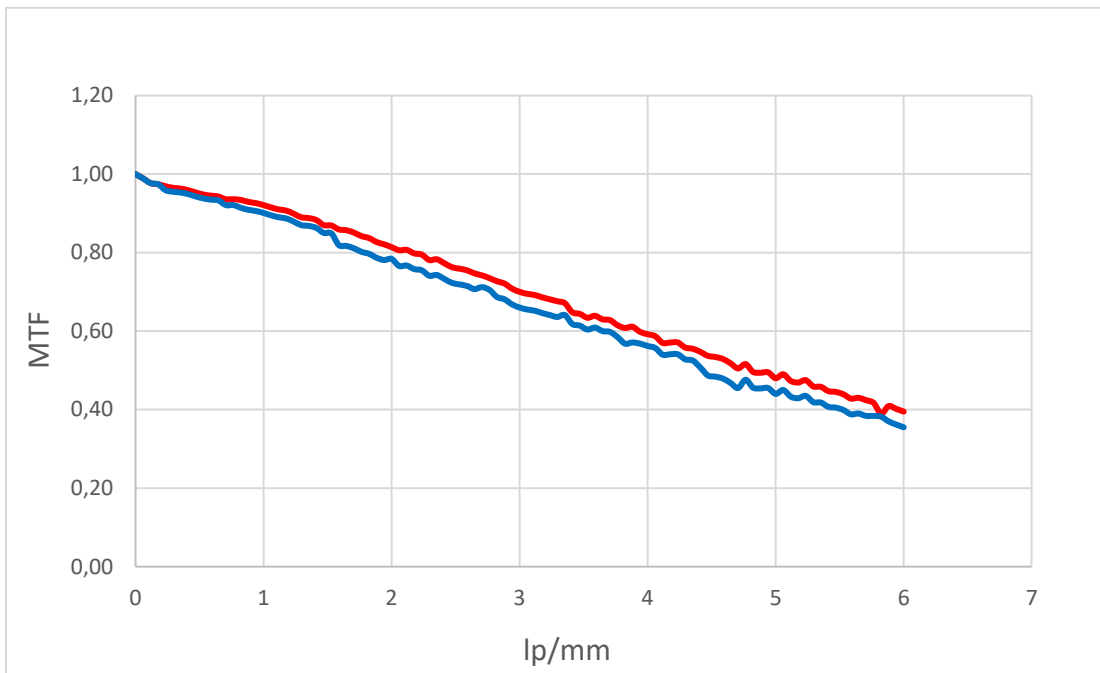


FIGURA 5.4: Risoluzione spaziale (MTF).

Per la misura della dose in ingresso è stato utilizzato il rivelatore a stato solido (diode semiconduttore) Raysafe X2i, calibrato per i fasci mammografici in indagine, costituito da una unità base e dal detettore sonda X2 mam Sensor.

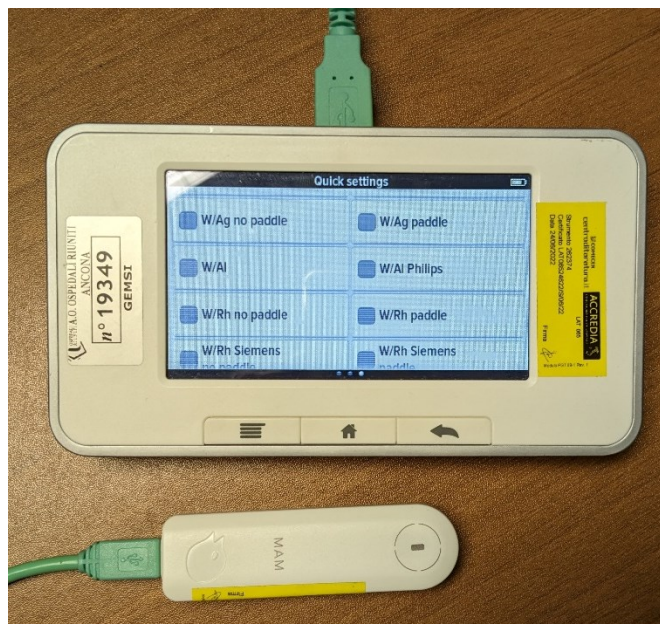


FIGURA 5.5: Rilevatore a stato solido utilizzato.

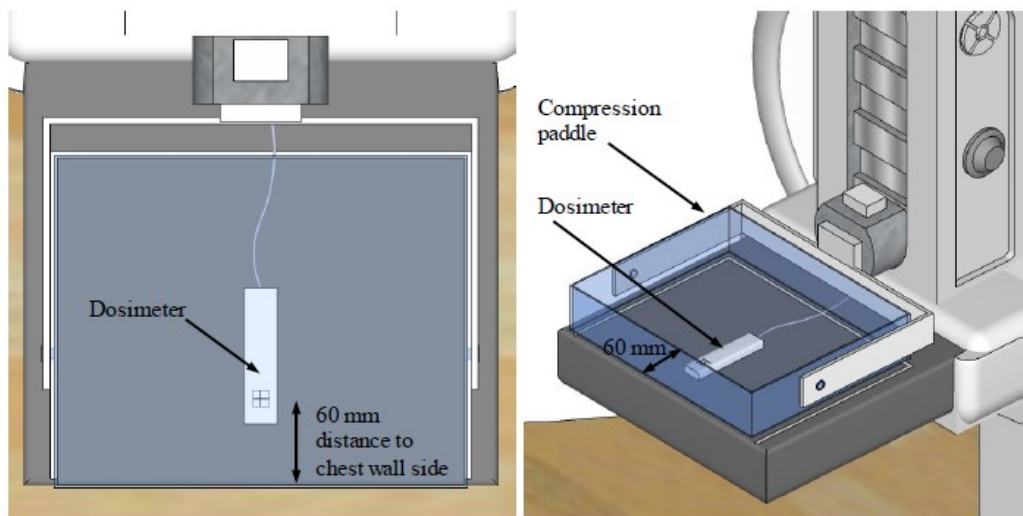


FIGURA 5.6: Set-up di misura per la determinazione dell'ESAK.

Per la stima della dose ghiandolare media è stato utilizzato un fantoccio costituito da lastre di polimetilmetacrilato (PMMA) tali da coprire l'intero detettore a simulare i diversi spessori della mammella da 30 a 70 cm.

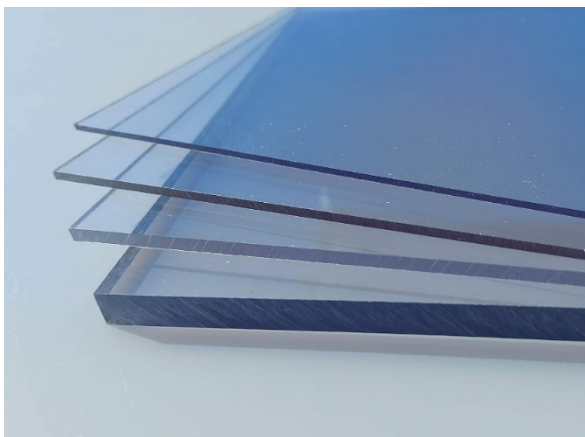


FIGURA 5.7: Lastre di PMMA.

È stata poi verificata la corrispondenza tra l'AGD calcolata con la formula 4.1 per le esposizioni sia ad alti kV che a bassi kV e l'AGD nell'Header DICOM delle immagini acquisite sia per il filtro in Alluminio (Al), i cui fattori correttivi g , c ed s sono quelli nelle Tabelle 4.1, 4.2 e 4.3 sia per il filtro di Rame (Cu) utilizzando i fattori g , c riportati nelle Tabelle sottostanti 5.4 e 5.5. Secondo

l'articolo di Dance, D. R. e Young, K. C. del 2014 il fattore s per il filtro di rame è possibile considerarlo pari a 1.

HVL (mm Al)	g-factor (mGy/mGy) for breast thicknesses (mm) of									
	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110
2.4	1.004	0.919	0.835	0.754	0.681	0.617	0.560	0.510	0.467	0.429
2.5	1.012	0.930	0.847	0.767	0.694	0.630	0.573	0.522	0.479	0.440
2.6	1.020	0.939	0.858	0.779	0.706	0.642	0.584	0.534	0.489	0.450
2.7	1.027	0.949	0.869	0.791	0.718	0.654	0.596	0.545	0.500	0.460
2.8	1.034	0.958	0.880	0.802	0.730	0.665	0.607	0.556	0.510	0.470
2.9	1.041	0.966	0.889	0.812	0.740	0.676	0.618	0.566	0.520	0.480
3.0	1.047	0.974	0.899	0.822	0.751	0.686	0.628	0.576	0.530	0.489
3.1	1.054	0.982	0.907	0.832	0.761	0.696	0.637	0.585	0.539	0.497
3.2	1.059	0.989	0.915	0.841	0.770	0.706	0.647	0.594	0.547	0.506
3.3	1.065	0.996	0.923	0.850	0.779	0.715	0.656	0.603	0.556	0.514
3.4	1.070	1.002	0.930	0.858	0.787	0.723	0.664	0.612	0.564	0.521
3.5	1.075	1.008	0.936	0.865	0.795	0.731	0.672	0.620	0.571	0.528
3.6	1.079	1.013	0.942	0.872	0.803	0.739	0.680	0.627	0.579	0.535

TABELLA 5.4: Fattore correttivo g per la combinazione anodo-filtro W/Cu (Dance, D. R., e Young, K. C., 2014).

HVL mm Al	Gl'ty %	c-factor (mGy/mGy) for breast thicknesses (mm) of									
		20	30	40	50	60	70	80	90	100	110
2.4	0.1	1.026	1.048	1.067	1.084	1.099	1.112	1.123	1.131	1.140	1.147
2.4	25	1.013	1.024	1.034	1.042	1.049	1.054	1.060	1.064	1.067	1.071
2.4	50	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
2.4	75	0.987	0.976	0.967	0.960	0.953	0.948	0.943	0.940	0.937	0.934
2.4	100	0.973	0.951	0.934	0.920	0.908	0.898	0.890	0.883	0.877	0.873
2.6	0.1	1.024	1.044	1.061	1.077	1.091	1.104	1.114	1.122	1.130	1.137
2.6	25	1.012	1.022	1.031	1.038	1.045	1.050	1.056	1.060	1.063	1.066
2.6	50	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
2.6	75	0.988	0.978	0.969	0.962	0.956	0.951	0.947	0.944	0.940	0.938
2.6	100	0.975	0.955	0.938	0.925	0.914	0.904	0.896	0.890	0.884	0.880
2.8	0.1	1.022	1.040	1.056	1.071	1.085	1.097	1.106	1.114	1.122	1.128
2.8	25	1.011	1.020	1.028	1.035	1.042	1.047	1.052	1.056	1.059	1.062
2.8	50	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
2.8	75	0.989	0.980	0.971	0.965	0.959	0.954	0.950	0.947	0.944	0.941
2.8	100	0.977	0.959	0.943	0.930	0.920	0.910	0.903	0.896	0.891	0.886
3.0	0.1	1.020	1.037	1.052	1.066	1.078	1.090	1.099	1.107	1.114	1.120
3.0	25	1.010	1.019	1.026	1.033	1.039	1.044	1.049	1.053	1.056	1.058
3.0	50	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
3.0	75	0.990	0.981	0.973	0.967	0.962	0.957	0.953	0.950	0.947	0.944
3.0	100	0.979	0.962	0.947	0.935	0.925	0.916	0.908	0.902	0.896	0.892
3.2	0.1	1.018	1.034	1.048	1.061	1.073	1.084	1.093	1.100	1.107	1.113
3.2	25	1.009	1.017	1.024	1.030	1.036	1.041	1.046	1.050	1.053	1.055
3.2	50	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
3.2	75	0.991	0.983	0.975	0.969	0.964	0.960	0.956	0.953	0.950	0.947
3.2	100	0.981	0.965	0.951	0.939	0.929	0.921	0.913	0.907	0.902	0.897
3.4	0.1	1.017	1.032	1.045	1.057	1.068	1.078	1.087	1.095	1.101	1.107
3.4	25	1.009	1.016	1.022	1.028	1.034	1.039	1.043	1.047	1.050	1.053
3.4	50	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
3.4	75	0.991	0.984	0.977	0.971	0.966	0.962	0.958	0.955	0.952	0.950
3.4	100	0.982	0.968	0.954	0.942	0.933	0.925	0.918	0.912	0.907	0.903
3.6	0.1	1.015	1.029	1.042	1.054	1.064	1.073	1.082	1.090	1.095	1.101
3.6	25	1.008	1.014	1.021	1.027	1.031	1.037	1.040	1.045	1.047	1.051
3.6	50	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
3.6	75	0.991	0.985	0.979	0.972	0.968	0.964	0.961	0.957	0.955	0.953
3.6	100	0.983	0.970	0.957	0.945	0.937	0.929	0.922	0.916	0.911	0.907

TABELLA 5.5: Fattore correttivo c per la combinazione anodo-filtro W/Cu (Dance, D. R., e Young, K. C., 2014).

Nelle due Tabelle 5.6 e 5.7 sono riportati i risultati ottenuti per entrambe le combinazioni anodo-filtro.

Spessore PMMA (mm)	Combinazione Anodo/Filtro	kV	mAs	AGD DICOM (mGy)	HVL	AGD calcolata (mGy)	ESAK (mGy)	ESAK corretta per lo spessore di PMMA (mGy)
20	W/Al	30	17,9	0,60	0,501	0,65	1,25	1,291
30	W/Al	33	20,1	0,80	0,568	0,85	1,837	1,956
40	W/Al	34	28,6	1,10	0,584	1,12	2,764	3,034
45	W/Al	34	36,0	1,30	0,579	1,34	3,580	3,991
50	W/Al	34	38,3	1,40	0,581	1,32	3,760	4,257
60	W/Al	34	59,9	2,00	0,597	2,08	6,430	7,513
70	W/Al	34	77,4	2,70	0,595	2,37	8,269	9,976

TABELLA 5.6: ESAK e AGD per diversi valori di PMMA per il filtro di Al.

Spessore PMMA (mm)	Combinazione Anodo/Filtro	kV	mAs	AGD DICOM (mGy)	HVL	AGD calcolata (mGy)	ESAK (mGy)	ESAK corretta per lo spessore di PMMA (mGy)
20	W/Cu	44	55,2	0,2	2,958	0,29	0,273	0,282
30	W/Cu	45	62,5	0,3	3,055	0,3	0,346	0,368
40	W/Cu	45	87,4	0,4	3,055	0,47	0,475	0,521
45	W/Cu	45	94,2	0,4	3,055	0,50	0,514	0,573
50	W/Cu	45	94,9	0,4	3,055	0,49	0,521	0,590
60	W/Cu	46	117,6	0,6	3,152	0,65	0,731	0,854
70	W/Cu	46	142,8	0,6	3,152	0,75	0,888	1,072

TABELLA 5.7: ESAK e AGD per diversi valori di PMMA per il filtro di Cu.

Inoltre, sono stati svolti controlli di qualità sulla dose anche in modalità 2D e i risultati sono riportati nel Grafico 5.1. È evidente come tutte le AGD registrate per i vari spessori di PMMA siano al di sotto dei valori di AGD accettabile e auspicabile date dalle linee guida della European Reference Organisation for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services – EUREF.

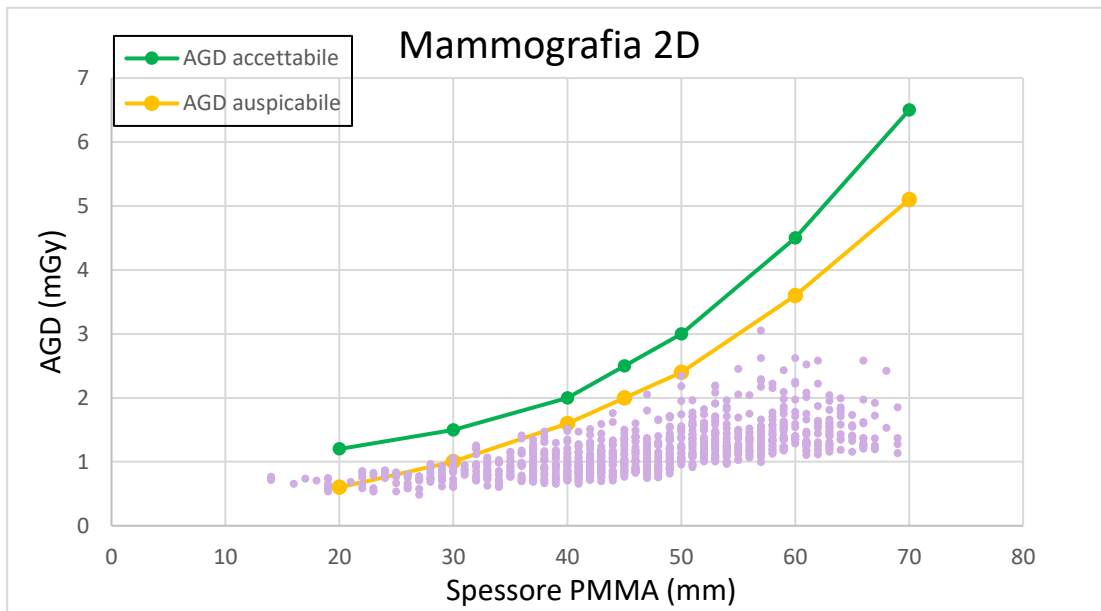


GRAFICO 5.1: AGD in mammografia 2D con combinazione W/Ag.

