



**UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE**  
**Facoltà di Medicina e Chirurgia**

**Corso di Laurea in:**  
**TECNICHE DI RADIOLOGIA MEDICA,**  
**PER IMMAGINI E RADIOTERAPIA**

Tesi di Laurea:

**Valutazione dosimetrica conclusiva  
della Contrast Enhanced  
Mammography (CEM) in relazione  
alla densità mammaria (ACR  
BIRADS) nello staging locoregionale  
del carcinoma mammario**

Candidato:  
Orlovskaja Alicija

Relatore:  
Dott.ssa Consoli Valeria

Correlatore:  
Dott.ssa Tesei Letizia

*Anno Accademico 2023-2024*



## INDICE

|                                                       |    |
|-------------------------------------------------------|----|
| 1. La ghiandola mammaria.....                         | 1  |
| 1.1. Anatomia e fisiologia.....                       | 1  |
| 1.2. Transdifferenziazione.....                       | 2  |
| 1.3. Caratteristiche istologiche.....                 | 3  |
| 2. Il carcinoma mammario.....                         | 5  |
| 2.1. Screening.....                                   | 6  |
| 2.2 Mammografia clinica.....                          | 7  |
| 3. Classificazioni.....                               | 9  |
| 3.1. Classificazione immunofenotipica.....            | 9  |
| 3.2. Classificazione TNM.....                         | 9  |
| 3.3. Classificazione istologica.....                  | 11 |
| 4. BI-RADS.....                                       | 14 |
| 4.1. Composizione della mammella.....                 | 18 |
| 5. Imaging.....                                       | 22 |
| 5.1. Tecniche mammografiche.....                      | 24 |
| 5.2. Aspetti fisici.....                              | 26 |
| 5.3. Artefatti in CESM.....                           | 28 |
| 6. Materiali e metodi.....                            | 36 |
| 6.1. Mammografo e controlli di qualità.....           | 36 |
| 6.2. Protocollo di acquisizione.....                  | 44 |
| 7. Risultati.....                                     | 46 |
| 7.1. Valutazioni dosimetriche.....                    | 48 |
| 7.2. Valutazioni sulla forza di compressione.....     | 54 |
| 7.3. Correlazione con la classificazione BI-RADS..... | 58 |
| 8. Discussione dei risultati.....                     | 63 |
| 9. Conclusioni.....                                   | 65 |
| ALLEGATO 1.....                                       | 67 |
| Bibliografia.....                                     | 80 |



# **1. La ghiandola mammaria**

## **1.1. Anatomia e fisiologia**

La mammella è un organo ghiandolare pari e simmetrico, posto nella regione anteriore del torace ai lati della linea mediana, che fa parte dell'apparato tegumentario. Possiamo dividere la mammella topograficamente in quattro quadranti, mediante due linee tangenziali passanti per il capezzolo: quadrante supero-esterno con la coda di Spence (o prolungamento ascellare), quadrante supero-interno, quadrante infero-esterno e quadrante infero-interno. Può essere definito anche un quinto quadrante, rappresentato dal complesso areola-capezzolo, detto centrale o retroareolare. Per quanto riguarda la composizione, dalla superficie in profondità, troviamo: la cute, il tessuto adiposo sottocutaneo, la fascia anteriore (composta da uno strato di grasso e uno membranoso), il parenchima ghiandolare, il tessuto adiposo retroghiandolare, la fascia posteriore, il piano muscolare (formato dal muscolo grande pettorale, muscolo dentato anteriore e muscolo piccolo pettorale) e infine il piano costale insieme al parenchima polmonare. Nella donna, il corpo della mammella è costituito da 15-20 lobi immersi nel tessuto adiposo; ogni lobo è a sua volta composto da numerosi lobuli contenenti le unità funzionali, gli alveoli. Quest'ultimi sono responsabili della produzione di latte nei periodi di gravidanza e sono invece ipotrofici a riposo.

La forma, il volume e la densità ghiandolare della mammella variano in rapporto al sesso, all'età, al ciclo mestruale o allo stato menopausale e al profilo ormonale della persona. In relazione a quest'ultimo, la ghiandola mammaria subisce cambiamenti morfo-funzionali: nel periodo premestruale essa aumenta di consistenza, a causa di un edema congestizio a livello dello stroma intralobulare, dovuto all'azione degli ormoni estrogeni e progesterone. Se non avviene la fecondazione, si entra nella fase mestruale e la mammella torna alle sue dimensioni originali attraverso la desquamazione delle cellule epiteliali duttulo-alveolari e il riassorbimento dell'edema. In caso contrario, all'arrivo della gravidanza, la mammella raggiunge la

completa maturazione grazie agli stessi ormoni, che stimolano la crescita dei dotti galattofori e la neoformazione di piccoli alveoli, mentre l'ormone prolattina stimola la produzione di latte. La componente ghiandolare ipertrofica andrà successivamente incontro a regressione e atrofia una volta cessato l'allattamento, secondo un processo di *transdifferenziazione*, e la mammella tornerà pressoché alle sue dimensioni originali o diventerà fibro-adiposa. A partire dalla menopausa questo processo si accentuerà ed accelererà, e l'epitelio ghiandolare insieme al tessuto connettivo verranno progressivamente sostituiti da tessuto adiposo.

Nell'uomo la presenza di ormoni androgeni, come il testosterone, impedisce l'eccessiva crescita della ghiandola mammaria. Essa, infatti, è paragonabile a quella della donna prima della pubertà: l'areola e il capezzolo presentano le stesse caratteristiche a livello cutaneo, ma il corpo ghiandolare è atrofico, con prevalenza di tessuto connettivo stromale sul parenchima epiteliale. I dotti galattofori sono sottili e poco ramificati, e spesso terminano sull'apice del capezzolo con minuscoli ingrossamenti privi di lume.

## **1.2. Transdifferenziazione**

La transdifferenziazione è una trasformazione di una cellula differenziata in una cellula di diverso tipo, appartenente anche ad un foglietto embrionale diverso. Le cellule mature hanno una plasticità limitata rispetto alle cellule staminali; perciò, la transdifferenziazione avviene spesso in modo diretto, senza passare attraverso uno stadio staminale. Le cellule staminali invece, avendo un'elevata plasticità, subiscono una trasformazione indiretta che può includere diverse fasi di differenziazione in diversi tipi cellulari.

Un esempio di transdifferenziazione avviene all'interno del tessuto adiposo e potrebbe rivelarsi fondamentale nella lotta al tumore della mammella. Si è dimostrato che, sotto appropriate condizioni di co-coltura con organoidi epiteliali mammari (MEO) in vitro, gli adipociti maturi possiedono la capacità di perdere il proprio fenotipo e acquisire quello di una cellula epiteliale, dotata di geni per la produzione delle proteine del latte.

Questa transdifferenziazione può essere indotta persino dai fattori di crescita e dalla matrice extracellulare, anche in assenza di MEO, ma non è stata ancora visualizzata in condizioni di gravidanza.

I meccanismi alla base della transdifferenziazione coinvolgono vari fattori molecolari e genetici, come i fattori di trascrizione, i microRNA, le modifiche epigenetiche e l'ambiente microcellulare. I fattori di trascrizione e i microRNA sono proteine che regolano l'espressione genetica, attivando o reprimendo specifici geni responsabili dell'identità cellulare. Le modifiche epigenetiche sono mutazioni chimiche subite dal DNA che alterano la sua accessibilità ai fattori di trascrizione, impedendo il ritorno all'identità cellulare originale. Infine, l'ambiente microcellulare, inclusi i segnali che la cellula riceve dalla matrice extracellulare e dalle cellule adiacenti, possono alterare in maniera significativa il processo di transdifferenziazione.

Nel contesto della mammella, questo fenomeno potrebbe avere implicazioni significative per il trattamento del carcinoma mammario, in quanto le cellule tumorali mammarie sono caratterizzate da una notevole plasticità. Questo significa che possono cambiare il loro fenotipo in risposta ai vari stimoli, come la transdifferenziazione in tipologie cellulari meno aggressive e più sensibili alle terapie.