Nel Grafico 5.2 invece è mostrato l'andamento della dose ghiandolare media calcolata e registrata nell'header DICOM confrontate con i valori di AGD accettabili ed auspicabili suggeriti dalle linee guida EUREF.

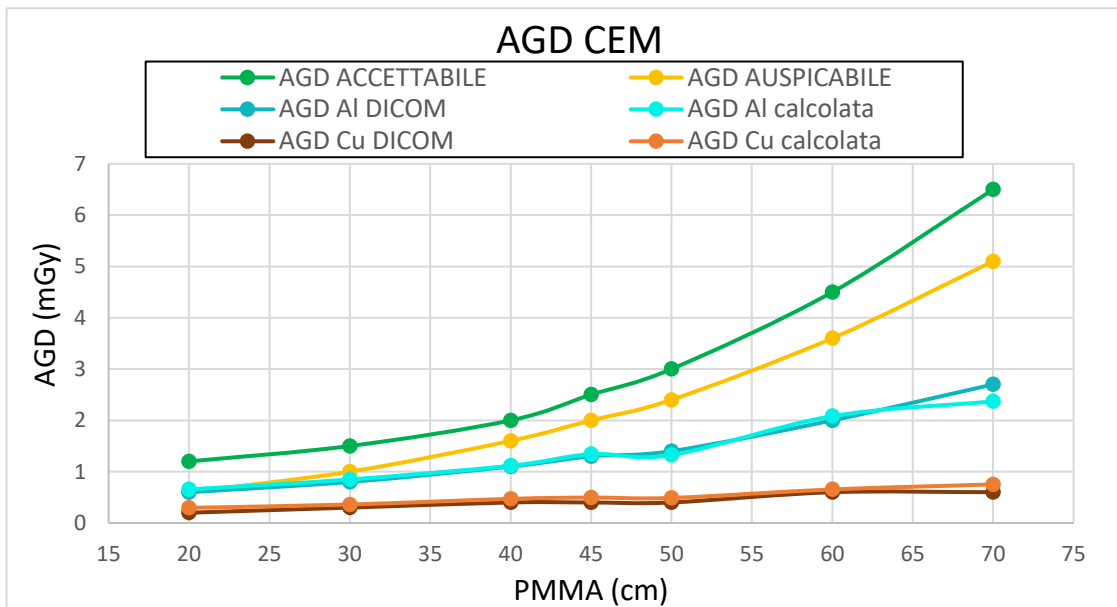


GRAFICO 5.2: Confronto tra AGD calcolata, AGD del mammografo e AGD suggerita dall'EUREF.

Tutte le curve, sia per le esposizioni ad alta dose (W/Al) che per quelle a bassa dose (W/Cu), sono al di sotto dei limiti suggeriti dall'EUREF.

5.2 Protocollo di acquisizione CEM

È stato seguito il protocollo dello studio sperimentale “Carcinoma mammario: CEM e multifocalità” approvato dal comitato etico nel Maggio 2020 e aggiornato al Novembre 2022 dal titolo “Carcinoma mammario: staging locoregionale e diagnosi istologica” presentato in allegato (Allegato 1).

5.2.1 Preparazione del paziente

Prima di tutto viene raccolto il consenso informato all'esame per la somministrazione endovenosa di MdC iodato, nonché l'esposizione a radiazioni ionizzanti, dopo aver controllato gli esami ematochimici della paziente e aver escluso eventuali allergie al mezzo di contrasto o insufficienza renale che limiterebbe l'escrezione del MdC dall'organismo.

Nel caso si tratti di un approfondimento diagnostico, viene visionata l'ultima mammografia della paziente che l'ha portata all'indicazione alla CEM. Successivamente viene preso un accesso venoso periferico per la somministrazione del MdC.

5.2.2 Mezzo di contrasto

Il MdC iodato non ionico viene somministrato endovena dalla vena antecubitale del braccio, con un flusso di 2,5-3 ml/sec, preferibilmente con iniettore automatico a doppia via, seguita da un bolo di soluzione fisiologica.

Viene utilizzato un mezzo di contrasto con concentrazione tra 350 mg/ml e 370 mg/ml (Ioexolo 350 mg/ml, Iobitridolo 350 mg/ml o Iopamidolo 370 mg/ml) per un volume totale di 1,5 ml/kg di peso corporeo della paziente.

5.2.3 Tempi di acquisizione

La finestra di visualizzazione del MdC è di 10-15 minuti, per cui è in questo tempo che devono essere acquisite tutte le immagini mammografiche utili. L'inizio dell'acquisizione avviene dopo circa 2 minuti dalla somministrazione del MdC, procedendo con l'acquisizione di entrambe le proiezioni Cranio-Caudale CC e Medio-Laterale Obliqua MLO su entrambi i seni iniziando dalla mammella sede di malattia. Le proiezioni vengono eseguite prima in fase precoce entro 6 minuti dall'iniezione e laddove necessario, è possibile integrare con delle esposizioni tardive acquisite nelle medesime proiezioni a 10 minuti (Figura 5.8).

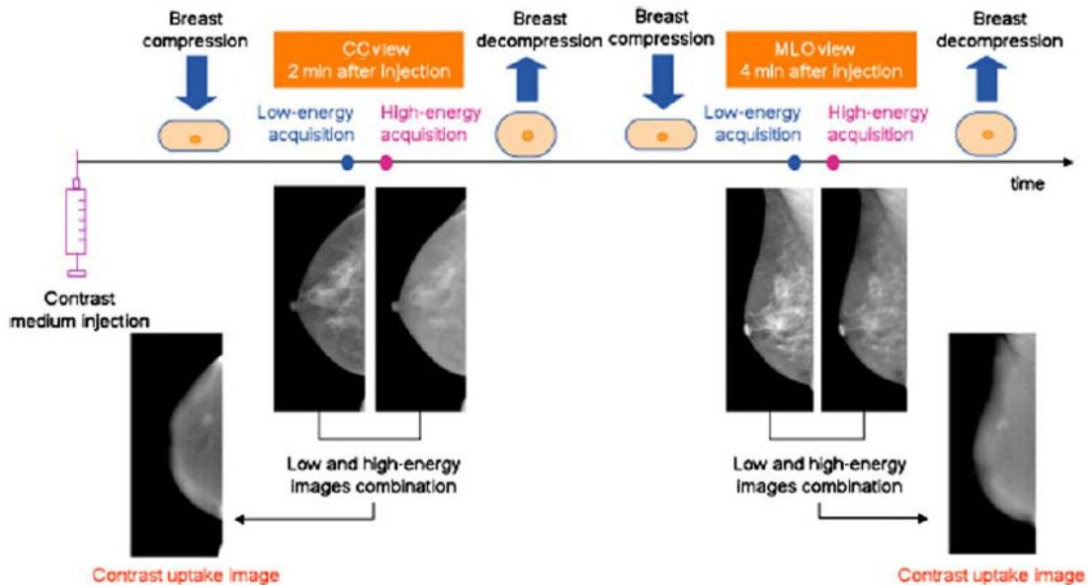


FIGURA 5.8: Esempio di procedura di un esame CEM.

5.2.4 Presentazione immagini diagnostiche

Al termine dell'esecuzione dell'esame, vengono presentate al medico le immagini CEM ricombinate (Figura 5.9 immagine di destra) e le immagini acquisite a bassi kV (Figura 5.9 immagine di sinistra) come riferimento mammografico 2D in modo che vengano confrontate e valutate ai fini della refertazione.

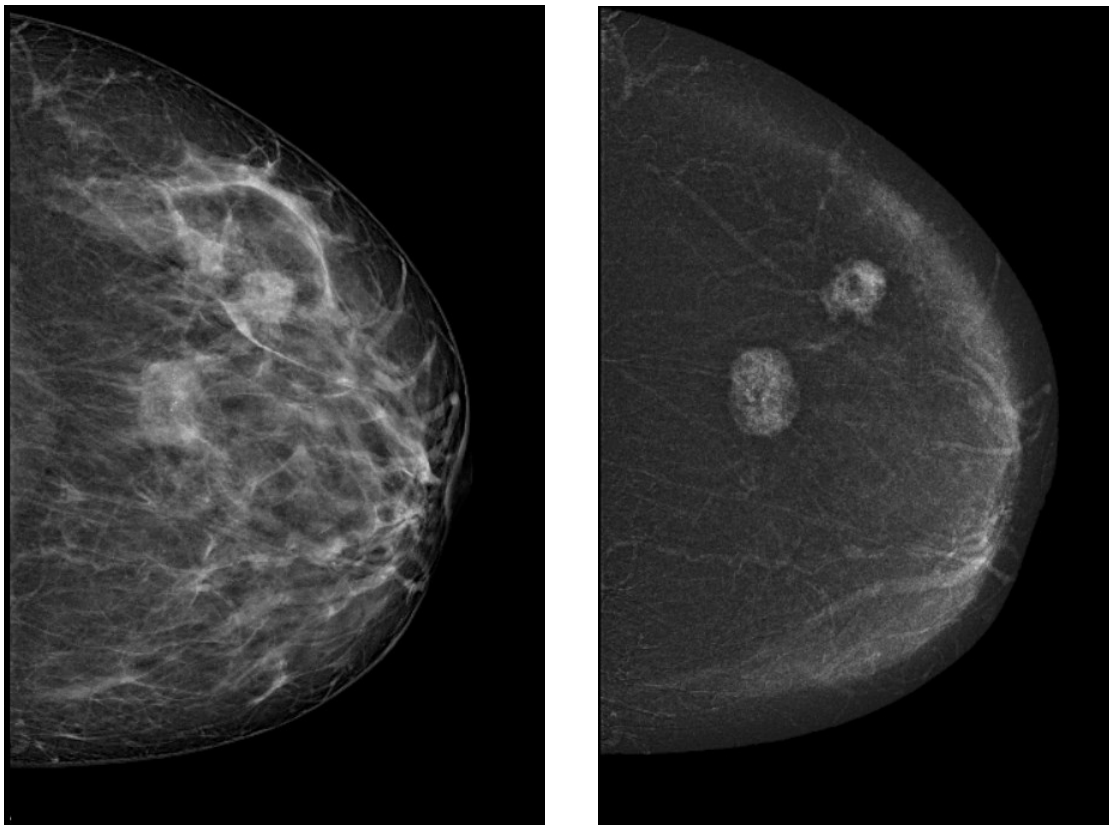


FIGURA 5.9: Immagini diagnostiche CEM.

6. RISULTATI

6.1 Campione di studio

Per questo studio è stato analizzato un gruppo di 97 pazienti appartenenti a diverse fasce d'età come mostrato nella Tabella 6.1.

Gli esami sono stati svolti tra Settembre 2020 e Marzo 2023.

Fascia d'età (anni)	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99
Numero pazienti	5	26	22	23	16	4	1

TABELLA 6.1: Pazienti suddivisi per fasce di età.

Dalla lettura dell'Header DICOM delle diverse immagini acquisite ad alti e bassi kV sono stati estrapolati i valori di spessore e di AGD di entrambe le mammelle e i dati raccolti sono stati messi a confronto nei seguenti grafici.

Nel Grafico 6.1 e 6.2 sono stati rappresentati gli spessori delle mammelle sia nella proiezione CC che MLO dividendoli tra mammella destra (in blu) e mammella sinistra (in rosa).

Si evince che il nostro campione ha uno spessore medio di 47,74 mm per le proiezioni CC e di 54,00 mm per quelle in MLO.

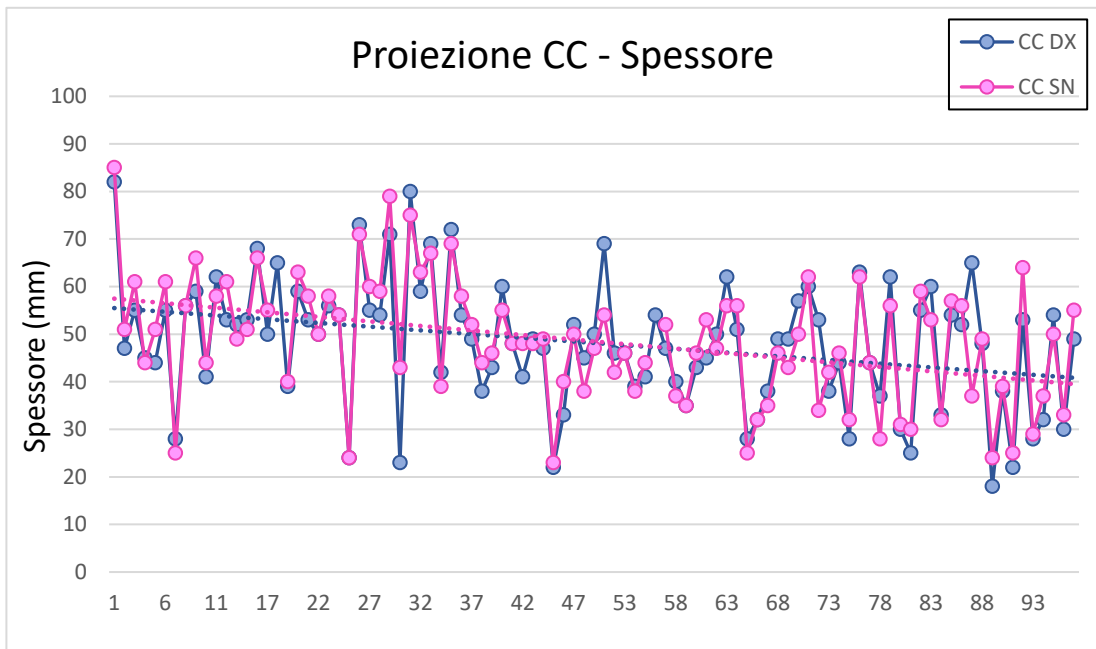


GRAFICO 6.1: Spessore delle mammelle dx e sn nella proiezione CC.

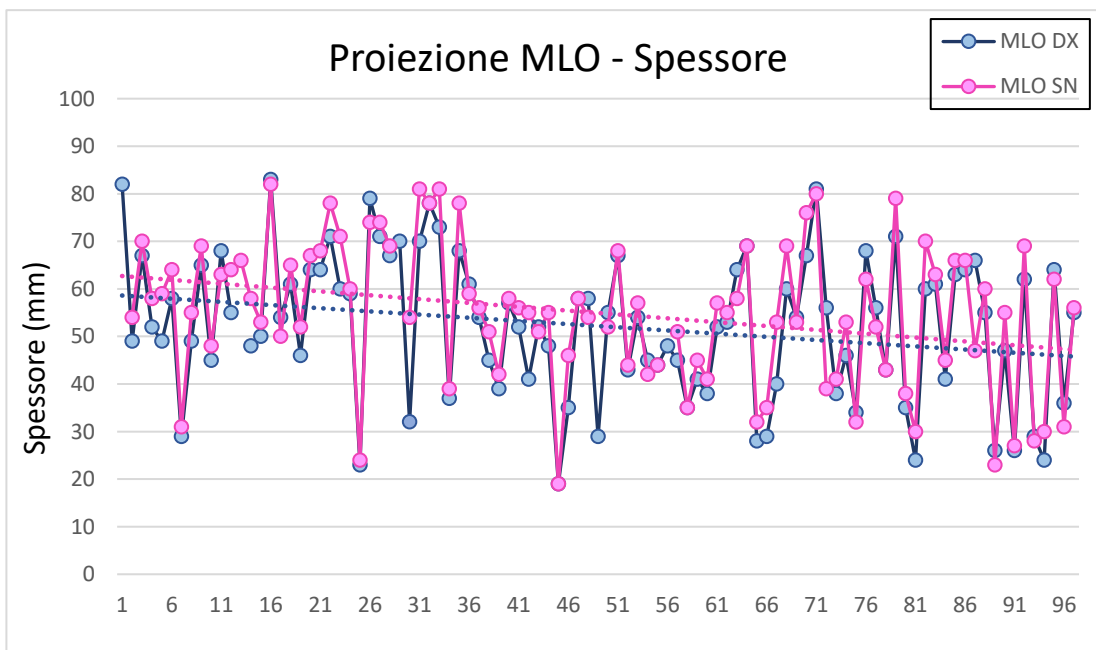


GRAFICO 6.2: Spessore delle mammelle dx e sn nella proiezione MLO.

È stato poi valutato anche lo spessore delle mammelle compresse durante le acquisizioni tardive che tendenzialmente varia ma si dimostra essere molto simile rispetto alle esposizioni iniziali nonostante la difficoltà della paziente a sopportare un'ulteriore compressione. (Grafico 6.3)

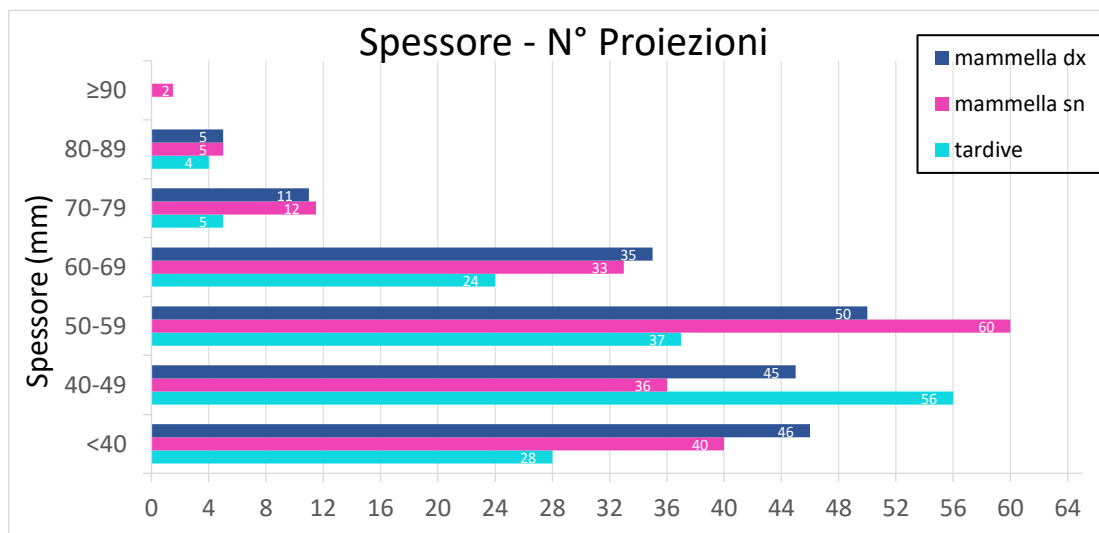


GRAFICO 6.3: Spessore medio delle mammelle nelle acquisizioni iniziali e tardive.

Nella Tabella 6.2 è stato calcolato lo spessore medio per le proiezioni CC e MLO sia precoci, ovvero acquisite entro 6 minuti dalla somministrazione di MdC, che tardive, acquisite dopo 10 minuti.

PROIEZIONE	Spessore medio (mm) acquisizione precoce	Spessore medio (mm) acquisizione tardiva
CC	47,74 ± 13,10	48,24 ± 12,98
MLO	54,0 ± 15,46	53,03 ± 15,76

TABELLA 6.2: Media degli spessori nelle proiezioni di indagine.

Il Grafico 6.4 correla la AGD allo spessore suddiviso in fasce indipendentemente dal lato in esame.

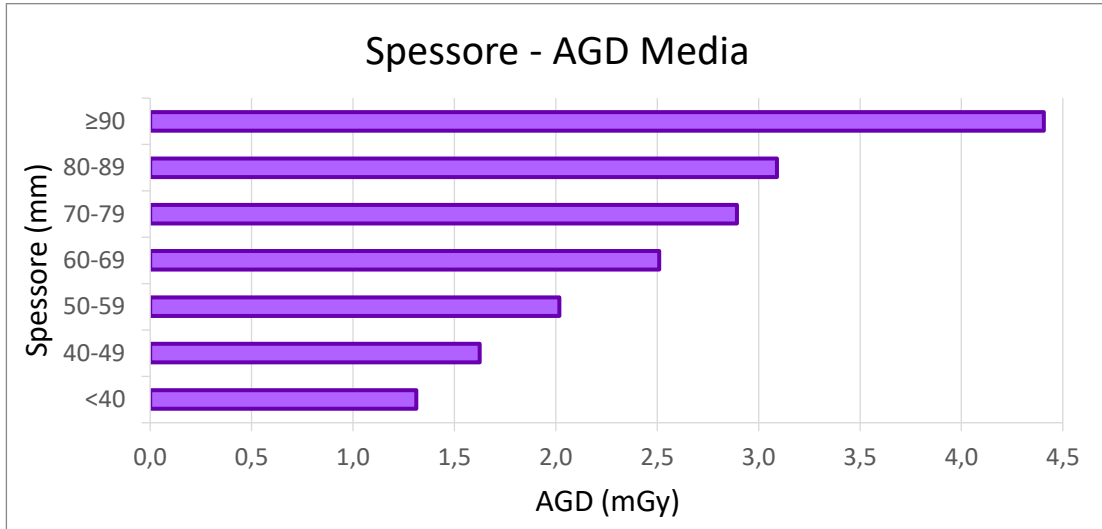


GRAFICO 6.4: Grafico di confronto tra spessore e AGD media.

6.2 Valutazione dosimetrica

Come detto in precedenza il valore di dose registrato nell'Header Dicom risulta essere affidabile e quindi la valutazione della dose assorbita durante l'esame CESM è stata condotta utilizzando l'AGD registrato dal mammografo.

È stata messa in relazione l'AGD rispetto allo spessore della mammella compressa nelle proiezioni CC (Grafico 6.5), MLO (Grafico 6.6) e nelle esposizioni tardive (Grafico 6.7).

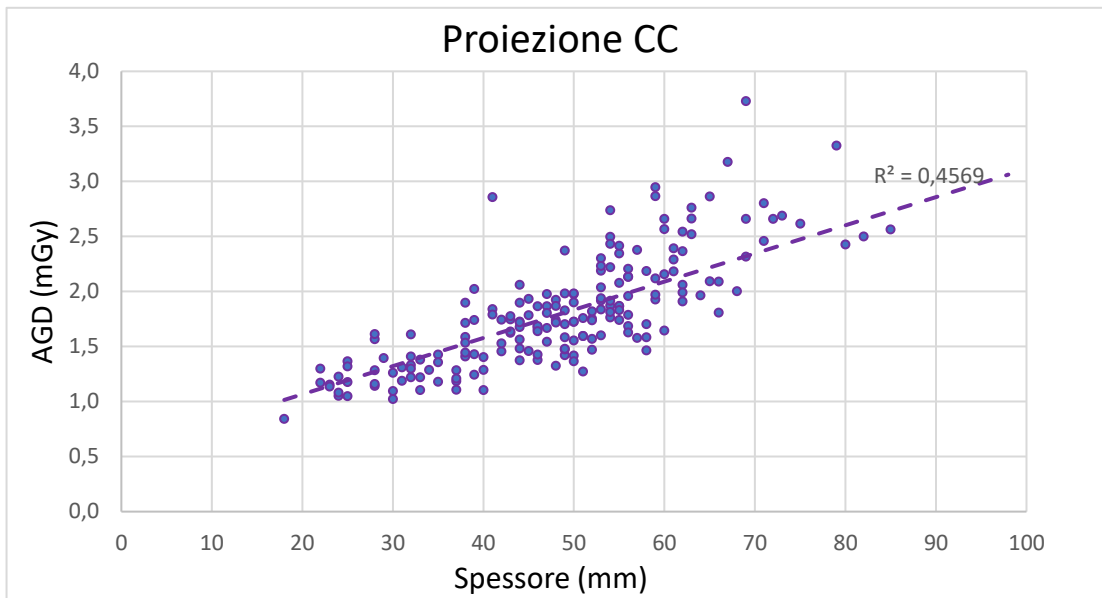


GRAFICO 6.5: Regressione lineare della AGD rispetto allo spessore della mammella nelle proiezioni CC.

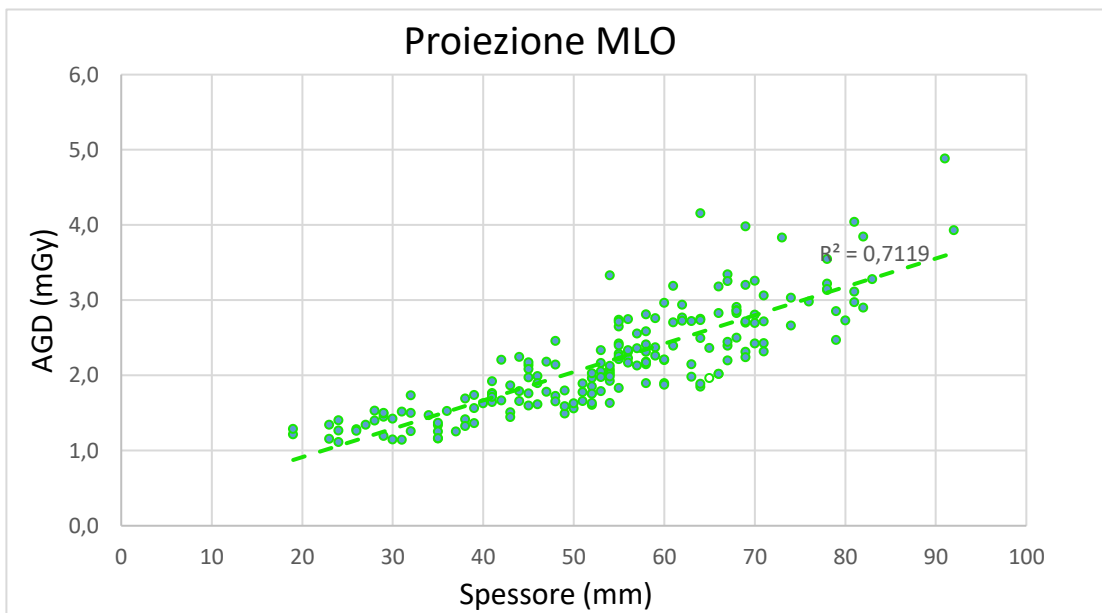


GRAFICO 6.6: Regressione lineare della AGD rispetto allo spessore della mammella nelle proiezioni MLO.

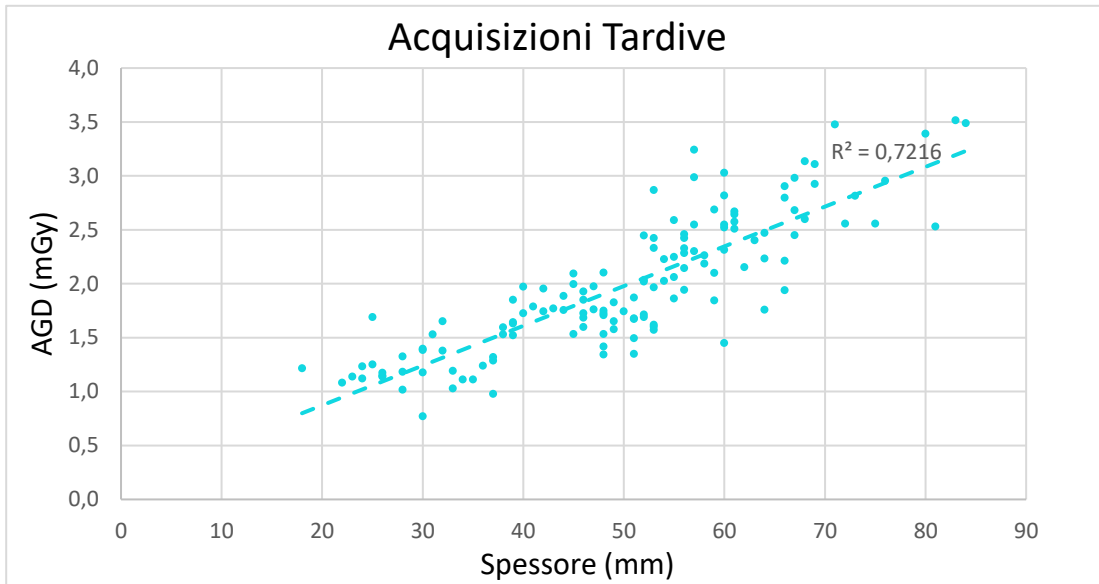


GRAFICO 6.7: Regressione lineare della AGD rispetto allo spessore della mammella nelle proiezioni tardive.

I Grafici 6.8 e 6.9 rappresentano la dose cumulativa per mammella destra (Grafico 6.8) e la mammella sinistra (Grafico 6.9) come somma delle AGD di entrambe le proiezioni CC e MLO.

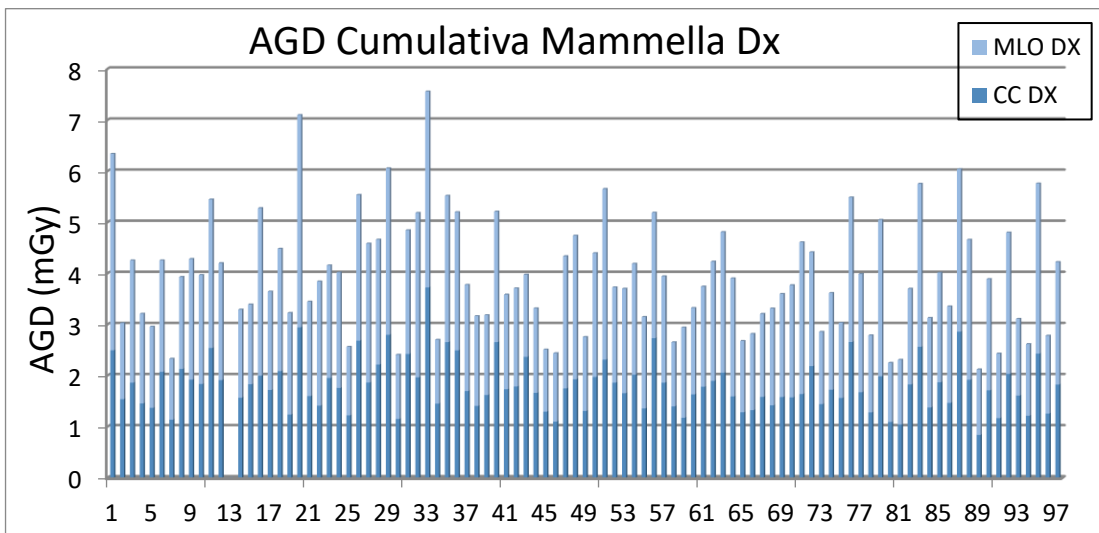


GRAFICO 6.8: AGD cumulativa per la mammella destra.

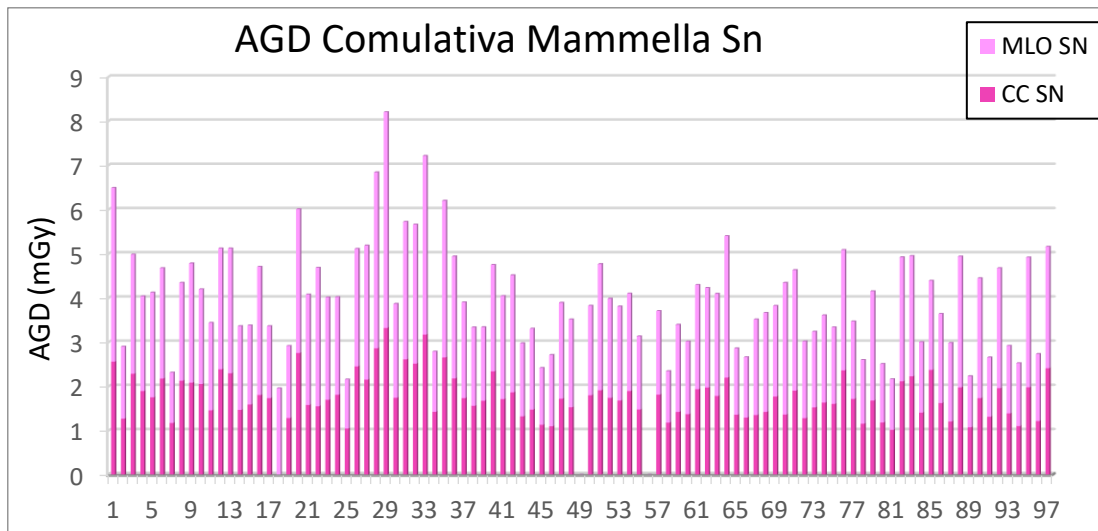


GRAFICO 6.9: AGD cumulativa per la mammella destra.