### **1.3. Caratteristiche istologiche**

La ghiandola mammaria è una ghiandola esocrina, cioè, riversa il proprio contenuto all'esterno del corpo, e la sua secrezione è di tipo apocrino e merocrino. La secrezione apocrina utilizza il meccanismo di *gemmazione*, per cui il secreto si accumula nella parte apicale della cellula e si distacca da essa attraverso delle vescicole circondate da membrana oppure sotto forma di piccole gocce lipidiche e viene riversato nel lume dei dotti secretori. Questa modalità viene utilizzata al momento dell'allattamento e assicura la presenza nel latte materno della componente lipidica e fosfolipidica. Al contrario, la secrezione merocrina avviene senza perdita della membrana

plasmatica, con l'apertura delle vescicole verso l'esterno, ed è il meccanismo di rilascio tipico per quanto riguarda la componente proteica del latte.

I dotti e i loro lobuli annessi rappresentano quella che viene chiamata l'unità funzionale della ghiandola mammaria, detta anche unità terminale dutto-lobulare (UTDL) (Figura 1). Essi sono costituiti da due strati di cellule epiteliali: lo strato interno è formato dall'epitelio cubico, le cui cellule producono il latte, mentre lo strato esterno è costituito dalle cellule mioepiteliali contrattili che ne favoriscono l'escrezione. Quest'ultima ha inizio con la poppata che determina l'immissione nel circolo sanguigno dell'ossitocina da parte dell'ipotalamo, ormone che stimola la contrazione delle cellule mioepiteliali.

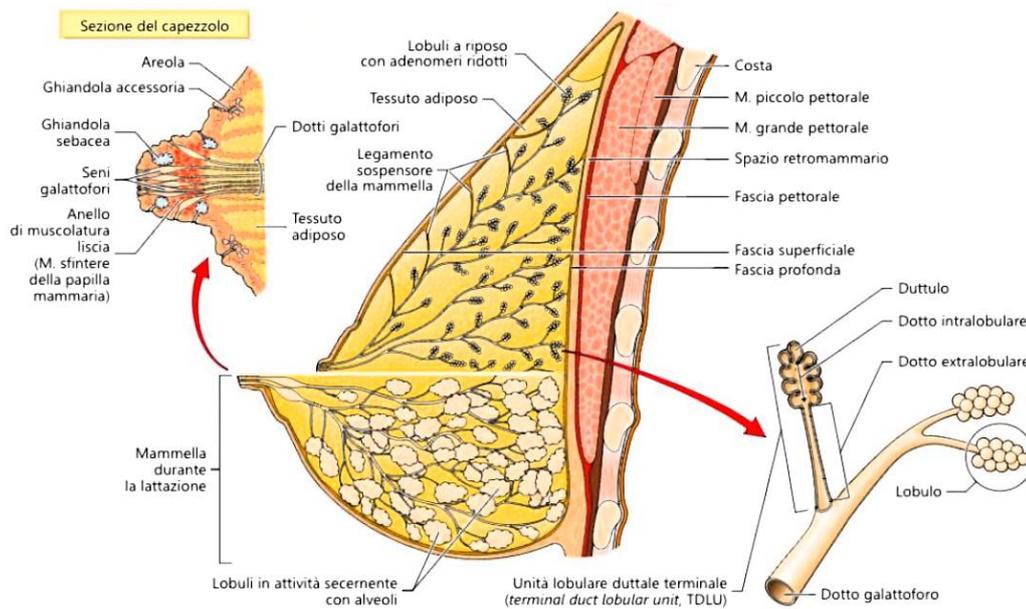


Figura 1: sezione anatomica della ghiandola mammaria.

## **2. Il Carcinoma Mammario**

Il cancro della mammella è la prima causa di decesso per tumore nella donna e si manifesta con un picco di incidenza tra i 45 e i 49 anni. In Italia, il carcinoma mammario costituisce il 30% di tutti i tumori nelle donne e colpisce complessivamente 1 donna su 8 nel corso della sua vita, mentre per la controparte maschile il rapporto è di 1 su 565. Si tratta di una malattia dovuta ad una moltiplicazione incontrollata delle cellule della ghiandola mammaria che diventano maligne e possono, nei casi più gravi, circolare attraverso il sistema linfatico in altre parti del corpo generando metastasi.

Nel 2021, l'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) ha definito delle linee guida nazionali e identificato diversi fattori di rischio legati allo sviluppo del tumore della mammella: età, fattori riproduttivi, fattori ormonali (es. terapia ormonale sostitutiva), fattori dietetici (consumo maggiore di grassi animali rispetto alle fibre vegetali, abuso di alcol), fattori metabolici (obesità), pregressa radioterapia a livello toracico e familiarità ed ereditarietà.

I fattori ereditari rappresentano solo il 5-7% delle cause dell'insorgenza tumorale, come nel caso della mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2 (Breast Cancer genes). Questi geni controllano la proliferazione cellulare e la riparazione del DNA e fanno parte della famiglia dei geni oncosoppressori. Dunque, nel caso essi subiscano una mutazione, la funzionalità della cellula verrebbe compromessa, portando all'insorgenza del cancro. Di questa categoria fanno parte anche Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM), gene PTEN (responsabile della Sindrome di Cowden), TP53 (coinvolto nella Sindrome di Li-Fraumeni) ecc., per cui i pazienti affetti da queste sindromi hanno una maggiore probabilità di sviluppare un tumore alla mammella. Le mutazioni possono andare a colpire anche un'altra categoria di geni: i proto-oncogeni. Essi regolano i processi di crescita cellulare e possono diventare oncogeni, stimolando la crescita delle cellule neoplastiche, nel momento in cui subiscono un'alterazione della loro struttura o espressione. Fanno parte

di questo gruppo il PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) e lo HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor).

## **2.1. Screening**

Nel corso degli ultimi decenni abbiamo assistito ad un costante incremento delle diagnosi di tumore al seno, accompagnate però da una riduzione della mortalità. Questo grazie alla diffusione sempre più importante dello screening mammografico, capace di individuare la malattia nei suoi primi stadi di sviluppo. In Italia, lo screening prevede l'esecuzione del solo esame mammografico della mammella ogni due anni ed è rivolto a donne di età compresa tra i 50 e 69 anni, anche se in alcune regioni, comprese le Marche, è previsto l'ampliamento dello screening nelle fasce d'età comprese tra i 45 e i 49 anni e anche tra i 70 e i 74 anni. Il motivo di questo ampliamento è dato dai vantaggi che discendono dall'esame stesso, cioè la riduzione della mortalità per cancro e la riduzione dell'invasività delle cure. Tuttavia, esso dà origine anche a una serie di effetti indesiderati, come i falsi positivi nelle donne giovani e la sovradiagnosi nelle donne anziane, cioè l'identificazione di tumori che non avrebbero dato sintomi senza l'intervento della mammografia, prima del decesso per altre cause.

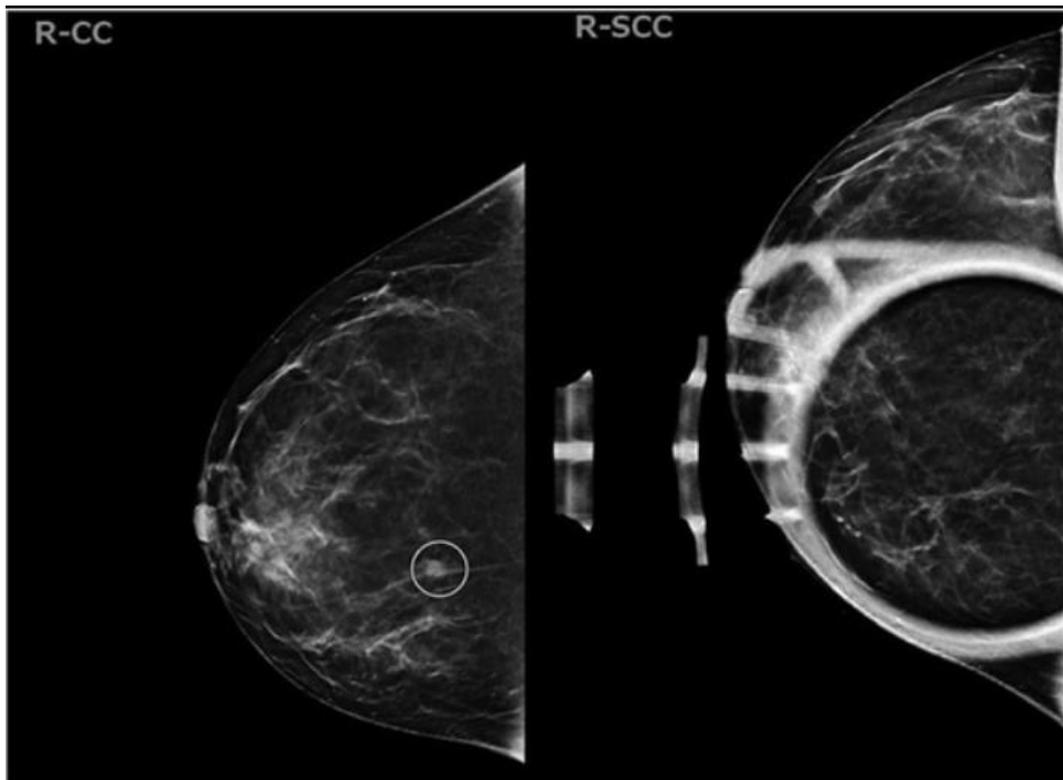
Ogni donna, che rientra nella fascia d'età indicata, riceve un invito sotto forma di lettera, inoltrata dall'Azienda Sanitaria Locale (ASL) di appartenenza. In base all'esito dell'esame di screening c'è anche la possibilità di essere indirizzati verso ulteriori esami: di integrazione (con esame ecografico o ripetizione di una proiezione mammografica), di approfondimento (esami di secondo livello, come la risonanza magnetica) o di approccio interventistico con l'agoaspirato o la biopsia. Una volta conclusi questi, il medico consegnerà alla donna la risposta contenente il percorso di assistenza più adeguato da seguire:

- a. Proseguimento con il programma di screening predefinito
- b. Sorveglianza con controllo ravvicinato (invito a sostenere gli esami più frequentemente)

c. Avvio di un percorso di trattamento in caso di esito positivo (diagnosi di tumore).

## **2.2. Mammografia clinica**

A differenza dello screening, la mammografia clinica viene eseguita nelle pazienti sintomatiche, ovvero che si recano dal clinico per il riscontro di un'obiettività o, più spesso, di dolore alla mammella. In questo ambito, la paziente viene subito in contatto con il radiologo, esperto di senologia, che esegue la visita e l'ecografia mammaria nella stessa seduta in cui viene eseguito l'esame mammografico, con la possibilità della raccolta dei dati anamnestici direttamente dal medico; nell'ambito dello screening invece eventuali segnalazioni relative alla clinica e alle obiettività vengono riferite al medico dal tecnico di radiologia che ha eseguito la mammografia in precedenza. Ogni ulteriore approfondimento mammografico, come l'esecuzione di ingrandimenti (Figura 2) o proiezioni aggiuntive, nell'ambito della mammografia clinica viene eseguito sempre durante la stessa seduta, mentre nello screening la paziente viene richiamata nei giorni successivi per l'esecuzione dell'approfondimento o completamento. Anche l'esecuzione delle acquisizioni in Tomosintesi (o mammografia 3D) viene ancora considerata come esame aggiuntivo alla mammografia standard, mentre gli ultimi studi clinici hanno dimostrato la sua rilevanza nella riduzione dei recall nell'ambito dello screening senologico per la significativa riduzione di falsi positivi.



*Figura 2: la prima immagine rappresenta una proiezione cranio-caudale della mammella destra con una zona iperdensa (cerchio). Nell'immagine a destra l'iperdensità è scomparsa a seguito di una compressione mirata.*

### **3. Classificazioni**

#### **3.1. Classificazione immunofenotipica**

La classificazione immunofenotipica utilizza come criterio classificativo la presenza di recettori ormonali degli estrogeni (ER) e del progesterone (PR) e l'espressione della glicoproteina HER2. Sono stati individuati cinque sottotipi di tumore della mammella:

- Luminali A: presentano dei recettori ormonali positivi, HER2 negativo e bassa attività proliferativa
- Luminali B / HER2 negativi: con recettori ormonali positivi, HER2 negativo ed alta attività proliferativa
- Luminali B / HER2 positivi: con recettori ormonali positivi, HER2 iperespresso e attività proliferativa variabile
- HER2 positivi non luminali: con recettori ormonali negativi e HER2 iperespresso
- Tripli negativi: con assente espressione di recettori ormonali e HER2 negativo

Questa classificazione ha una grande rilevanza nella realtà clinica e terapeutica, ed è importante soprattutto dal punto di vista prognostico, poiché i sottotipi con recettori ormonali positivi e bassa attività proliferativa hanno una prognosi nettamente migliore rispetto ai sottotipi con recettori negativi ed elevata attività proliferativa.

#### **3.2. Classificazione TNM**

Il sistema internazionale TNM è il più frequentemente utilizzato per classificare la presenza e l'estensione delle neoplasie e il coinvolgimento linfonodale, da cui si può ricavare lo stadio della malattia. Proposto nel 1946 e revisionato nel 2018 dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC), esso utilizza un codice alfanumerico per definire delle categorie, basandosi essenzialmente su criteri anatomici. La tabella sottostante mostra una sintesi di questa classificazione (Tabella 1):

| <b>CLASSIFICAZIONE CLINICA AJCC 2017</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>T = TUMORE PRIMITIVO</b>              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| TX                                       | tumore primitivo non definibile                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| T0                                       | non evidenza del tumore primitivo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Tis                                      | carcinoma in situ<br>Tis (DCIS) carcinoma duttale in situ<br>Tis (Paget) malattia di Paget del capezzolo non associata con carcinoma invasivo e/o in situ nel parenchima mammario sottostante                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| T1                                       | tumore della dimensione massima fino a 2 cm<br>T1 mi microinvasione della dimensione massima di 0,1 cm<br>T1a tumore dalla dimensione compresa tra 0,1 cm e 0,5 cm<br>T1b tumore dalla dimensione compresa tra 0,6 cm e 1,0 cm<br>T1c tumore dalla dimensione compresa tra 1,1 cm e 2,0 cm                                                                                                                                                                                                                  |
| T2                                       | tumore superiore a 2,0 cm ma non superiore a 5,0 cm nella dimensione massima                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| T3                                       | tumore superiore a 5,0 cm nella dimensione massima                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| T4                                       | qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica e/o alla cute (ulcerazione o noduli cutanei)<br>T4a estensione alla parete toracica esclusa la sola aderenza/invasione del m. pettorale<br>T4b Ulcerazione della cute e/o noduli cutanei satelliti ipsilaterali e/o edema della cute (inclusa cute a buccia d'arancia) che non presenta i criteri per definire il carcinoma infiammatorio<br>T4c presenza contemporanea delle caratteristiche di T4a e T4b<br>T4d carcinoma infiammatorio  |
| <b>CLASSIFICAZIONE CLINICA AJCC 2017</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>N = LINFONODI REGIONALI</b>           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Nx                                       | linfonodi regionali non valutabili                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| N0                                       | linfonodi regionali liberi da metastasi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| N1                                       | linfonodi ascellari omolaterali del I o II livello metastatici e mobili                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| N2                                       | linfonodi ascellari omolaterali del I o II livello metastatici e clinicamente fissi tra di loro o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari<br>N2a linfonodi ascellari omolaterali metastatici e fissi tra di loro o ad altre strutture<br>N2b metastasi linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili e in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari                 |
| N3                                       | metastasi ai linfonodi sovraclaveari omolaterali o ai linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili in presenza di metastasi nei linfonodi ascellari livello I-II clinicamente evidenti; o metastasi in uno o più linfonodi sovraclaveari omolaterali con o senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari o mammari interni<br>N3a metastasi nei linfonodi sovraclaveari omolaterali<br>N3b metastasi nei linfonodi mammari interni e ascellari<br>N3c metastasi nei linfonodi sovraclaveari |
| <b>CLASSIFICAZIONE CLINICA AJCC 2017</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>M = METASTASI A DISTANZA</b>          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| MX                                       | metastasi a distanza non accertabili                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| MO                                       | non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza<br>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 non superiori a 0,2 mm in una paziente senza segni o sintomi di metastasi                                                                                                        |
| M1                                       | metastasi a distanza evidenziate mediante classici esami clinico e radiologico e/o istologicamente dimostrate di dimensioni superiori a 0,2 mm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

Tabella 1: classificazione delle neoplasie secondo il sistema internazionale TNM.

Una volta attribuiti i valori di T, di N e di M più adeguati, è possibile definire lo stadio della patologia (Tabella 2):

| CLASIFICAZIONE IN STADI 2017 |        |       |    |
|------------------------------|--------|-------|----|
| Stadio 0                     | Tis    | N0    | M0 |
| Stadio I A                   | T1     | N0    | M0 |
| Stadio IB                    | T0     | N1 mi | M0 |
|                              | T1     | N1 mi | M0 |
| Stadio II A                  | T0     | N1 ml | M0 |
|                              | T1     | N1 mi | M0 |
|                              | T2     | N0    | M0 |
| Stadio II B                  | T2     | N1    | M0 |
|                              | T3     | N0    |    |
| Stadio III A                 | T0     | N2    | M0 |
|                              | T1     | N2    |    |
|                              | T2     | N2    |    |
|                              | T3     | N1    |    |
|                              | T3     | N2    |    |
| Stadio III B                 | T4     | N0    | M0 |
|                              | T4     | N1    |    |
|                              | T4     | N2    |    |
| Stadio III C                 | Ogni T | N3    | M0 |

**NOTE**

- Se una paziente si presenta con M1 prima di una terapia sistemica neoadiuvante, lo stadio è considerato IV e rimane IV indipendentemente dalla risposta alla terapia neoadiuvante.
- La designazione di stadio può cambiare se esami diagnostici per immagine rivelano la presenza di metastasi a distanza, a condizione che siano stati eseguiti entro quattro mesi dalla diagnosi in assenza di progressione di malattia e che la paziente non abbia ricevuto terapia neoadiuvante.
- Nessun gruppo di stadio è assegnato nel caso di ottenimento di una risposta completa patologica dopo terapia neoadiuvante (ad esempio ypT0N0 cM0).
- M0 comprende M0(i+).

Tabella 2: classificazione delle neoplasie in stadi.

### 3.3. Classificazione istologica

La classificazione istologica è una misura del grado di differenziazione cellulare di un tumore. Si tratta di un parametro che descrive quanto le caratteristiche istologiche della neoplasia si discostano da quelle del tessuto sano di origine. Grazie ad un esame istopatologico, è possibile distinguere un tumore benigno da uno maligno, valutando lo stato di differenziazione e l'invasione dei tessuti sani circostanti. Il prelievo istologico linfonodale o parenchimale rappresenta inoltre il gold standard per l'identificazione delle metastasi.

Nel 2019, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization, WHO) aggiornò e pubblicò la classificazione del 2012, riportante le principali tipologie istologiche di tumore alla ghiandola mammaria (Tabella 3).

## TUMORI EPITELIALI

### Invasive breast carcinoma

#### TUMORI EPITELIALI DELLA MAMMELLA

Carcinoma infiltrante non di tipo speciale (NST)/Carcinoma duttale infiltrante NAS^

Carcinoma lobulare  
Carcinoma tubulare  
Carcinoma cribriforme  
Carcinoma mucinoso

Cistoadenocarcinoma mucinoso  
Carcinoma infiltrante micropapillare  
Adenocarcinoma apocrino  
Carcinoma metaplastico

*Tumori rari del tipo ghiandole salivari*  
Carcinoma a cellule aciniche  
Carcinoma adenoideo cistico  
Carcinoma secretorio  
Carcinoma mucoepidermoide  
Adenocarcinoma polimorfo  
Carcinoma a cellule alte con polarità invertita

*Neoplasie neuroendocrine*  
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  
Adenomioepithelioma NAS  
Adenomioepithelioma con carcinoma  
Carcinoma epiteliale-mioepiteliale

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

Tabella 3: classificazione delle principali tipologie istologiche di neoplasia mammaria.

#### **4. BI-RADS**

Il Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) è un documento, introdotto per la prima volta nel 1993 dall'American College of Radiology (ACR), in cui vengono illustrate le linee guida sulla corretta esecuzione, gestione e refertazione di un esame mammografico. Il bisogno della sua redazione nacque dalla difficoltà dei medici senologi nella trasmissione di una diagnosi corretta e specifica. L'interpretazione del reperto mammografico e la conseguente compilazione del referto erano soggetti all'uso di un lessico prolisso e inconcludente, per cui la diagnosi risultava essere ambigua e di ardua interpretazione. L'ACR riconobbe che una terminologia standardizzata e un lessico idoneo avrebbero migliorato la comunicazione e l'accuratezza della diagnosi, portando ad un miglioramento delle prestazioni sanitarie in termini di qualità.

Nelle successive edizioni del BI-RADS furono aggiunti dei descrittori per l'esame ecografico e la risonanza magnetica della mammella. L'ultima edizione, la quinta (2013), fu adattata ai progressi informatici subiti dalle apparecchiature, soprattutto nell'ambito della risonanza, con lessico arricchito e in linea con le nuove tecniche di acquisizione (Tabella 4). Nel 2022, è stata inoltre aggiunta una sezione sulla rendicontazione degli esami CEM (Contrast Enhanced Mammography), che gioca un ruolo fondamentale nell'introduzione del suddetto esame nella pratica clinica quotidiana e nella gestione del paziente con carcinoma mammario (Tabella 5).

| ULTRASOUND                          |                                                                                                                                                  | MAMMOGRAPHY                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                          |                                                  |                       |                     |                                                                                                                                                       |                                                                            |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Tissue composition (screening only) | a. Homogeneous background echotexture – fat<br>b. Homogeneous background echotexture – fibroglandular<br>c. Heterogeneous background echotexture | Breast composition                                                                                  | a. The breasts are almost entirely fatty<br>b. There are scattered areas of fibroglandular density<br>c. The breasts are heterogeneously dense, which may obscure small masses<br>d. The breasts are extremely dense, which lowers the sensitivity of mammography |                                                                          |                                                  |                       |                     |                                                                                                                                                       |                                                                            |
| Masses                              | Shape                                                                                                                                            | Oval<br>Round<br>Irregular                                                                          | Masses                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                          |                                                  |                       |                     |                                                                                                                                                       |                                                                            |
|                                     | Orientation                                                                                                                                      | Parallel<br>Not parallel                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                          |                                                  |                       |                     |                                                                                                                                                       |                                                                            |
|                                     | Margin                                                                                                                                           | Circumscribed<br>Not circumscribed<br>- Indistinct<br>- Angular<br>- Microlobulated<br>- Spiculated |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                          |                                                  |                       |                     |                                                                                                                                                       |                                                                            |
|                                     | Echo pattern                                                                                                                                     | Anechoic<br>Hyperechoic<br>Complex cystic and solid<br>Hypoechoic<br>Isoechoic<br>Heterogeneous     |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                          |                                                  |                       |                     |                                                                                                                                                       |                                                                            |
|                                     | Posterior features                                                                                                                               | No posterior features<br>Enhancement<br>Shadowing<br>Combined pattern                               |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                          |                                                  |                       |                     |                                                                                                                                                       |                                                                            |
| Calcifications                      | Calcifications in a mass                                                                                                                         | Typically benign                                                                                    | Skin<br>Vascular<br>Coarse or "popcorn-like"<br>Large rod-like<br>Round<br>Rim<br>Dystrophic<br>Milk of calcium<br>Suture                                                                                                                                         |                                                                          |                                                  |                       |                     |                                                                                                                                                       |                                                                            |
|                                     | Calcifications outside of a mass                                                                                                                 |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                          |                                                  |                       |                     |                                                                                                                                                       |                                                                            |
|                                     | Intraductal calcifications                                                                                                                       |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                          |                                                  |                       |                     |                                                                                                                                                       |                                                                            |
| Associated features                 | Architectural distortion                                                                                                                         | Suspicious morphology                                                                               | Amorphous<br>Coarse heterogeneous<br>Fine pleomorphic<br>Fine linear or fine-linear branching                                                                                                                                                                     |                                                                          |                                                  |                       |                     |                                                                                                                                                       |                                                                            |
|                                     | Duct changes                                                                                                                                     |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                          |                                                  |                       |                     |                                                                                                                                                       |                                                                            |
|                                     | Skin changes                                                                                                                                     |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                   | Skin thickening<br>Skin retraction                                       |                                                  |                       |                     |                                                                                                                                                       |                                                                            |
|                                     | Edema                                                                                                                                            |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                   | Diffuse<br>Regional<br>Grouped<br>Linear<br>Segmental                    |                                                  |                       |                     |                                                                                                                                                       |                                                                            |
|                                     | Vascularity                                                                                                                                      |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                          | Absent<br>Internal vascularity<br>Vessels in rim |                       |                     |                                                                                                                                                       |                                                                            |
|                                     | Elasticity assessment                                                                                                                            |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                          | Soft<br>Intermediate<br>Hard                     |                       |                     |                                                                                                                                                       |                                                                            |
| Special cases                       | Simple cyst                                                                                                                                      | Architectural distortion                                                                            | Asymmetries                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                          |                                                  |                       |                     |                                                                                                                                                       |                                                                            |
|                                     | Clustered microcysts                                                                                                                             |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                   | Asymmetry<br>Global asymmetry<br>Focal asymmetry<br>Developing asymmetry |                                                  |                       |                     |                                                                                                                                                       |                                                                            |
|                                     | Complicated cyst                                                                                                                                 |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                   | Intramammary lymph node                                                  |                                                  |                       |                     |                                                                                                                                                       |                                                                            |
|                                     | Mass in or on skin                                                                                                                               |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                          | Skin lesion                                      |                       |                     |                                                                                                                                                       |                                                                            |
|                                     | Foreign body including implants                                                                                                                  |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                          |                                                  | Solitary dilated duct |                     |                                                                                                                                                       |                                                                            |
|                                     | Lymph nodes – intramammary                                                                                                                       |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                          |                                                  |                       | Associated features |                                                                                                                                                       |                                                                            |
|                                     | Lymph nodes – axillary                                                                                                                           |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                          |                                                  |                       |                     | Skin retraction<br>Nipple retraction<br>Skin thickening<br>Trabecular thickening<br>Axillary adenopathy<br>Architectural distortion<br>Calcifications |                                                                            |
|                                     | Vascular abnormalities                                                                                                                           |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                          |                                                  |                       |                     | AVMs (arteriovenous malformations/pseudoaneurysms)<br>Mondor disease                                                                                  |                                                                            |
|                                     | Postsurgical fluid collection                                                                                                                    |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                          |                                                  |                       |                     | Location of lesion                                                                                                                                    |                                                                            |
|                                     | Fat necrosis                                                                                                                                     |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                          |                                                  |                       |                     |                                                                                                                                                       | Laterality<br>Quadrant and clock face<br>Depth<br>Distance from the nipple |