I Grafici 6.10 e 6.11 mostrano l'andamento dell'AGD per entrambe le mammelle considerando in modo distinto i contributi dosimetrici che derivano dalle acquisizioni ad alta e bassa energia

Nel grafico sono state inseriti anche i valori di dose auspicabile e accettabile suggeriti dall'EUREF.

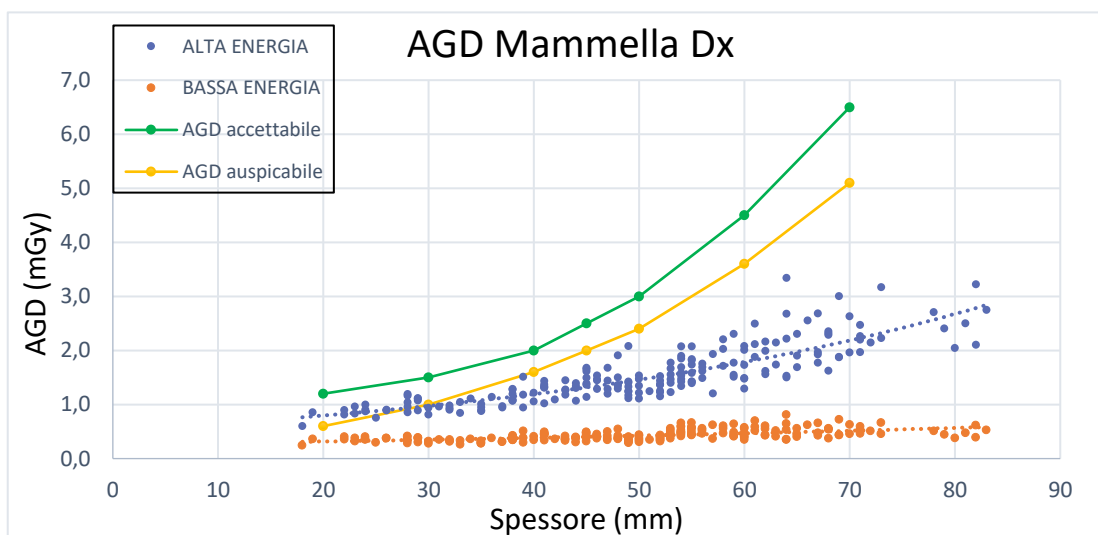


GRAFICO 6.10: AGD per esposizioni ad alta e bassa energia per mammella dx.

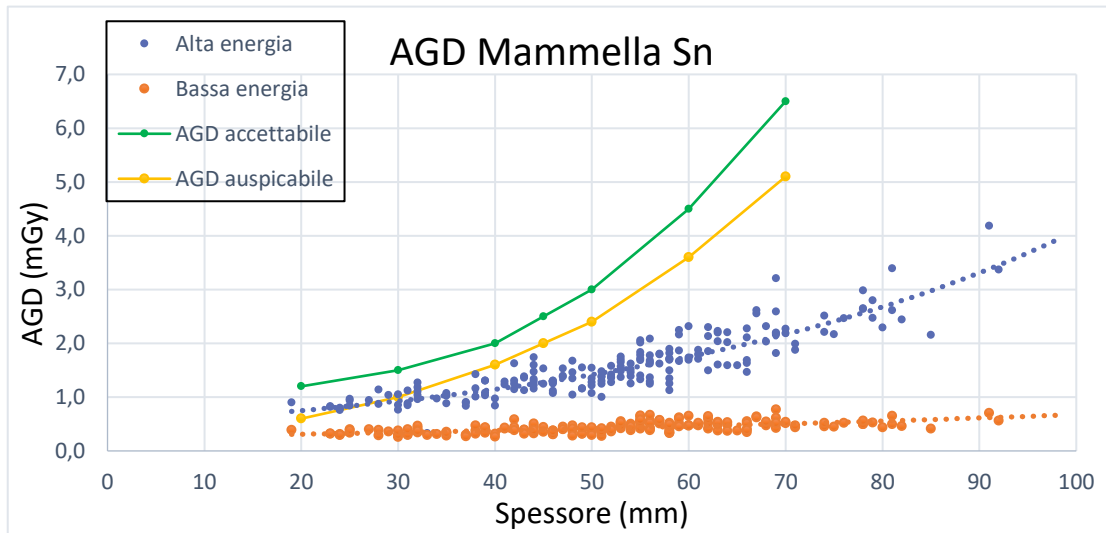


GRAFICO 6.11: AGD per esposizioni ad alta e bassa energia per mammella sn.

Risulta chiaro che i singoli apporti di dose all'organo dovuti distintamente alle due acquisizioni in alta e bassa energia rimangono al di sotto dei valori di AGD suggeriti dall'EUREF, in particolare entro il limite accettabile per gli spessori molto ridotti (< 30 mm) nelle acquisizioni in bassa energia.

Per quanto riguarda l'AGD totale dell'esame CEM si nota come questa sia sempre entro il limite accettabile suggerito dall'EUREF e che per gli spessori ≥ 45 mm si mantenga anche al di sotto dell'AGD auspicabile (Grafici 6.12 e 6.13).

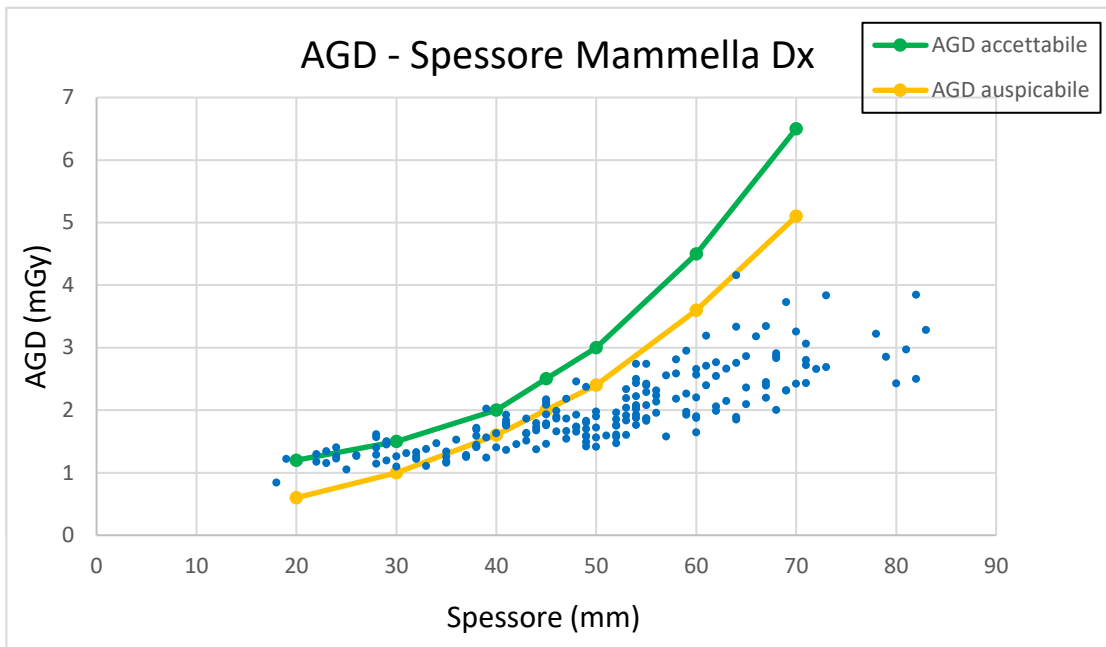


GRAFICO 6.12: AGD per la mammella destra.

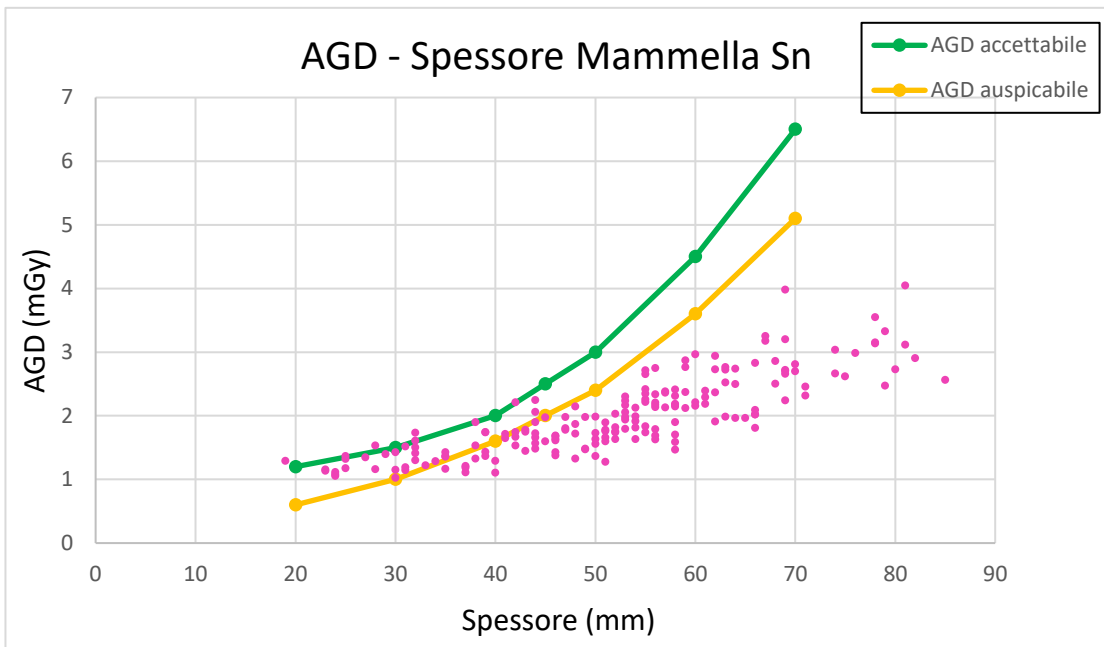


GRAFICO 6.13: AGD per la mammella sinistra.

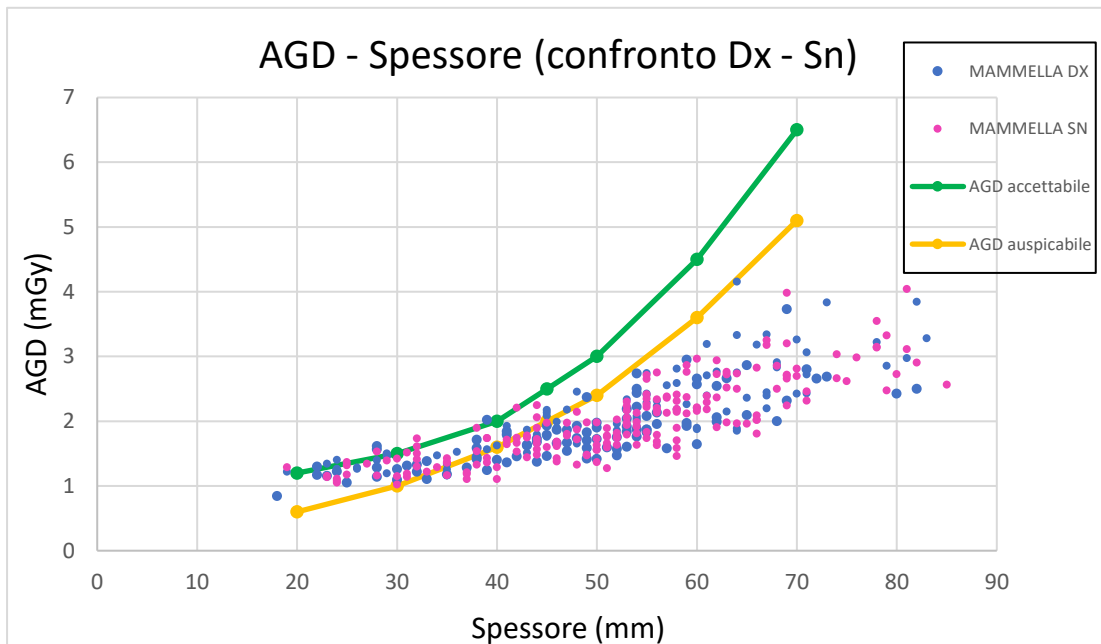


GRAFICO 6.14: AGD complessiva per entrambe le mammelle.

Infine, è stata confrontata la AGD media dell'esame mammografico 2D convenzionale con quella dell'esame CEM in base alle diverse classi di spessore (Grafico 6.15 e Tabella 6.3).

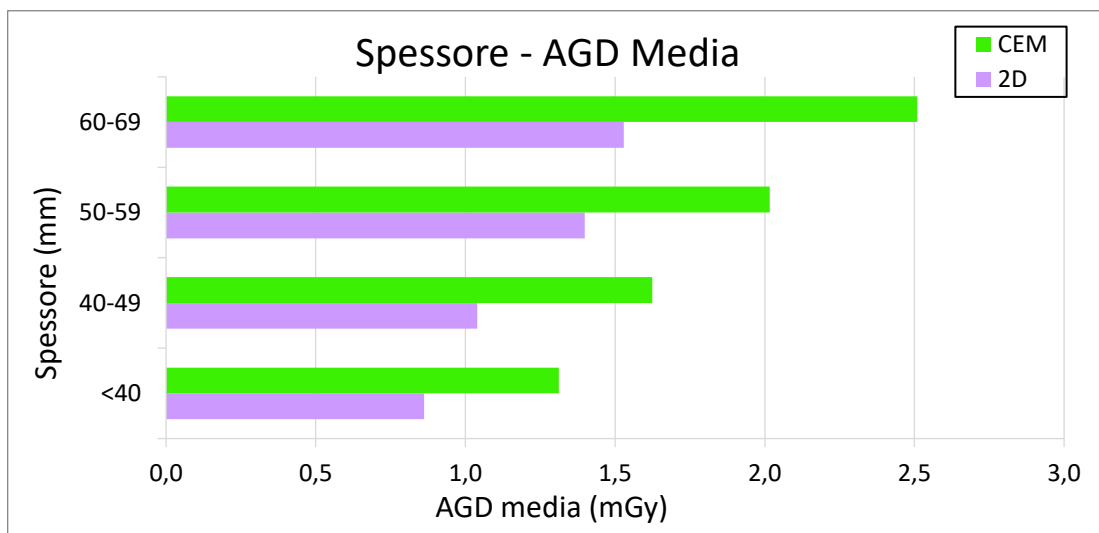


GRAFICO 6.15: Confronto AGD media tra mammografia 2D e mammografia CEM.

SPESSORE Medio (mm)	AGD Media 2D (mGy)	AGD Media CEM (mGy)	Aumento AGD %
< 40	0,862	1,312	52%
40-49	1,039	1,624	56%
50-59	1,399	2,017	44%
60-69	1,529	2,509	64%

TABELLA 6.3: AGD media per mammografia 2D.

6.3 Correlazione con la classificazione BIRADS

Successivamente alla valutazione dosimetrica si è tentato di mettere in relazione il dato dosimetrico con la classificazione BIRADS.

Tutte le pazienti dello studio sono state associate ad uno dei quattro gradi di classificazione BIRADS: A, B, C o D (Figure 6.1, 6.2, 6.3 e 6.4).

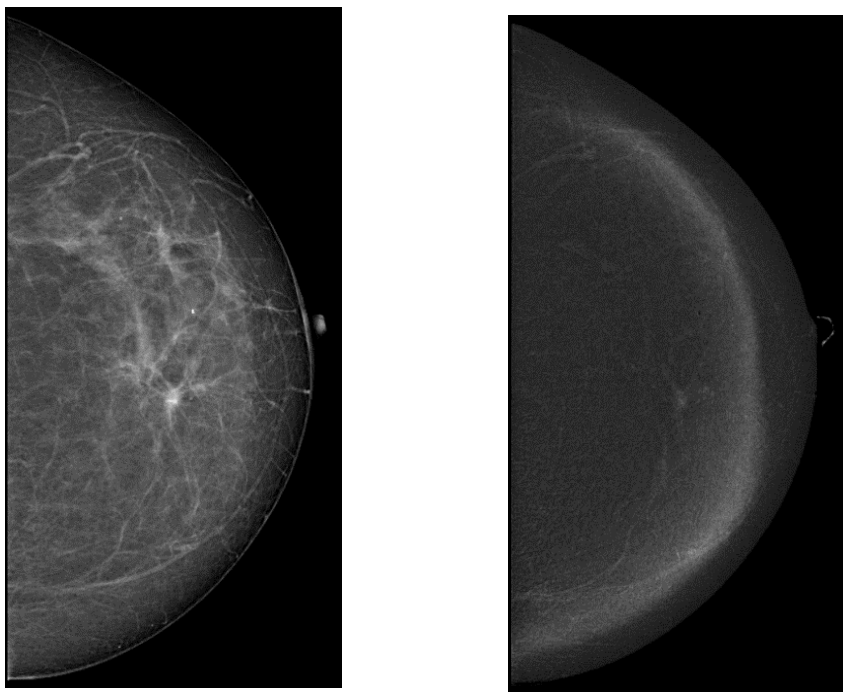


FIGURA 6.1: Classificazione BIRADS A (mammella adiposa).

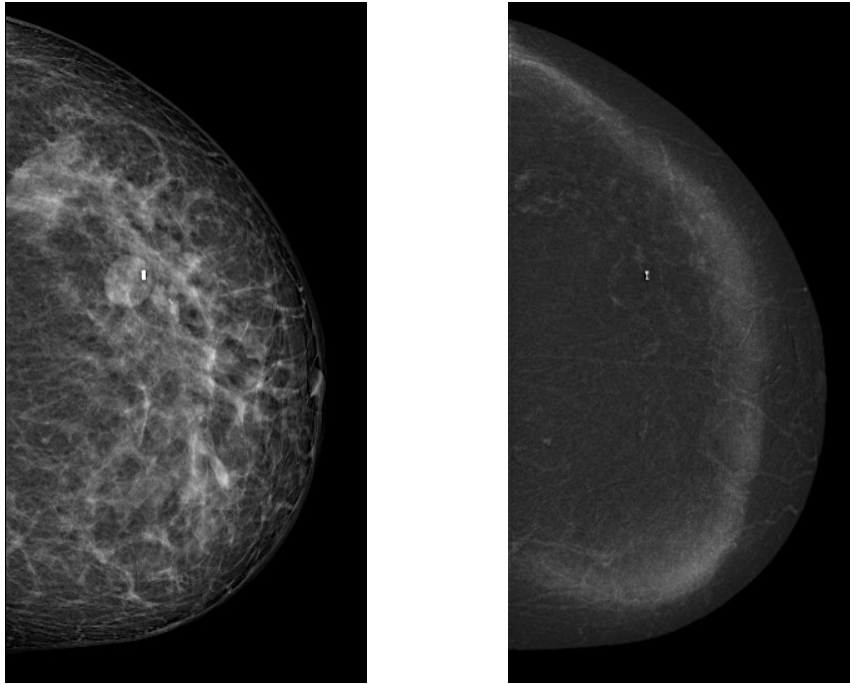


FIGURA 6.2: Classificazione BIRADS B (mammella fibrogliandolare).

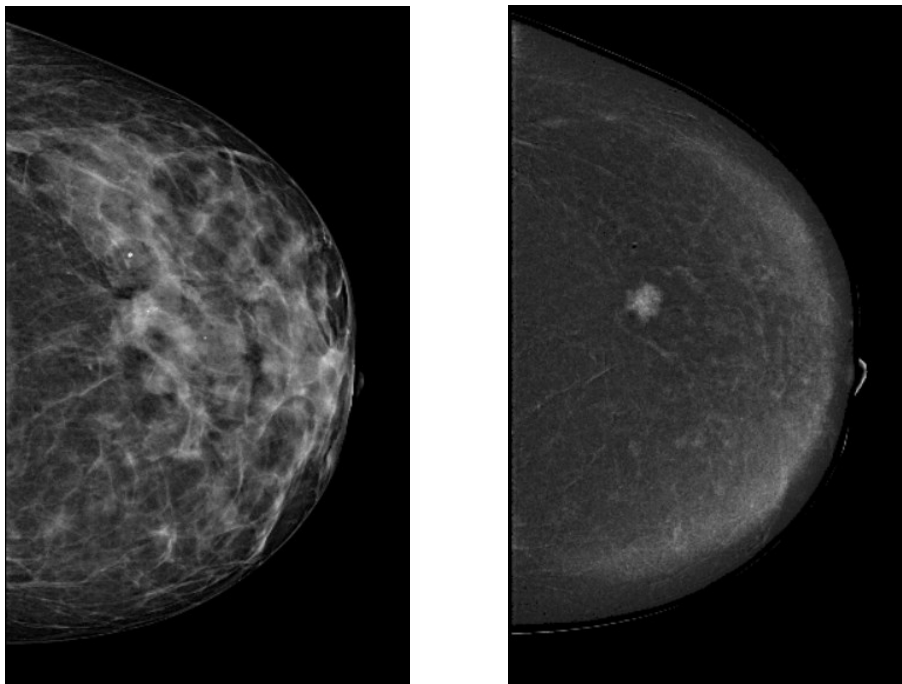


FIGURA 6.3: Classificazione BIRADS C (mammella eterogeneamente densa).

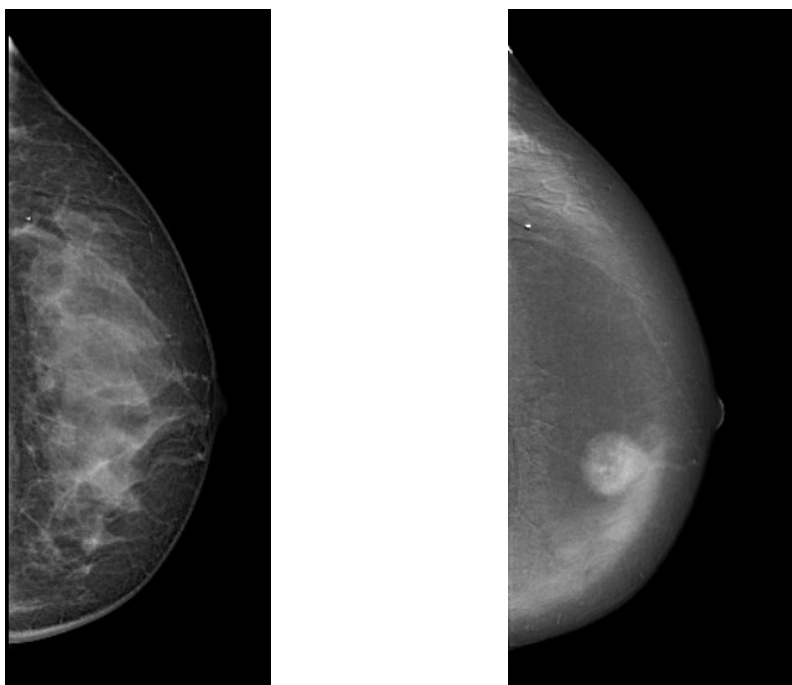


FIGURA 6.4: Classificazione BIRADS D (mammella estremamente densa).

La popolazione dello studio è così composta (Tabella 6.4 e Grafico 6.16).

Fasce di età (anni)	BIRADS			
	A	B	C	D
30-39	0	4	1	0
40-49	4	7	15	0
50-59	3	9	8	2
60-69	4	10	9	0
70-79	1	9	6	0
80-89	2	0	2	0
90-99	0	0	1	0
TOTALE	14	39	42	2

TABELLA 6.4: Popolazione di studio divisa per fasce di età e numero di pazienti con i relativi gradi BIRADS.

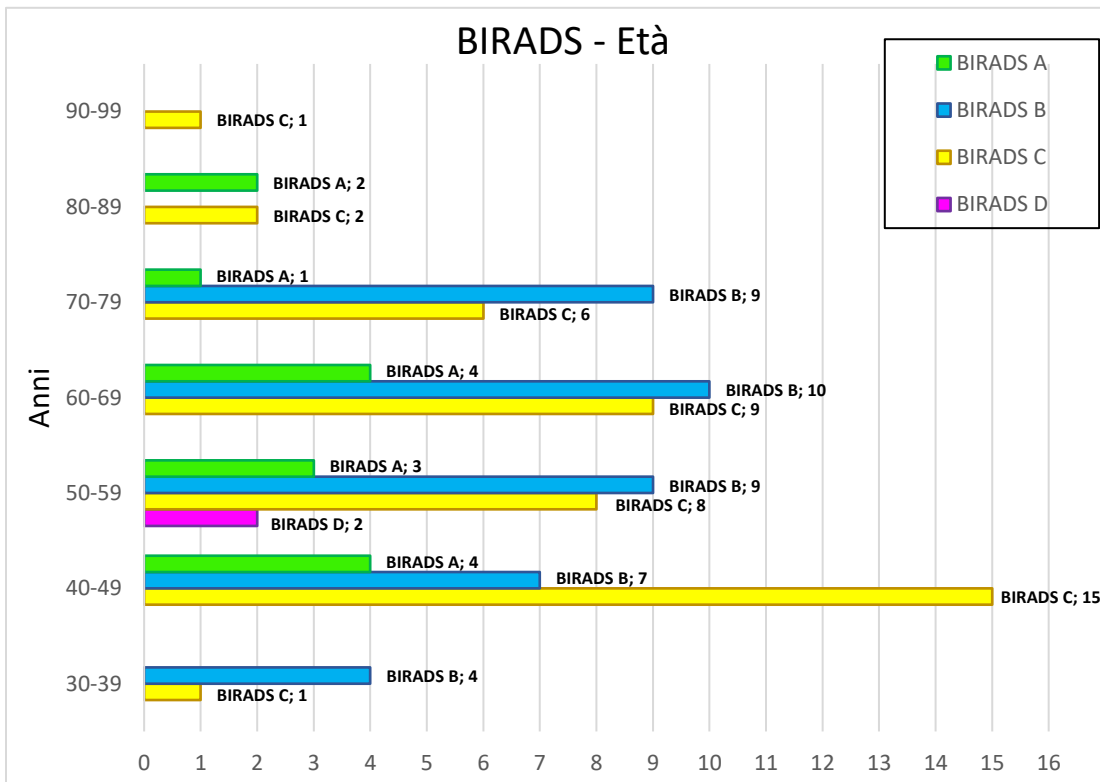


GRAFICO 6.16: Popolazione di studio in base alle fasce d'età e alla classificazione BIRADS.

In Tabella 6.5 sono correlate le classi di spessore, la classificazione BIRADS e le età delle pazienti divise in ≤ 50 anni e > 50 anni.

SPESSORE Medio (mm)	ETÀ (anni)		BIRADS			
	≤ 50	> 50	A	B	C	D
< 40	8	12	1	6	12	1
40-49	8	11	1	8	10	0
50-59	10	20	4	14	11	1
60-69	5	15	5	9	6	0
70-79	3	4	2	2	3	0
80-89	1	0	1	0	0	0
TOTALE	35	62	14	39	42	2

TABELLA 6.5: Correlazione tra spessori della mammella, età e BIRADS.

Nei Grafici 6.17 e 6.18 sono state rappresentate entrambe le proiezioni per la mammella sede di sospetta malattia in modo da mettere in relazione la classificazione BIRADS con l'AGD.

Mentre nei Grafici 6.19 e 6.20 sono prese in considerazione entrambe le mammelle.

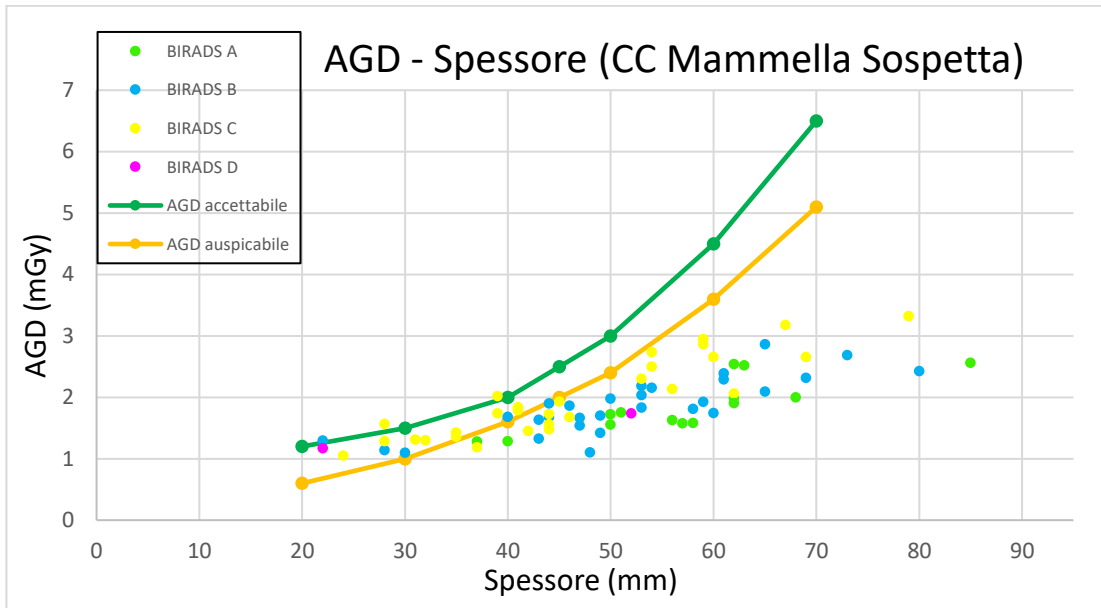


GRAFICO 6.17: Correlazione BIRADS con AGD nella proiezione CC della mammella sospetta.

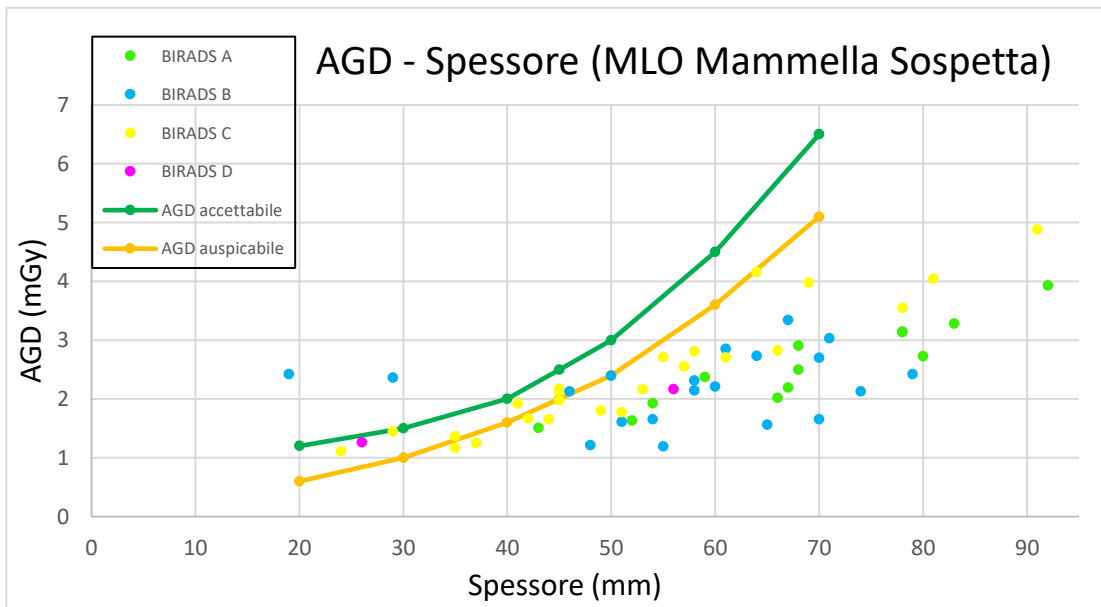


GRAFICO 6.18: Correlazione BIRADS con AGD nella proiezione MLO della mammella sospetta.

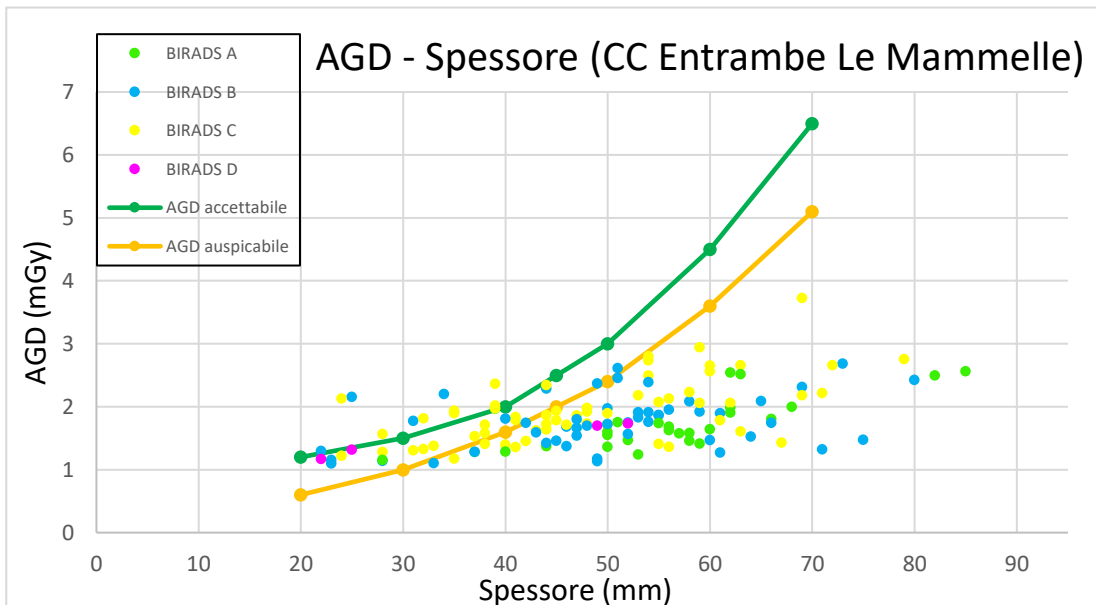


GRAFICO 6.19: Correlazione BIRADS con AGD nella proiezione CC per entrambe le mammelle.