| MAGNETIC RESONANCE IMAGING                   |                                                              |                                                                                     |                     |                                                                               |                                                                                                                         |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Amount of fibroglandular tissue (FGT)        | a. Almost entirely fat                                       |                                                                                     | Associated features | Nipple retraction                                                             |                                                                                                                         |
|                                              | b. Scattered fibroglandular tissue                           |                                                                                     |                     | Nipple invasion                                                               |                                                                                                                         |
| c. Heterogeneous fibroglandular tissue       |                                                              | Skin retraction                                                                     |                     | Skin thickening                                                               |                                                                                                                         |
| d. Extreme fibroglandular tissue             |                                                              | Skin invasion                                                                       |                     | Direct invasion<br>Inflammatory cancer                                        |                                                                                                                         |
| Background parenchymal enhancement (BPE)     | Level                                                        | Minimal<br>Mild<br>Moderate<br>Marked                                               |                     | Axillary adenopathy                                                           |                                                                                                                         |
|                                              | Symmetric or asymmetric                                      | Symmetric<br>Asymmetric                                                             |                     | Pectoralis muscle invasion<br>Chest wall invasion<br>Architectural distortion |                                                                                                                         |
| Focus                                        |                                                              |                                                                                     |                     | Fat containing lesions                                                        | Lymph nodes      Normal<br>Abnormal                                                                                     |
| Masses                                       | Shape                                                        | Oval                                                                                |                     | Location of lesion                                                            | Fat necrosis                                                                                                            |
|                                              |                                                              | Round                                                                               |                     |                                                                               | Hamartoma                                                                                                               |
|                                              | Irregular                                                    | Postoperative seroma/hematoma with fat                                              |                     |                                                                               |                                                                                                                         |
|                                              | Margin                                                       | Circumscribed<br>Not circumscribed<br>- Irregular<br>- Spiculated                   | Location<br>Depth   |                                                                               |                                                                                                                         |
| Internal enhancement characteristics         | Homogeneous                                                  | Kinetic curve assessment<br>Signal intensity (SI)/<br>time curve description        | Initial phase       | Slow<br>Medium<br>Fast                                                        |                                                                                                                         |
|                                              | Heterogeneous<br>Rim enhancement<br>Dark internal septations |                                                                                     | Delayed phase       | Persistent<br>Plateau<br>Washout                                              |                                                                                                                         |
| Non-mass enhancement (NME)                   | Distribution                                                 | Focal                                                                               | Implants            | Implant material and lumen type                                               | Saline<br>Silicone<br>- Intact<br>- Ruptured<br>Other implant material<br>Lumen type<br>- Single<br>- Double<br>- Other |
|                                              |                                                              | Linear                                                                              |                     | Implant location                                                              | Retroglandular<br>Retropectoral                                                                                         |
| Segmental                                    | Abnormal implant contour                                     | Focal bulge                                                                         |                     |                                                                               |                                                                                                                         |
| Regional                                     | Intracapsular silicone findings                              | Radial folds<br>Subcapsular line<br>Keyhole sign (teardrop, noose)<br>Linguine sign |                     |                                                                               |                                                                                                                         |
| Multiple regions                             | Extracapsular silicone                                       | Breast<br>Lymph nodes                                                               |                     |                                                                               |                                                                                                                         |
| Diffuse                                      | Water droplets                                               |                                                                                     |                     |                                                                               |                                                                                                                         |
| Internal enhancement patterns                | Homogeneous                                                  | Peri-implant fluid                                                                  |                     |                                                                               |                                                                                                                         |
|                                              | Heterogeneous                                                |                                                                                     |                     |                                                                               |                                                                                                                         |
|                                              | Clumped                                                      |                                                                                     |                     |                                                                               |                                                                                                                         |
|                                              | Clustered ring                                               |                                                                                     |                     |                                                                               |                                                                                                                         |
| Intramammary lymph node                      |                                                              |                                                                                     |                     |                                                                               |                                                                                                                         |
| Skin lesion                                  |                                                              |                                                                                     |                     |                                                                               |                                                                                                                         |
| Non-enhancing findings                       | Ductal precontrast high signal on T1W                        |                                                                                     |                     |                                                                               |                                                                                                                         |
|                                              | Cyst                                                         |                                                                                     |                     |                                                                               |                                                                                                                         |
|                                              | Postoperative collections (hematoma/seroma)                  |                                                                                     |                     |                                                                               |                                                                                                                         |
|                                              | Post-therapy skin thickening and trabecular thickening       |                                                                                     |                     |                                                                               |                                                                                                                         |
|                                              | Non-enhancing mass                                           |                                                                                     |                     |                                                                               |                                                                                                                         |
|                                              | Architectural distortion                                     |                                                                                     |                     |                                                                               |                                                                                                                         |
| Signal void from foreign bodies, clips, etc. |                                                              |                                                                                     |                     |                                                                               |                                                                                                                         |

Tabella 4: quinta edizione del BIRADS, riferito all'ecografia, mammografia e risonanza magnetica.