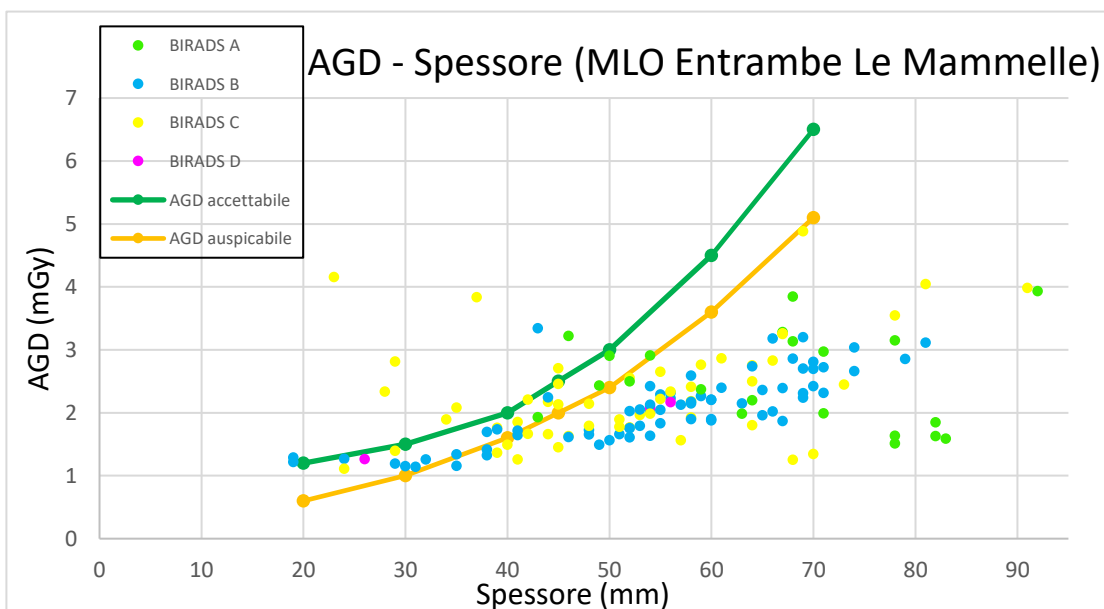


GRAFICO 6.20: Correlazione BIRADS con AGD nella proiezione MLO per entrambe le mammelle.

Nelle Tabelle 6.6 e 6.7 è stata calcolata l'AGD media in base alle diverse classi BIRADS andando a suddividere i risultati per fasce di spessore.

SPESSORE Medio (mm)	AGD Media (mGy)			
	A	B	C	D
< 40	1,227	1,147	1,417	1,244
40-49	1,330	1,631	1,732	1,701
50-59	1,609	1,883	2,287	1,737
60-69	2,058	2,269	2,681	
70-79		2,586	2,928	
80-89	2,530	2,425		
AGD Media per classe BIRADS (mGy)	1,751	1,990	2,209	1,561

TABELLA 6.6: AGD media per classi di spessore in proiezione CC.

SPESSORE Medio (mm)	AGD Media (mGy)			
	A	B	C	D
< 40		1,307	1,417	1,303
40-49	1,513	1,747	1,924	
50-59	1,889	2,057	2,296	2,123
60-69	2,190	2,475	3,011	
70-79	2,995	2,688	3,545	
80-89	3,144	3,111	4,041	
AGD Media per classe BIRADS (mGy)	2,346	2,231	2,706	1,727

TABELLA 6.7: AGD media per classi di spessore in proiezione MLO.

Come per la mammografia 2D la AGD aumenta all'aumentare dello spessore della mammella compressa.

Per gli spessori medi la dose aumenta progressivamente all'aumentare della densità del seno (classi BIRADS A, B, C) salvo diminuire poi per le mammelle estremamente dense (BIRADS D).

Quest'ultimo risultato ricalca in parte la letteratura (Fallenberg, E. M. et al. (2014)) ma i dati dello studio non sono in numero sufficiente a confermare ulteriormente questa affermazione, a causa dell'eterogeneità della distribuzione per classi BIRADS e del ridotto numero di pazienti classificate come BIRADS D, come dimostra la Tabella 6.5.

7. DISCUSSIONE DEI RISULTATI

L'eterogeneità del nostro campione di studio ci permette di affermare che c'è una blanda correlazione tra lo spessore medio della mammella compressa e la dose nelle proiezioni dell'esame CEM.

Più in dettaglio per le proiezioni CC otteniamo un $R^2 = 0.45$, per quelle MLO $R^2 = 0.71$ e per le esposizioni tardive $R^2 = 0.72$.

Dallo studio della relazione tra la Dose Ghiandolare Media (AGD) e lo spessore della mammella compressa per le due proiezioni di indagine si nota che l'AGD nelle viste CC risulta essere mediamente pari a 1,73 mGy, minore rispetto a quella delle proiezioni alle MLO dove è di 2,09 mGy.

I nostri risultati mostrano un aumento della dose radiante alla mammella per l'intero esame CEM del 52% per la classe di spessore < 40 mm, del 56% per la classe di spessore tra 40 e 49 mm, del 44% per la classe di spessore tra 50 e 59 mm e del 64% per la classe di spessore tra 60 e 69 mm.

Tali aumenti si dimostrano in linea con quanto riportato in letteratura (Jeukens, C. R. et al. (2014) e Calabrese, M. et al. (2022)), cioè tra il 20% e l'80%, attestandosi comunque al di sotto della soglia indicata dalle linee guida europee EUREF.

Resta il fatto che l'aumento di dose dell'indagine CEM è giustificato dalla completezza dell'esame.

La CEM, infatti, permette di ottenere al fianco delle immagini ricombinate, finalizzate alla detezione delle lesioni mediante mezzo di contrasto e ottenute come sottrazione dell'immagine ad alti kV da quella a bassi kV, anche delle immagini mammografiche equivalenti a quelle diagnostiche tradizionali, ossia quelle acquisite a bassi kV.

In relazione alla densità della mammella i nostri risultati hanno dimostrato una diminuzione della AGD per seni estremamente densi (BIRADS D) mentre

per le altre classi di densità l'AGD tende ad aumentare progressivamente con l'aumentare della densità della mammella indagata.

Allargando il campione di studio sarà possibile valutare se questa riduzione di dose si presenta anche per le mammelle di classe BIRADS C come riportato da letteratura (Fallenberg, E. M. et al. (2014)).

8. CONCLUSIONI

La CEM è una tecnica mammografica che combina l'utilizzo di un mezzo di contrasto iodato con le tecniche di dual energy e di sottrazione dell'immagine e che offre un miglioramento significativo della sensibilità e della specificità nella diagnosi del cancro al seno, in particolare in donne con mammelle dense così come nella RM mammaria con contrasto, che ad oggi rappresenta il gold standard.

Anche se la dose radiante alla paziente in CEM è maggiore di quella di una mammografia tradizionale, i valori rimangono comunque al di sotto delle soglie suggerite dall'EUREF, come ampiamente dimostrato in questo studio ed in letteratura.

Una prospettiva futura è lo sviluppo della tomosintesi mammaria sotto guida contrastografica che, mantenendo inalterata la dose di radiazioni alla mammella, aggiungerà il vantaggio delle informazioni tridimensionali e quello dell'esaltazione contrastografica della lesione (Huang H. et al. (2019)).

Un'ulteriore applicazione della CEM si sta affermando nel campo dell'interventistica senologica.

Dai primi dati presenti in letteratura è stato dimostrato che la CEM permette:

- Una migliore definizione delle lesioni mammarie. Il mezzo di contrasto, infatti, le rende più visibili e distinguibili dal tessuto circostante soprattutto nel caso di lesioni di dimensioni ridotte e nel seno denso. Questo, infatti, è caratterizzato da un alto contenuto di tessuto fibrogliandolare e un basso contenuto di grasso che rende difficile la visualizzazione delle lesioni alla mammografia standard. Inoltre, è stato dimostrato che i diametri ottenuti dalle immagini CEM sono sovrapponibili ai diametri delle lesioni all'istologico definitivo (Lobbes et al. (2023)).

- Il raggiungimento con maggior precisione della lesione mammaria da biopsiare grazie a software dedicati che coadiuvano il radiologo nella scelta del target riducendo il rischio di prelevare un campione di tessuto non rappresentativo.
- La riduzione dei richiami nell'ambito dello screening con l'esecuzione del prelievo bioptico in contemporanea e sulla stessa apparecchiatura mammografica, previa acquisizione del consenso per la somministrazione del mezzo di contrasto.
- di ottenere un campione bioptico adeguato all'analisi istologica in caso di necessità di biopsie multiple. Il contrasto infatti aiuta a mantenere con sicurezza la lesione target in posizione durante la procedura.

In linea con gli attuali sviluppi dell'intelligenza artificiale e della radiomica nella ricerca sull'imaging del seno, i ricercatori hanno iniziato a valutare l'intelligenza artificiale applicata alla CEM.

Alcuni studiosi, utilizzando algoritmi di apprendimento automatico basati sulle caratteristiche morfologiche e strutturali di lesioni mammarie derivate da immagini sia a bassa energia che da quelle ricombinate (Patel et al. (2018)), hanno classificato correttamente, con una accuratezza del 90%, le lesioni mammarie del loro campione di studio.

Applicando la radiomica all'indagine CEM altri ricercatori (Marino et al. (2020)) sono stati in grado di distinguere tra tumori invasivi e non invasivi, positivi o negativi ai recettori ormonali etc. con accuratezza dal 78,4% al 100%.

Gli sviluppi futuri della CESM che sono ancora in fase di ricerca e sviluppo potrebbero rendere questa tecnica ancora più efficace e accessibile, e potrebbero portare a nuove applicazioni cliniche innovative.

ALLEGATO 1. Protocollo dello studio

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO DI RADIOLOGIA

*SOD Radiologia Materno Infantile, Senologica, Cardiologica ed
Ecografica Ambulatoriale*
Dir. Dott. Giulio Argalia

PROTOCOLLO DI STUDIO

STUDIO INTERVENTISTICO NON FARMACOLOGICO

Titolo dello Studio:	<i>Carcinoma mammario: staging locoregionale e diagnosi istologica</i>
Codice dello Studio:	CESM2022
Versione del Protocollo:	1.1
Data:	16/11/2022

Promotore:	<i>Dott. Giulio Argalia</i>
Centro Coordinatore:	<i>S.O.D. Radiologia Materno Infantile, Senologica, Cardiologica ed Ecografica Ambulatoriale</i>
Sperimentatore Principale:	<i>Dott.ssa Paola Ercolani</i>
Altri Sperimentatori del Centro Coordinatore:	<i>Dott.ssa Barbara Franca Simonetti, Dott.ssa Elisabetta Marconi, Dott.ssa Silvia Borgoforte, Dott. Nicola Carboni</i>

Informazioni di Contatto

Nome Contatto Promotore	<i>Dott.ssa Paola Ercolani</i>
--------------------------------	--------------------------------

Sommario

Background e rationale	63
Obiettivi dello studio	65
Obiettivo primario	65
Obiettivi secondari	65
Disegno dello studio	67
Flow Chart	68
Popolazione in studio	68
Criteri di eleggibilità	68
Valutazione del rapporto beneficio/rischio potenziale per la popolazione	69
Progettazione dello studio	69
Timeline dello studio	69
Dimensione del campione	69
Procedura di arruolamento	69
Gestione dei dati	70
Raccolta dei dati	70
Gestione dei dati	70
Conservazione dei dati	71
Deviazioni dal protocollo	71
Piano statistico	71
Gestione della sicurezza	72
Aspetti amministrativi	73
Norme di Buona Pratica Clinica	73
Emendamenti al protocollo o ogni altra modifica alla conduzione dello studio....	73
Comitato etico e consenso informato	73
Considerazioni etiche	73
Acquisizione del consenso informato.....	73
Conflitto di interessi	74
Politiche di pubblicazione.....	74
BIBLIOGRAFIA	75

Background e rationale

La Contrast Enhanced Spectral Mammography (CESM) [1] è una metodica relativamente recente e molto promettente. Il principio fisiopatologico alla base è la neoangiogenesi tumorale. L'esame permette infatti, grazie alla somministrazione endovena di mdc, di evidenziare aree/zone della mammella ipervascolarizzate, sospette quindi per proliferazioni neoplastiche, in maniera analoga a quanto accade nello studio RM con mdc della mammella [2].

La risonanza magnetica mammaria (RM) con mezzo di contrasto è una procedura diagnostica da tempo validata per lo "staging" delle lesioni mammarie, in particolare nella valutazione della morfologia, l'estensione e l'eventuale neoangiogenesi associata ad ogni reperto. Le indicazioni in ambito senologico sono ben codificate e riassumibili in: stadiazione locoregionale del carcinoma mammario (multifocalità/bilateralità), diagnosi differenziale tra recidiva e cicatrice in mammelle operate, alto rischio genetico-familiare, CUP syndrome, trattamento con terapia neoadiuvante, presenza di impianti protesici [3].

La RM può quindi essere usata per valutare l'estensione della malattia e cercare le lesioni satelliti sia nel seno interessato che nel seno controlaterale in tutti quei casi in cui ci sia un sospetto di multifocalità con le tecniche di imaging tradizionale o una non correlazione tra le dimensioni del tumore nelle tecniche di imaging tradizionale[4].

Da alcuni recenti lavori [5–7], sembrerebbe che la CESM abbia alta sensibilità e specificità nell'individuazione delle lesioni primitive mammarie e della loro estensione, paragonabili alla RM con mdc della mammella. La sensibilità della CESM e della RM per la rilevazione del cancro al seno è paragonabile, ciò significa che entrambe le tecniche sono capaci di rilevare foci supplementari del tumore ipsi- e/o controlaterali. Tuttavia, la specificità è a favore della CESM, quindi vi è una probabilità leggermente inferiore di avere risultati falsi positivi, che potrebbero causare inutili biopsie aggiuntive, costi e ritardi diagnostici, o forse anche una più ampia escissione locale durante l'intervento chirurgico[8].

La CESM è caratterizzata dall'acquisizione, dopo somministrazione endovenosa di mdc iodato alla paziente, di una coppia di immagini mammografiche, successivamente processate da un software dedicato, che effettua una "sottrazione" spettrale dei dati acquisiti. Dalla "sottrazione" si ottiene un'immagine finale (definita "combinata"), in cui sono evidenziate esclusivamente le lesioni o le aree che si impregnano di mdc iodato[9].

Gli esami CESM vengono eseguiti mediante comuni mammografi digitali in commercio, provvisti di opzione dual-energy. L'esame necessita delle usuali diagnostiche mammografiche e viene eseguito da personale TSRM. L'indagine nella sua totalità richiede circa 10-15 minuti, è ben tollerato[10], ha basso costo e non è influenzabile dal ciclo mestruale o da terapie ormonali in essere, contrariamente alla RMN che richiede tempi lunghi, scarsa accettazione da parte della paziente, costi elevati e dipendenza dal ciclo mestruale e terapie ormonali.

Da un recente studio condotto da Bicchierai G. et al che ha valutato l'impatto della CESM nello staging preoperatorio in 326 pazienti con tumore della mammella, la lesione target è stata identificata nel 98,8% dei casi, ha condotto ad esami di imaging aggiuntivi in 23,6% dei casi (77/326) ed a biopsie aggiuntive nel 17,5% (57/326), la CESM ha cambiato il tipo di intervento in 18,4% (60/326). Nello staging preoperatorio la CESM ha sensibilità, specificità, valore predittivo positivo, valore predittivo negativo ed accuratezza diagnostica rispettivamente del 93%, 98%, 90%, 98% e 97% [11].

In una recente revisione pubblicata su Radiology nel 2021 da Jochelson MS et al che ha valutato il management chirurgico basato su reperti CESM, nel 98% dei casi è stata riconosciuta la lesione indice in un campione di 128 donne con un tumore della mammella, il 12% ha richiesto indagine bioptica aggiuntiva sulla base dei reperti CESM di cui il 67% era cancro. La CESM ha modificato l'approccio chirurgico nel 20% dei pazienti, conducendo nel 4% a mastectomia [12].

Rispetto alla RM la CESM ha diversi vantaggi tra cui: un miglior gradimento della paziente, costi inferiori, tempo d'esame inferiore, possibilità di effettuare confronto diretto con immagini mammografiche, possibilità di effettuare un prelievo stereotassico mammo o tomoguidato e meno controindicazioni.

Esistono di contro limitazioni alla CESM rappresentate da: stato di gravidanza possibile o accertata, allattamento, anamnesi positiva per allergia al m.d.c. iodato, alterazioni epato/renali, protesi mammarie (causa gli elevati valori di KeV erogati dal mammografo con resa diagnostica insufficiente), donne ad alto rischio genetico eredo-familiare, per le quali la RM rimane l'esame di elezione, laddove previsto dall'iter diagnostico.

Obiettivi dello studio

L'esame CESM utilizzando il mezzo di contrasto permette di valutare la presenza di vascolarizzazione anomala correlata alla neoangiogenesi del carcinoma mammario. L'esame consente pertanto l'identificazione di aree di neoangiogenesi associate a neoplasie maligne; trattasi di vasi capillari ad elevata densità e con elevata permeabilità che determinano un afflusso di sangue, e di conseguenza di mezzo di contrasto, più rapida e di maggiore entità nelle aree patologiche rispetto a quanto avviene nel tessuto normale e in caso di lesioni benigne.

Obiettivo primario

Valutare l'efficacia in termini di specificità, sensibilità, valore predittivo positivo, valore predittivo negativo ed accuratezza diagnostica della CESM nelle donne con diagnosi di carcinoma mammario, con lo scopo di rilevare le lesioni satelliti omo o controlaterali non individuabili agli esami tradizionali eco-mammografici, in considerazione della maggiore sensibilità, accuratezza, valore predittivo positivo e valore predittivo negativo rispetto alla risonanza magnetica, eseguendo ove necessario ulteriori prelievi microistologici. Tali valori saranno calcolati avendo come Gold Standard di riferimento il prelievo microistologico.

La sensibilità e la specificità attese saranno rispettivamente del 93% e del 98%. Acquisendo un intervallo di confidenza del 95%, l'errore massimo e la precisione della stima relativi alla sensibilità saranno rispettivamente di $\pm 9\%$ e 0,00212; mentre l'errore massimo e la precisione della stima relativi alla specificità saranno rispettivamente di $\pm 1,8\%$ e 0,00088.

Obiettivi secondari

- *Valutare l'impatto nel planning operatorio nella scelta del tipo di intervento chirurgico;*
- *Correlare morfologia e pattern di enhancement con i parametri anatomopatologici;*
- *valutare l'associazione tra il carcinoma della mammella e le diverse tipologie di calcificazioni, in particolare quelle ad alto sospetto di malignità secondo i criteri ACR BI-RADS® (amorfe, fini pleomorfe, eterogenee, fini lineari e ramificate)[3];*

- *valutare se la CESM fornisca elementi per individuare masse o nodularità non evidenti alla mammografia di base associate a microcalcificazioni con sospetto di malignità;*
- *valutare l'esatta estensione dimensionale delle lesioni maligne;*
- *valutare la dose ghiandolare media nella CESM.*

Disegno dello studio

Le pazienti saranno arruolate dopo colloquio con lo specialista Radiologo, al termine degli abituali esami mammografici/ecografici svolti come prevenzione secondaria per il carcinoma della mammella, nel nostro reparto.

Saranno arruolate esclusivamente le donne con reperto sospetto per ca della mammella all'imaging tradizionale eco-mammografico, nel rispetto dei criteri di inclusione ed esclusione elencati nel paragrafo dedicato.

L'esame CESM sarà programmato con un appuntamento a breve distanza (1 settimana circa) concordato con la paziente al momento dell'arruolamento.

Al termine del CESM alle pazienti verrà consegnato il referto dell'esame.

Durante la refertazione dell'esame CESM verranno estrapolati i dati relati al comportamento contrastografico del reperto sospetto e del parenchima mammario di fondo (valutazione qualitativa e quantitativa).

Alle pazienti coinvolte nello studio verrà poi indicata l'esecuzione di un prelievo microistologico della lesione primitiva sospetta e delle sospette multifocalità, come previsto dall'abituale iter diagnostico attuale. Il prelievo microistologico verrà effettuato nel nostro ospedale, mediante guida ecografica o guida stereotassica mammografica o tomosintesi.

Il referto istologico sarà poi inserito nei dati raccolti al fine di ottenere le informazioni necessarie per la correlazione con esame CESM.

Gli esami CESM verranno eseguiti con un mammografo digitale full-field provvisto di opzione Dual-Energy, già disponibile nel nostro reparto (IMS Giotto Class 30000). Tale mammografo permette di acquisire, in rapida successione, una coppia di immagini mammografiche, una low-energy (fascio di raggi X con spettro 25-29 KeV; immagine mammografica standard) e high-energy (fascio di raggi X con spettro 45-49 KeV, superiore al K-edge dello Iodio che è di 33 KeV). Il fascio di raggi X high-energy viene ottenuto grazie ad una tensione impostata più elevata per la generazione dello stesso (da 25-29 KV a 45-49 KV) e con utilizzo di filtri aggiuntivi (rame+alluminio) che determinano una forte filtrazione.

Successivamente un software dedicato effettua una "sottrazione" spettrale dei dati acquisiti attraverso cui si ottiene un'immagine finale (definita "combinata") in cui sono evidenziati esclusivamente le lesioni o le aree che si impegnano di mdc iodato.

L'esame viene effettuato dopo somministrazione di mdc iodato non Ionico alla paziente. Il mezzo di contrasto è iniettato per via endovenosa (vena antecubitale del braccio) a paziente seduta e con mammella non compressa per favorire la diffusione del mezzo di contrasto nella stessa, mediante ago di 18-20 G, in dose di 1,5 ml/kg di peso corporeo, con iniezione in bolo, utilizzando un iniettore automatico a doppia via (per iniezione di MDC e successivamente di soluzione fisiologica), alla velocità di 2,5-3 ml/sec.

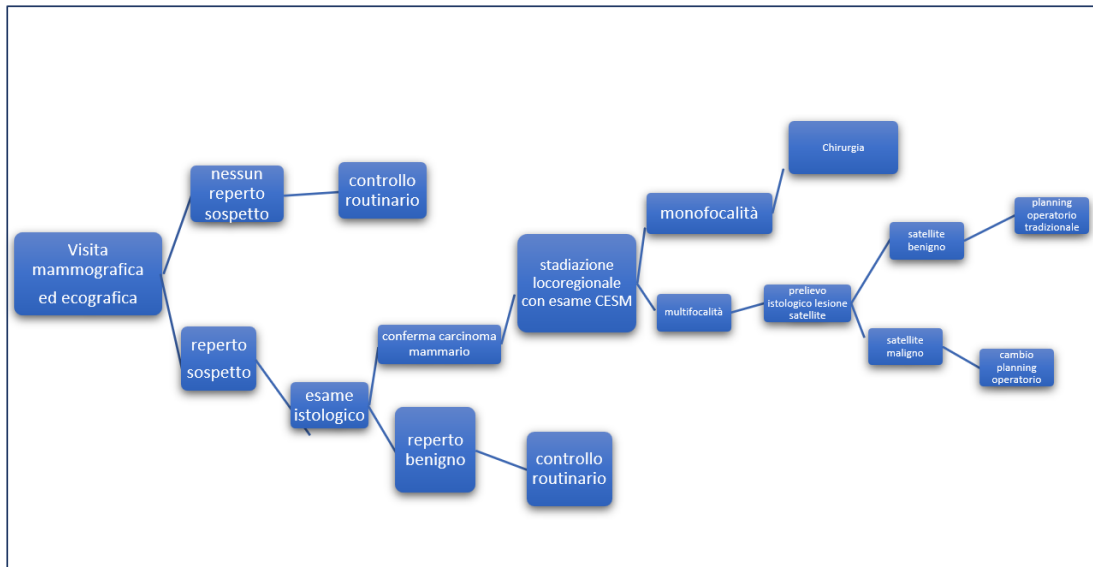
I mezzi di contrasto utilizzati sono a base di Iodio ad una concentrazione di almeno 350 mg/ml: Ioxolo 350 mg/ml (Omnipaque 350®) ([Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.222 del 21-09-2019](#)), Iobitridolo 350 mg/ml (Xenetix 350®) e Iopamidolo 370 mg/ml (Iopamiro370®).

A 2 minuti dall'inizio della somministrazione del mezzo di contrasto, la mammella sana viene compressa nella proiezione cranio caudale, acquisendo una coppia di immagini low ed high-energy. Successivamente si procede con l'acquisizione di immagini in proiezione cranio-caudale (CC) e medio-laterale obliqua (MLO) bilateralmente iniziando dalla mammella sede di malattia, in fase precoce entro sei minuti dalla somministrazione di mdc; di seguito si effettuano le medesime proiezioni in fase tardiva a 10 minuti dalla somministrazione.

Il tempo medio di acquisizione dell'intero esame è di 10-15 minuti dall'inizio della somministrazione del mdc.

L'impiego del mezzo di contrasto iodato può causare reazioni allergiche, stravasamento dello stesso e interazioni con altri farmaci in misura analoga al suo utilizzo in altri ambiti (vedi esami TC). L'esame CESM utilizza radiazioni ionizzanti con una dose ghiandola assorbita complessiva solo lievemente superiore (1,2-1,5 volte) rispetto a quella di una mammografia tradizionale, e sicuramente al di sotto del limite di dose stabilito dalla FDA (300 mrad/esposizione)[13].

Flow Chart



Popolazione in studio

Lo studio monocentrico si svolgerà presso la SOD Radiologia Materno Infantile, Senologica, Cardiologica ed Ecografica Ambulatoriale della A.O.U. Ospedali Riuniti di Ancona. Saranno arruolate le pazienti che svolgono regolarmente esami mammografici ed ecografici nel nostro nosocomio, come prevenzione secondaria per il tumore della mammella o per valutazione di una situazione clinica positiva o sospetta.

- Numero soggetti coinvolti: 400
- Sesso (F)
- Età (≥ 35)
- Pazienti ambulatoriali.

Criteri di eleggibilità

Criteri di inclusione

- Reperto sospetto per neoplasia mammaria con imaging convenzionale senologico (mammografia ed ecografia);
- pazienti con sospetto diagnostico clinico o anamnestico di multifocalità all'imaging convenzionale senologico (mammo-ecografico), in particolare nelle forme di carcinoma lobulare della mammella (per alta incidenza di forma multifocale e bilaterale);

- *consenso informato firmato prima dell'inizio della procedura.*

Criteri di esclusione

- *Gravidanza possibile o accertata (escludibile tramite test di gravidanza);*
- *allattamento;*
- *controindicazioni all'uso del mezzo di contrasto iodato per pregressa anamnesi allergica allo stesso[14]*
- *insufficienza renale (creatininemia >1.2 mg/dL e GFR < 40 mL/min)[15];*
- *protesi mammaria;*
- *donne ad alto rischio eredo-familiare.*

Valutazione del rapporto beneficio/rischio potenziale per la popolazione

I benefici clinici per le donne che vorranno partecipare allo studio sono:

- *ulteriori informazioni nei casi di reperti suggestivi per neoplasia mammaria,*
- *stadiazione loco-regionale preoperatoria con metodica meno costosa ed a maggiore tollerabilità per le pazienti.*
- *Eventuale cambio di planning preoperatorio.*

Progettazione dello studio

Timeline dello studio

Lo studio avrà una durata complessiva di 36 mesi, dei quali i primi 30 saranno impiegati alla raccolta dati (esecuzione degli esami CESM), i successivi 6 mesi all'elaborazione statistica, considerazioni in merito ed elaborazione del manoscritto da sottoporre alle riviste scientifiche di interesse.

Dimensione del campione

Il numero di casi da includere nella popolazione di studio sarà di 400.

Procedura di arruolamento

Le pazienti saranno arruolate nello studio mediante colloquio con lo specialista Radiologo al termine dell'esame mammografico standard, dopo attenta valutazione dei criteri di inclusione/esclusione.

Gestione dei dati

Raccolta dei dati

Dati anamnestici raccolti dal colloquio con la paziente:

- *Nome;*
- *cognome;*
- *data di nascita;*
- *età;*
- *peso;*
- *familiarità per neoplasia mammaria (madre, sorella, figlia);*
- *pregressi interventi mammari o procedure interventistiche (agoaspirati o prelievi microistologici).*

Dati qualitativi raccolti dalle immagini acquisite durante l'esame CESM:

- *Densità mammaria secondo criteri ACR BI-RADS® [3];*
- *riscontro di masse, distorsioni architettrali, asimmetrie e microcalcificazioni;*
- *dimensione e localizzazione delle lesioni;*
- *reperti aggiuntivi (linfonodi ascellari, retrazioni del capezzolo, ispessimento cutaneo, ecc.);*
- *background parenchymal enhancement (BPE: minimal, mild, moderate or marked);*
- *simmetria del background parenchymal enhancement (BPE);*
- *enhancement contrastografico associato a masse o distorsioni architettrali, relative dimensioni e localizzazione;*
- *enhancement contrastografico non associato ad alcun reperto (focal, linear, segmental, regional, multiple regional, multiple regions, diffuse);*

Dati quantitativi raccolti dalle immagini acquisite durante l'esame CESM:

- *misurazione dell'enhancement contrastografico posizionando una ROI (region of interest) manualmente nel punto di maggior omogeneità di impregnazione contrastografica del reperto sospetto;*
- *misurazione del segnale di fondo posizionando una ROI al di fuori del reperto sospetto nel tessuto ghiandolare limitrofo;*
- *misurazione del segnale di fondo posizionando una ROI al di fuori del reperto sospetto nel tessuto adiposo intramammario.*

Gestione dei dati

Il personale designato dallo Sperimentatore principale dovrà riportare le informazioni richieste dal protocollo sulla Scheda Raccolta Dati (CRF).

I dati della CRF verranno inseriti centralmente da personale designato dallo sperimentatore principale mediante singolo data entry con verifica elettronica dei dati. Gli elementi di testo (es. commenti) verranno verificati manualmente. Gli errori ovi verranno corretti direttamente dal personale di data management.

Il database verrà chiuso una volta dichiarato completo ed accurato. Qualsiasi modifica ai dati successiva alla chiusura potrà unicamente essere effettuata con l'accordo scritto del Promotore.

Conservazione dei dati

Lo Sperimentatore principale è responsabile dell'archiviazione e conservazione dei documenti essenziali dello studio, prima, durante la conduzione e dopo il completamento o l'interruzione dello studio stesso, in accordo a quanto/e per il tempo previsto dalla normativa vigente e dalle GCP.

I dati raccolti sulla CRF saranno in forma rigorosamente anonima ed il soggetto verrà unicamente identificato con un numero e con le iniziali. Lo Sperimentatore principale dovrà conservare i dati originali del paziente ed una copia del consenso informato scritto firmato.

Deviazioni dal protocollo

Ogni paziente ha piena facoltà di interrompere la sua partecipazione allo studio in qualsiasi momento.

Il Promotore si riserva la facoltà di interrompere lo studio nel rispetto del benessere delle pazienti.

Piano statistico

I dati verranno presentati in forma tabellare con metodologia di statistica descrittiva, e riguarderanno i dati ricavati dalle immagini CESM e dal referto anatomopatologico.

Il programma di analisi statistica per questo studio comprenderà anche l'analisi dei dati di efficacia in termini di specificità e sensibilità della metodica CESM.

Inoltre, saranno effettuate analisi statistiche utili alla correlazione con altri studi presenti in letteratura.

Gestione della sicurezza

Lo studio è a carattere interventistico non farmacologico. I pazienti saranno trattati secondo quanto previsto dalla pratica clinica in accordo al giudizio del Medico Sperimentatore ed alle informazioni riportate nella Scheda Tecnica di ogni singolo Prodotto delle terapie concomitanti eventualmente somministrate secondo pratica clinica.