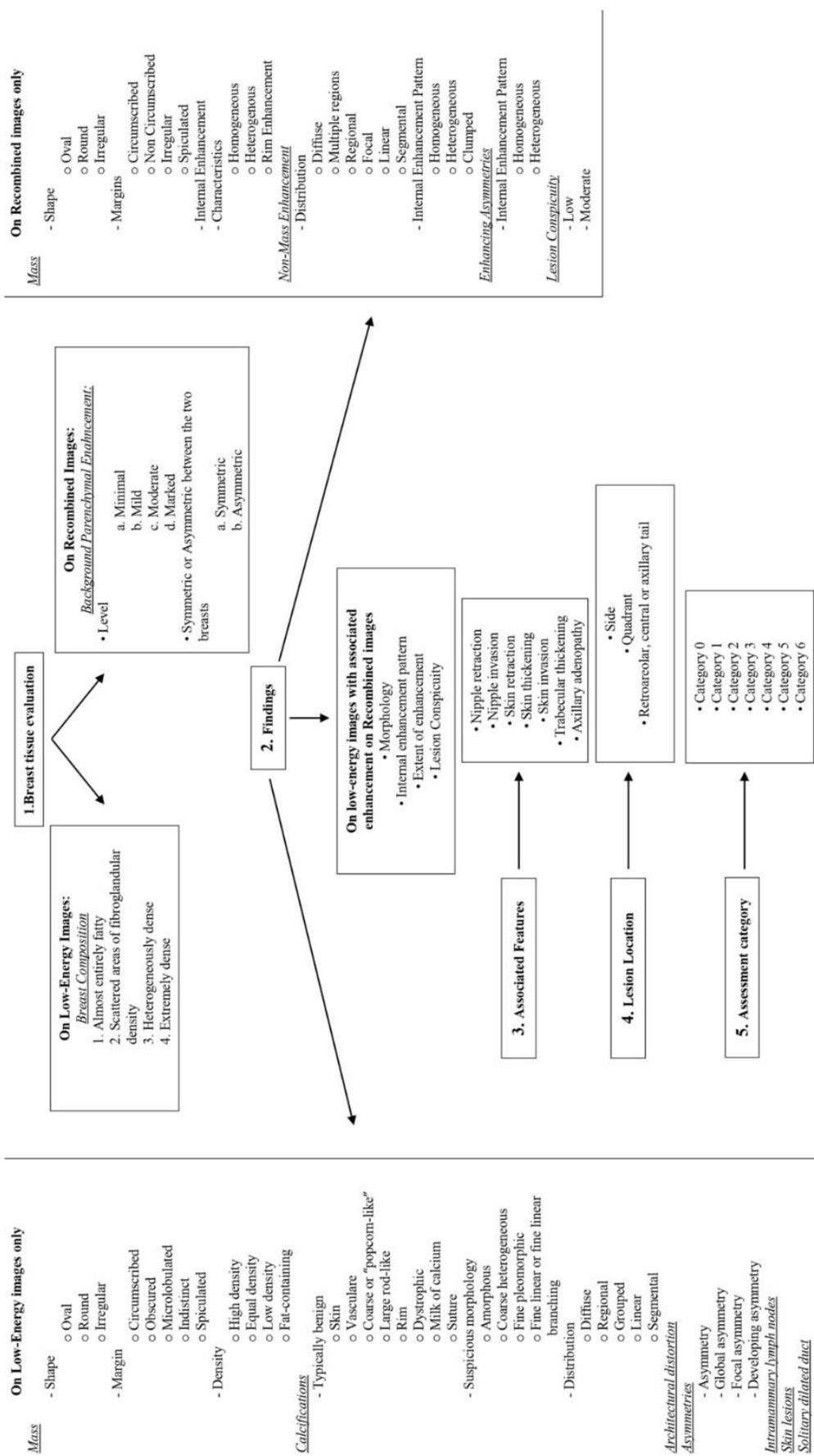


Tabella 5: lessico standard nella valutazione della mammella in CESM.

Oltre all'introduzione di un lessico standard per la descrizione delle lesioni della ghiandola mammaria, il BI-RADS obbliga il medico radiologo ad assegnare una categoria alla malattia, valutando il grado di malignità e le seguenti azioni da intraprendere nel percorso diagnostico. Sono presenti sette categorie, da 0 a 6, dove 0 rappresenta un esame incompleto, che necessita di ulteriori accertamenti per definire una diagnosi, fino ad arrivare alla sesta categoria, indice di una neoplasia accertata da biopsia (Tabella 6).

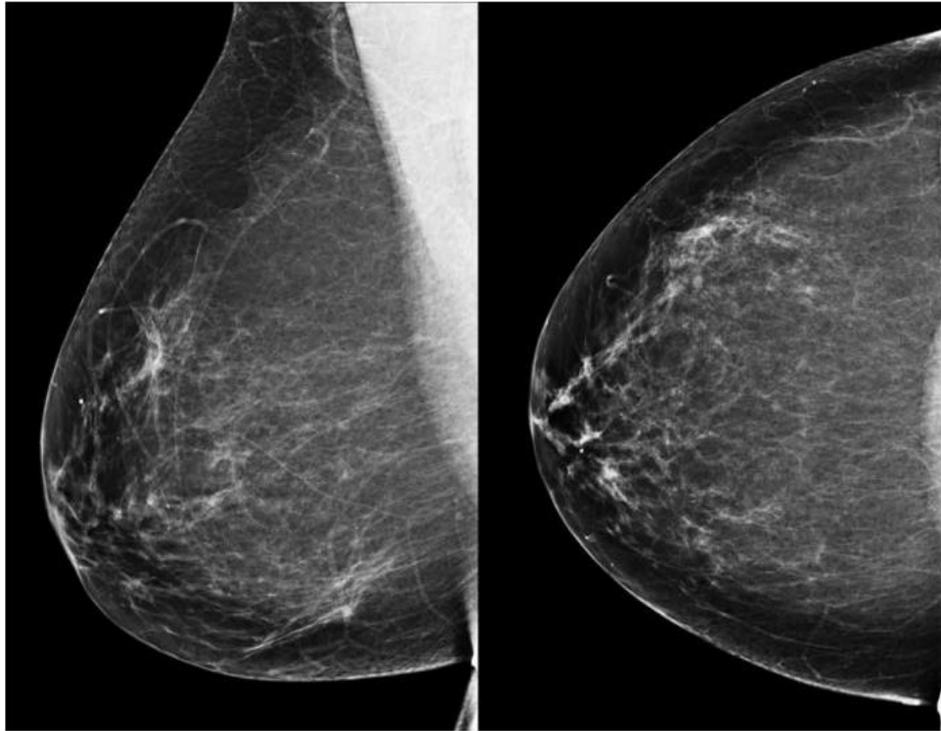
| BI-RADS® ASSESSMENT CATEGORIES                                                                                                                                                       |                           |                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Category 0: Mammography: Incomplete – Need Additional Imaging Evaluation and/or Prior Mammograms for Comparison<br>Ultrasound & MRI: Incomplete – Need Additional Imaging Evaluation |                           |                                                                                                                                           |
| Category 1: Negative                                                                                                                                                                 |                           |                                                                                                                                           |
| Category 2: Benign                                                                                                                                                                   |                           |                                                                                                                                           |
| Category 3: Probably Benign                                                                                                                                                          |                           |                                                                                                                                           |
| Category 4: Suspicious                                                                                                                                                               | Mammography & Ultrasound: | Category 4A: Low suspicion for malignancy<br>Category 4B: Moderate suspicion for malignancy<br>Category 4C: High suspicion for malignancy |
| Category 5: Highly Suggestive of Malignancy                                                                                                                                          |                           |                                                                                                                                           |
| Category 6: Known Biopsy-Proven Malignancy                                                                                                                                           |                           |                                                                                                                                           |

Tabella 6: categorie BIRADS, assegnate ai tumori della ghiandola mammaria.

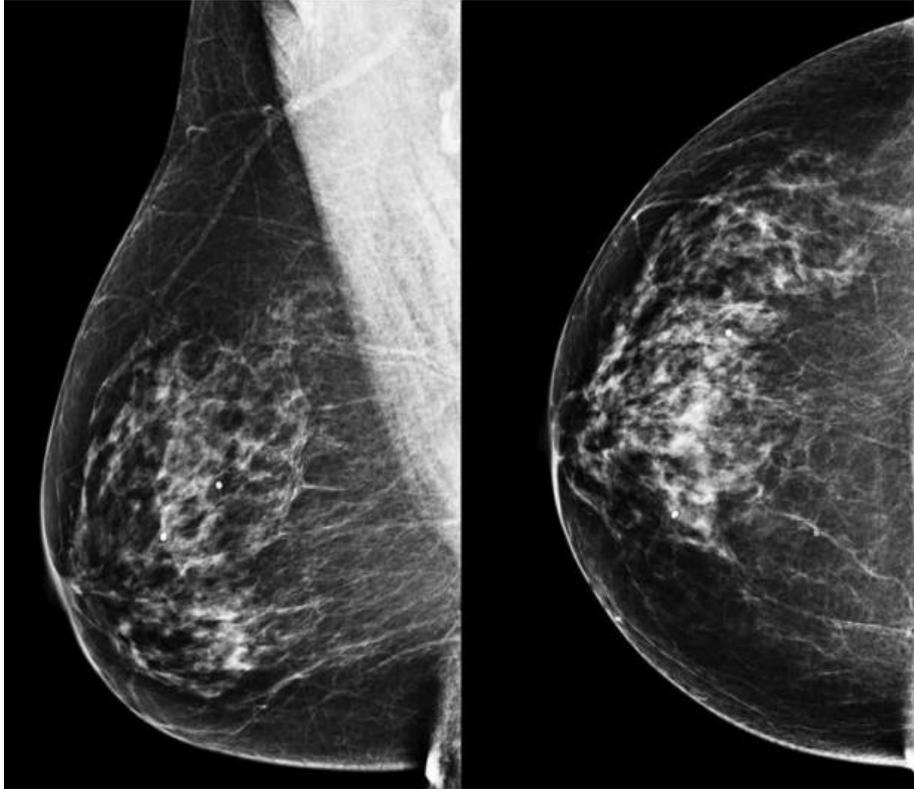
#### 4.1. Composizione della mammella

La refertazione di una mammografia tradizionale include una sezione sulla valutazione della composizione della ghiandola mammaria. Il seno è caratterizzato da una densità variabile, che permette di associarlo ad una delle quattro categorie nel sistema BI-RADS. Nell'edizione del 2003, queste categorie erano numerate da 1 a 4, dove la prima includeva tutte le mammelle che avessero una quantità di tessuto fibro-ghiandolare minore del 25%, la seconda tra il 25 e 50%, la terza tra il 50 e 75% e la quarta maggiore del 75%. Con l'edizione del 2013, l'utilizzo delle percentuali è stato rimosso e si è preferito prendere in considerazione la possibilità che il tessuto fibro-ghiandolare presente nella mammella potesse nascondere una massa tumorale. Le categorie sono state rinominate dalla A alla D secondo le seguenti caratteristiche:

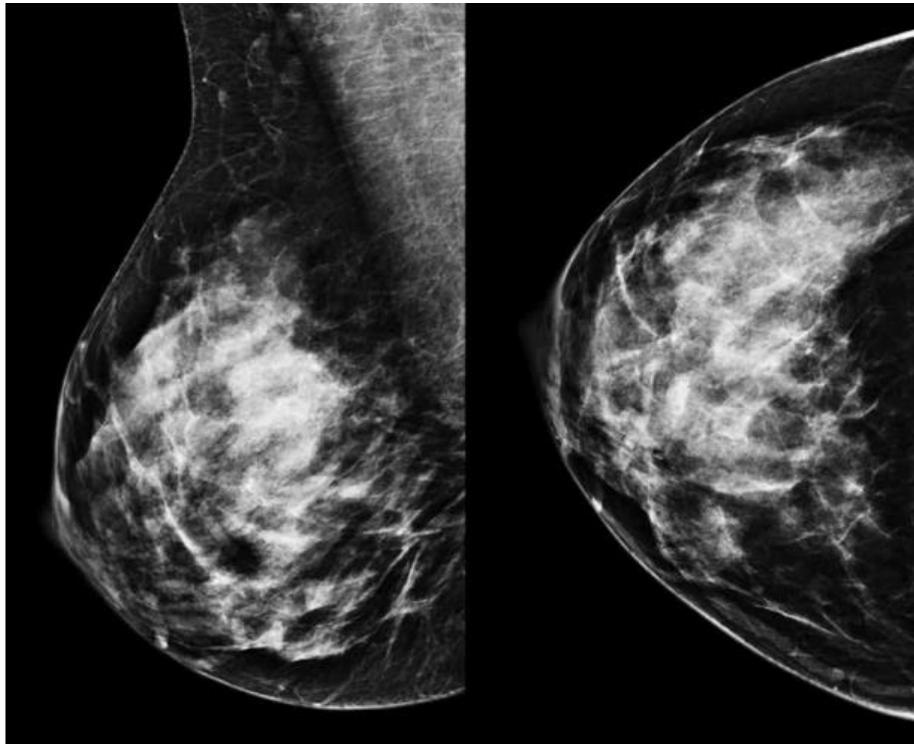
- A. Mammella quasi interamente adiposa (Figura 3).
- B. Mammella con aree fibro-ghiandolari sparse (Figura 4).
- C. Mammella eterogeneamente densa; piccole masse potrebbero essere oscurate (Figura 5).
- D. Mammella estremamente densa; la mammografia ha una sensibilità ridotta (Figura 6).



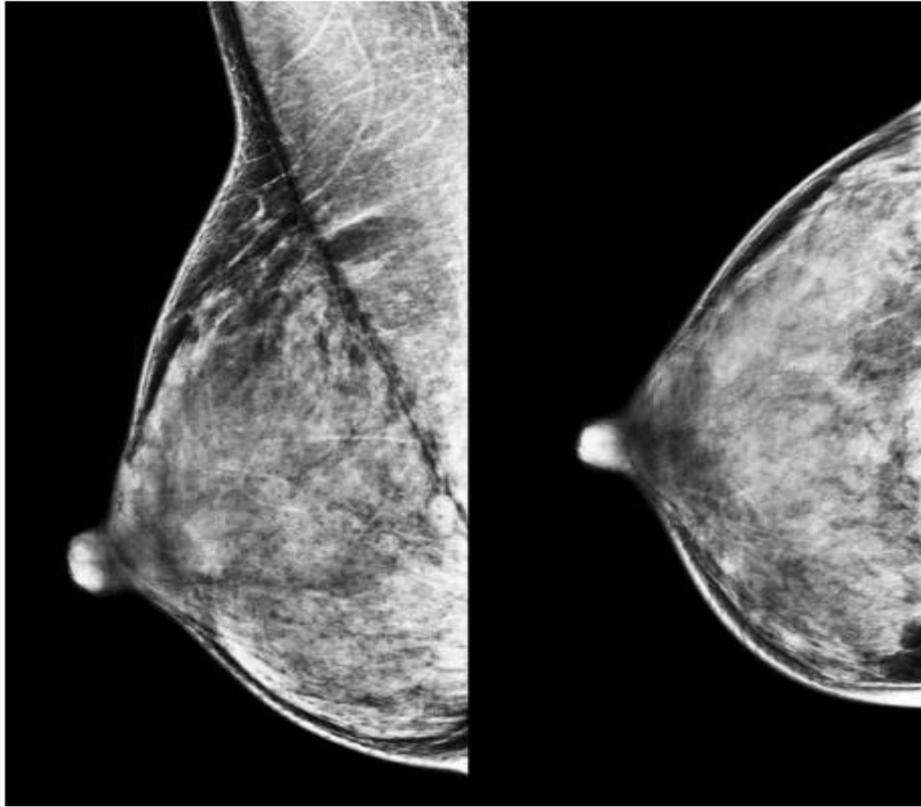
*Figura 3: categoria A della classificazione BI-RADS.*



*Figura 4: categoria B della classificazione BI-RADS.*



*Figura 5: categoria C della classificazione BI-RADS.*

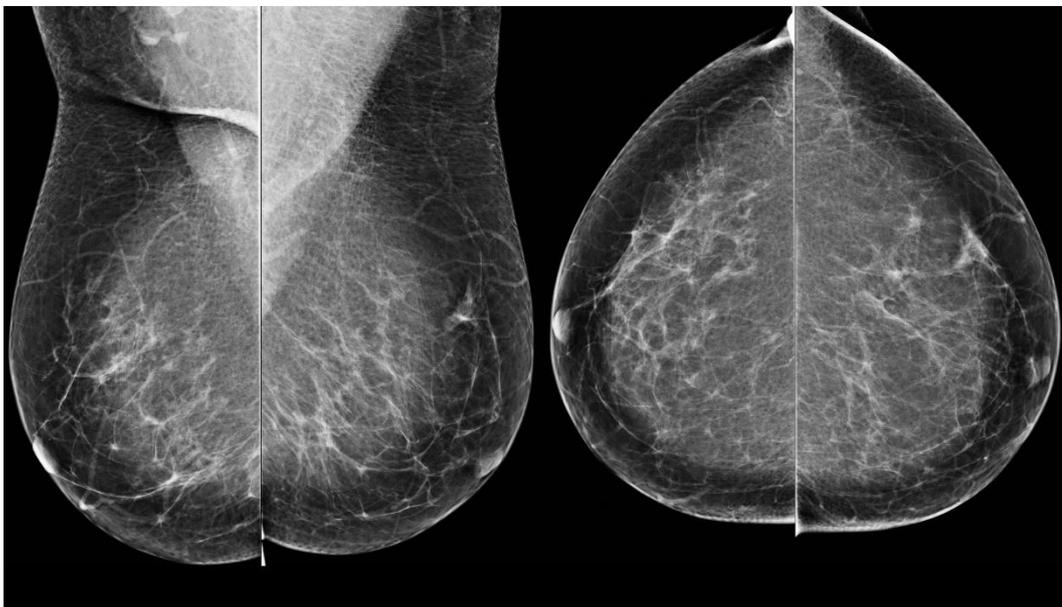


*Figura 6: categoria D della classificazione BI-RADS.*

## 5. Imaging

Le tecniche di imaging utilizzate per la diagnosi del tumore al seno includono la Mammografia e le sue varianti (la Tomosintesi e la CESM), l'Ecografia e la Risonanza Magnetica.