La valutazione della sicurezza consisterà nel monitoraggio e nella registrazione delle Reazione Avverse (ADR) e delle Reazione Avverse Serie, come per qualsiasi altra indagine radiologica che preveda l'impiego del m.d.c., poiché i rischi sono legati alla somministrazione ev di mdc iodato, lo specialista Radiologo che propone l'esame richiede, al momento della programmazione dello stesso, i necessari esami ematochimici per la valutazione della funzionalità renale (creatininemia, azotemia) che abbiano una validità massima di due mesi. Sempre in coerenza con tutti gli esami radiologici che prevedono somministrazione di mezzo di contrasto, lo Sperimentatore dovrà raccogliere in anamnesi informazioni su eventuali precedenti reazioni allergiche a m.d.c. in tal caso le dovrà prescrivere una terapia desensibilizzante da effettuarsi nei tre giorni che precedono l'esame ed il giorno stesso, secondo lo schema allegato, già in uso presso la S.O.D. Radiologia Materno Infantile, Senologica, Cardiologica ed Ecografica Ambulatoriale Ospedali Riuniti di Ancona, per gli esami che prevedono la somministrazione ev di mdc) e su eventuali terapie con farmaci che possono interagire con mdc, in particolare biguanidi (metformina), la cui assunzione andrà sospesa 48 ore prima e dopo l'esecuzione dell'esame.

Per eseguire l'esame, la paziente deve presentarsi digiuno da almeno 6 ore, recando in visione gli esami ematochimici richiesti (creatininemia, azotemia). Prima dell'inizio dell'esame, il medico radiologo responsabile di Sala, informa la paziente sulla modalità di esecuzione e finalità dello stesso nonché sui rischi correlati (dosimetrico; rischi relativi alla somministrazione ev di mdc iodato); raccogliere l'anamnesi patologica e farmacologica per ridurre i rischi connessi la somministrazione di mdc; fa firmare il foglio di consenso informato per effettuare l'esame e il trattamento dei dati personali; si accerta che la paziente abbia sospeso l'assunzione di farmaci che possono interagire con mdc, in particolare biguanidi (metformina), da almeno 48 ore; si accerta che la paziente abbia eseguito il trattamento desensibilizzante nei casi in cui lo stesso sia stato prescritto (l'esame CESM non verrà eseguito qualora la paziente non risultasse premedicata in questi casi comunque, prima di eseguire l'esame viene allertato il Medico Rianimatore/Anestesista di turno).

Nella sala mammografica, l'infermiere controlla che siano sempre presenti i seguenti farmaci e dispositivi al fine della gestione di eventuali reazioni avverse acute non renali al mdc:

- ossigeno
- adrenalina 1:1,000
- antistaminici utilizzabili per via e.v.
- atropina
- Bet-2 agonisti per via inalatoria
- fluidi e.v.- soluzione salina o ringer lattato
- sfigmomanometro
- maschera facciale per ventilazione

Aspetti dosimetrici

L'esame CESM utilizza radiazioni ionizzanti con una dose ghiandolare assorbita complessiva solo lievemente superiore (1,2-1,5 volte) rispetto a quella di una mammografia tradizionale. Nel complesso, la dose ghiandolare media della CESM resta al di sotto del limite di dose di 3 mGy stabilito dalle normative Mammography Quality Standards Act della U.S. Food & Drug Administration. Numerosi articoli in letteratura internazionale, hanno dimostrato che la differenza di dose corrisponde a circa il 20% rispetto ad una mammografia tradizionale, con il vantaggio di ottenere dallo stesso esame una proiezione 2D sovrapponibile a quelle di una mammografia tradizionale [16–18].

Aspetti amministrativi

Norme di Buona Pratica Clinica

Questo studio verrà condotto in accordo ai principi della Good Clinical Practice [19], alla Dichiarazione di Helsinki[20] ed alle normative nazionali in materia di conduzione delle sperimentazioni cliniche. Lo sperimentatore, firmando il protocollo, acconsente ad aderire alle procedure ed alle istruzioni in esso contenute ed a svolgere lo studio secondo GCP, la Dichiarazione di Helsinki e le normative nazionali che disciplinano le sperimentazioni cliniche.

Emendamenti al protocollo o ogni altra modifica alla conduzione dello studio

Qualunque modifica al protocollo sarà apportata sotto forma di emendamento. Non sono permesse modifiche al protocollo durante il periodo di studio.

Comitato etico e consenso informato

Il protocollo di studio, ogni emendamento del protocollo, il consenso informato ed ogni altra informazione per i pazienti dovranno essere approvati dal Comitato Etico. Per quanto concerne gli emendamenti, lo Sperimentatore può subito applicarli previa comunicazione scritta al Comitato Etico, senza aspettare l'approvazione del Comitato Etico, qualora sia in gioco la sicurezza dei pazienti partecipanti allo studio. Inoltre, se lo Sperimentatore ritiene che per ragioni di sicurezza dei pazienti sia necessario apportare immediatamente una modifica al protocollo, deve metterne a conoscenza il Comitato Etico del centro entro 10 giorni lavorativi.

Per partecipare allo studio ogni paziente dovrà fornire il consenso informato firmato (vedi consenso informato allegato).

Considerazioni etiche

I documenti dello studio dovranno essere conservati in luogo sicuro per assicurare il mantenimento della confidenzialità e riservatezza e non potranno essere divulgati ad altri senza autorizzazione scritta da parte del Promotore tranne che nella misura necessaria per ottenere il consenso del paziente alla partecipazione allo studio.

Acquisizione del consenso informato

Dopo esauritivo colloquio informativo dello Sperimentatore alla paziente, riguardante lo studio, verrà consegnata la copia cartacea del modulo informativo (vedi allegato) sulla quale la paziente dovrà apporre il proprio consenso e firma.

Conflitto di interessi

Il promotore e tutti gli sperimentatori dello studio dichiarano di non avere alcun conflitto d'interesse con la materia di studio.

Politiche di pubblicazione

Al termine dello studio (36 mesi) sarà prodotto un manoscritto da proporre a riviste scientifiche di livello nazionale ed internazionale, congressi e corsi in ambito Radiologico.

- *European Radiology*
- *La Radiologia Medica*
- *Ecc.*

BIBLIOGRAFIA

1. James JJ, Tennant SL (2018) Contrast-enhanced spectral mammography (CESM). *Clin Radiol* 73:715–723
2. Rudnicki W, Heinze S, Niemiec J, et al. (2019) Correlation between quantitative assessment of contrast enhancement in contrast-enhanced spectral mammography (CESM) and histopathology—preliminary results. *Eur Radiol* 29:6220–6226. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06232-6>
3. D’Orsi CJ SEMEME et al. (2013) ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. . Reston, VA, American College of Radiology;
4. Medico O, Biganzoli Oncologo Medico L, Calabrese Senologo M, et al. NEOPLASIE DELLA MAMMELLA LINEE GUIDA 2021 2 Coordinatore Stefania Gori
5. Łuczyńska E, Heinze-Paluchowska S, Hendrick E, et al. (2015) Comparison between breast MRI and contrast-enhanced spectral mammography. *Medical Science Monitor* 21:1358–1367. <https://doi.org/10.12659/MSM.893018>
6. Lobbes MBI, Lalji UC, Nelemans PJ, et al. (2015) The quality of tumor size assessment by contrast-enhanced spectral mammography and the benefit of additional breast MRI. *J Cancer* 6:144–150. <https://doi.org/10.7150/jca.10705>
7. Thibault F, Balleyguier C, Tardivon A, Dromain C (2012) Contrast enhanced spectral mammography: Better than MRI? *Eur J Radiol* 81:. [https://doi.org/10.1016/S0720-048X\(12\)70068-2](https://doi.org/10.1016/S0720-048X(12)70068-2)
8. Lobbes MBI, Heuts EM, Moosdorff M, van Nijnatten TJA (2021) Contrast enhanced mammography (CEM) versus magnetic resonance imaging (MRI) for staging of breast cancer: The pro CEM perspective. *Eur J Radiol* 142:. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.109883>
9. Perek S, Kiryati N, Zimmerman-Moreno G, et al. (2019) Classification of contrast-enhanced spectral mammography (CESM) images. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 14:249–257. <https://doi.org/10.1007/s11548-018-1876-6>
10. Hobbs MM, Taylor DB, Buzynski S, Peake RE (2015) Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) and contrast enhanced MRI (CEMRI): Patient preferences and tolerance. *J Med Imaging Radiat Oncol* 59:300–305. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12296>
11. Bicchierai G, Tonelli P, Piacenti A, et al. (2020) Evaluation of contrast-enhanced digital mammography (CEDM) in the preoperative staging of breast cancer: Large-scale single-center experience. *Breast Journal* 26:1276–1283. <https://doi.org/10.1111/tbj.13766>
12. Jochelson MS, Lobbes MBI (2021) Contrast-enhanced Mammography: State of the art. *Radiology* 299:36–48
13. Phillips J, Mihai G, Hassonjee SE, et al. (2018) Comparative Dose of Contrast-Enhanced Spectral Mammography (CESM), digital mammography, and digital breast tomosynthesis. In: *American Journal of Roentgenology*. American Roentgen Ray Society, pp 839–846

14. Dewachter P, Laroche D, Mouton-Faivre C, et al. (2011) Immediate reactions following iodinated contrast media injection: A study of 38 cases. *Eur J Radiol* 77:495–501. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.09.019>
15. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, et al. (2018) Post-contrast acute kidney injury – Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 28:2845–2855. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5246-5>
16. James JR, Pavlicek W, Hanson JA, et al. (2017) Breast radiation dose with CESM compared with 2D FFDM and 3D tomosynthesis mammography. *American Journal of Roentgenology* 208:362–372. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.16743>
17. Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F, et al. (2014) Contrast-enhanced spectral mammography: Does mammography provide additional clinical benefits or can some radiation exposure be avoided? *Breast Cancer Res Treat* 146:371–381. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3023-6>
18. Sardanelli F, Fallenberg EM, Clauser P, et al. (2017) Mammography: an update of the EUSOBI recommendations on information for women. *Insights Imaging* 8:11–18. <https://doi.org/10.1007/s13244-016-0531-4>
19. (1997) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) adopts Consolidated Guideline on Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use. *Int Dig Health Legis* 48:231–4
20. (2013) World Medical Association declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 310:2191–2194

BIBLIOGRAFIA

Jochelson, M. S., & Lobbes, M. B. (2021). Contrast-enhanced mammography: State of the Art. *Radiology*, 299(1), 36-48.

Ministero della Salute – Il tumore della mammella. <https://www.salute.gov.it/portale/tumori/dettaglioContenutiTumori.jsp?id=5538&area=tumori&menu=vuoto>. [Online; accessed 12-09-2023].

Associazione Italiana Oncologia Medica. Linee guida Neoplasie della Mammella. Milano: AIOM; 2021.

Cheung, Y. C., Lin, Y. C., Wan, Y. L., Yeow, K. M., Huang, P. C., Lo, Y. F., Tsai, H. P., Ueng, S. H., & Chang, C. J. (2014). Diagnostic performance of dual-energy contrast-enhanced subtracted mammography in dense breasts compared to mammography alone: interobserver blind-reading analysis. *European radiology*, 24(10), 2394–2403.

Lee C. H., Philips J., Sung J. S., Lewin J. M., Newell M. S.. Contrast Enhanced Mammography (CEM) (A supplement to ACR BI-RADS Mammography 2013). Reston: American College of Radiology; 2022.

Calabrese, M., Montemezzi, S., Scaperrotta, G. P., Iotti, V., Marino, M. A., Di Giulio, G., Moschetta M., Bicchierai, G.. Statement sull'uso della Mammografia con MdC (CEM) in Italia. Milano: Società Italiana Radiologia Medica e Interventistica; 2022.

Tyler N., Young K., Oduko J.M., Mackenzie A.. NHS Breast Screening Programme Equipment Report - Technical Evaluation of IMS Giotto Class digital mammography system in 2D mode. Londra: Public Health England; 2019.

AIRC – Ricerca di base: il punto di partenza, Oncogeni e oncosoppressori, geni da nobel. <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/ricerca-di-base/oncogeni-e-oncosoppressori-geni-da-nobel>. [Online; accessed 24-09-2023].

AIMAC – Glossario: Ki67. <https://www.aimac.it/informazioni-tumori/glossario/ki67>. [Online; accessed 24-09-2023].

Ministero della Salute – Screening per il cancro del seno. <https://www.salute.gov.it/portale/tumori/dettaglioContenutiTumori.jsp?lingua=italiano&id=5542&area=tumori&menu=screening>. [Online; accessed 24-09-2023].

Perry, N., Broeders, M., de Wolf, C., Törnberg, S., Holland, R., & von Karsa, L. (2008). European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 19(4), 614–622.

Moffa G., Galati F., Maroncelli R., Rizzo V., Cicciarelli F., Pasculli M., Pediconi F. (2023). Diagnostic Performance of Contrast-Enhanced Digital Mammography versus Conventional Imaging in Women with Dense Breasts. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 13(15), 2520.

Dance, D. R., Young, K. C., & van Engen, R. E. (2011). Estimation of mean glandular dose for breast tomosynthesis: factors for use with the UK, European and IAEA breast dosimetry protocols. *Physics in medicine and biology*, *56*(2), 453–471.

Dance, D. R., Young, K. C. (2014). Estimation of mean glandular dose for contrast enhanced digital mammography: factors for use with the UK, European and IAEA breast dosimetry protocols. *Physics in medicine and biology*, *59*(9), 2127–2137.

Nori J., Kaur M.. Contrast-Enhanced Digital Mammography (CEDM). Gewerbestrasse (Svizzera): Springer, 2018.

Bicchierai, G., Busoni, S., Tortoli, P., Bettarini, S., Naro, F. D., De Benedetto, D., Savi, E., Bellini, C., Miele, V., & Nori, J. (2022). Single Center Evaluation of Comparative Breast Radiation dose of Contrast Enhanced Digital Mammography (CEDM), Digital Mammography (DM) and Digital Breast Tomosynthesis (DBT). *Academic radiology*, *29*(9), 1342–1349.

Jeukens, C. R., Lalji, U. C., Meijer, E., Bakija, B., Theunissen, R., Wildberger, J. E., & Lobbes, M. B. (2014). Radiation exposure of contrast-enhanced spectral mammography compared with full-field digital mammography. *Investigative radiology*, *49*(10), 659–665.

Fallenberg, E. M., Dromain, C., Diekmann, F., Renz, D. M., Amer, H., Ingold-Heppner, B., Neumann, A. U., Winzer, K. J., Bick, U., Hamm, B., & Engelken, F. (2014). Contrast-enhanced spectral mammography: Does

mammography provide additional clinical benefits or can some radiation exposure be avoided?. *Breast cancer research and treatment*, 146(2), 371–381.

Marino, M. A., Pinker, K., Leithner, D., Sung, J., Avendano, D., Morris, E. A., & Jochelson, M. (2020). Contrast-Enhanced Mammography and Radiomics Analysis for Noninvasive Breast Cancer Characterization: Initial Results. *Molecular imaging and biology*, 22(3), 780–787.

Patel, B. K., Ranjbar, S., Wu, T., Pockaj, B. A., Li, J., Zhang, N., Lobbes, M., Zhang, B., & Mitchell, J. R. (2018). Computer-aided diagnosis of contrast-enhanced spectral mammography: A feasibility study. *European journal of radiology*, 98, 207–213.

James J. (2022). Contrast-enhanced spectral mammography (CESM)-guided breast biopsy as an alternative to MRI-guided biopsy. *The British journal of radiology*, 95(1132), 20211287.

Alcantara, R., Posso, M., Pitarch, M., Arenas, N., Ejarque, B., Iotti, V., & Besutti, G. (2023). Contrast-enhanced mammography-guided biopsy: technical feasibility and first outcomes. *European radiology*, 33(1), 417–428.

Liew, A. L. F., Lim, H. M. Y., Fok, E. C. M., Loke, S. C., Tan, E. Y., Chong, B. K., Lee, Y. S., Chan, P. M. Y., & Chotai, N. (2022). Can Contrast-Enhanced Spectral Mammography (CESM) Reduce Benign Breast Biopsy?. *The breast journal*, 2022, 7087408.

van Nijnatten, T. J., Jochelson, M. S., Pinker, K., Keating, D. M., Sung, J. S., Morrow, M., Smidt, M. L., & Lobbes, M. B. (2019). Differences in degree of lesion enhancement on CEM between ILC and IDC. *BJR open*, *1*(1), 20180046.

Lobbes, M. B. I., Neeter, L. M. F. H., Raat, F., Turk, K., Wildberger, J. E., van Nijnatten, T. J. A., & Nelemans, P. J. (2023). The performance of contrast-enhanced mammography and breast MRI in local preoperative staging of invasive lobular breast cancer. *European journal of radiology*, *164*, 110881.

Huang H, Scaduto DA, Liu C, Yang J, Zhu C, Rinaldi K, Eisenberg J, Liu J, Hoernig M, Wicklein J, Vogt S, Mertelmeier T, Fisher PR, Zhao W. Comparison of contrast-enhanced digital mammography and contrast-enhanced digital breast tomosynthesis for lesion assessment. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2019 Jul;6(3):031407.