L'esame mammografico utilizza i raggi X per generare le immagini in 2 proiezioni dei due seni: 2 cranio-caudali e 2 oblique (Figura 7). Per farlo, la mammella deve essere appoggiata sopra al detettore del mammografo e schiacciata da un apposito piatto integrato radiotrasparente. Questa azione è indispensabile, sia perché mantiene ferma la mammella, migliorando la qualità dell'immagine e permettendo una diagnosi più facile e precisa, sia perché, riducendo lo spessore, si riduce la dose di radiazione che colpisce l'organo. Una volta che il fascio radiante attraversa la mammella, va a colpire il detettore che lo trasformerà in segnale elettrico e darà origine all'immagine radiologica.



*Figura 7: immagini di una mammografia tradizionale. Da sinistra verso destra, sono rappresentate l'obliqua della mammella destra, l'obliqua sinistra, la cranio-caudale destra e la cranio-caudale sinistra.*

L'Ecografia è un esame eseguito solitamente in combinazione con la mammografia, anche se nelle donne giovani con mammelle a componente prevalentemente ghiandolare, essa offre una valutazione più accurata rispetto alla mammografia. Questa metodica utilizza un fascio di ultrasuoni per

osservare i tessuti e, contrariamente ai raggi X, non reca alcun danno alle cellule (Figura 8).

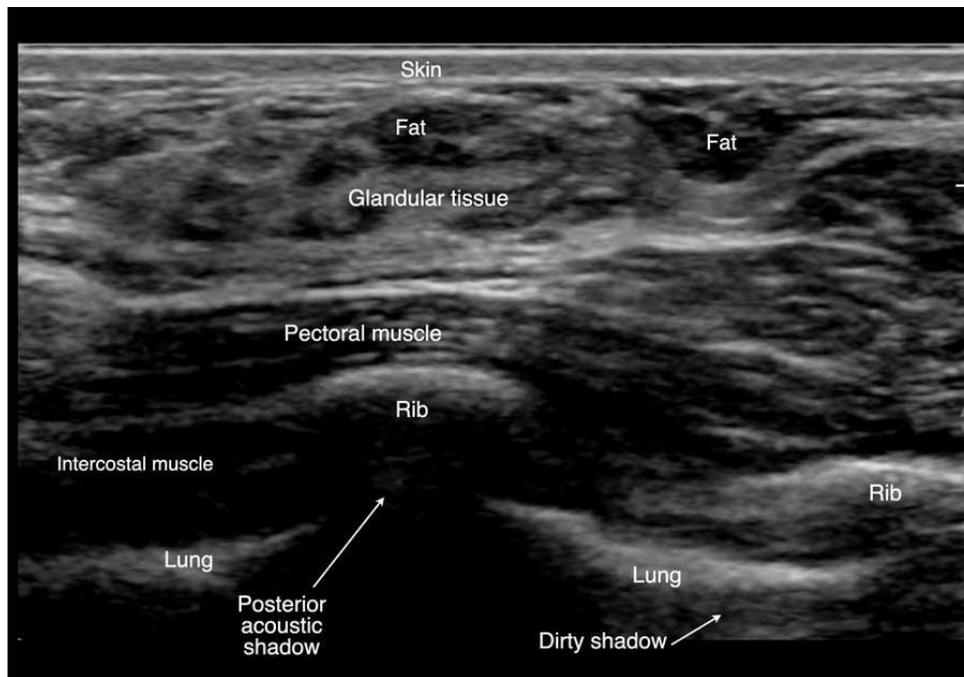


Figura 8: ecografia della mammella.

Lo stesso vantaggio è condiviso dalla Risonanza Magnetica (RM), un esame di secondo livello rispetto ai primi due. Esso è molto utile nei casi di diagnosi incerta, di completamento diagnostico o nello studio delle protesi mammarie, in quanto è caratterizzato da immagini più dettagliate ed è in grado di rilevare anche i noduli più piccoli. La risonanza sfrutta la variazione degli spin degli atomi di idrogeno all'interno dell'organismo, indotta dalle radiofrequenze in un campo magnetico statico, per generare delle immagini dell'organo studiato nei tre piani dello spazio (assiale, coronale e sagittale). Inoltre, dà la possibilità di eseguire anche esami con il mezzo di contrasto (mdc), ovvero un farmaco a base di gadolinio, iniettato endovena, che mette in risalto la regione di interesse rispetto alle strutture circostanti (Figura 9). Purtroppo, questa metodica ha dei tempi di esecuzione relativamente lunghi, un costo elevato e la disponibilità di apparecchiature sul territorio è limitata; dunque, non è in grado di sostituire la mammografia come indagine di

screening, ma rappresenta l'imaging di scelta, in associazione all'ecografia, per la valutazione periodica delle donne con mutazione BRCA.

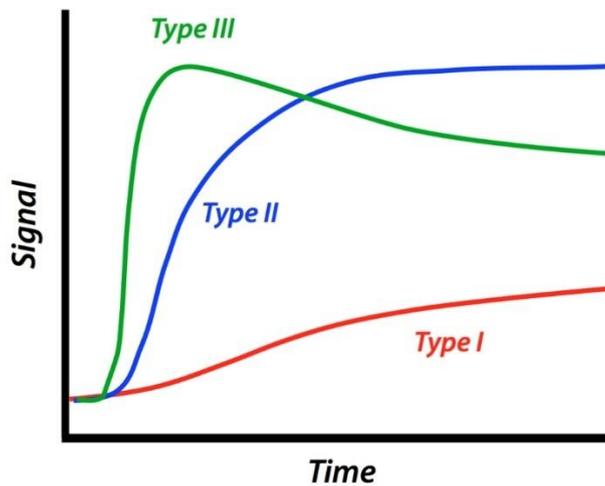
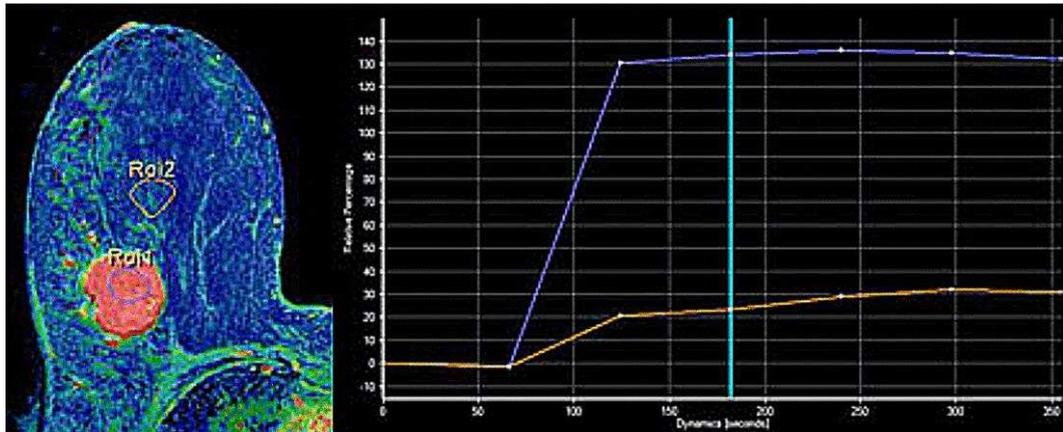


Figura 9: enhancement mammario in RM. Le masse caratterizzate da progressiva captazione del contrasto (pattern di Tipo I) hanno maggiori probabilità di essere benigne, mentre quelle con rapida captazione e wash-out (Tipo III) hanno maggiori probabilità di essere maligne. Le lesioni che mostrano un enhancement plateau (pattern di Tipo II) sono intermedie.

## 5.1. Tecniche mammografiche

Oltre alla mammografia tradizionale, esistono tecniche più complesse e specifiche, come la Tomosintesi e la Mammografia con il mezzo di contrasto. Si tratta di acquisizioni secondarie e di completamento all'esame principale, essendo caratterizzate da dosi di radiazione assorbita più elevate. Si tratta di metodiche di pratica quotidiana, riconosciute nei LEA (Livelli Essenziali di Assistenza), ma che hanno una distribuzione non uniforme sul territorio nazionale.

La Tomosintesi (DBT) è un'acquisizione tridimensionale della ghiandola mammaria che riduce l'effetto della sovrapposizione dei tessuti: tramite un movimento "a pendolo" del tubo radiogeno rispetto al detettore, che ruota ad esempio su un arco di 30 gradi sopra alla mammella compressa, viene acquisita un'immagine ogni 3 gradi, con successiva ricostruzione di tutte le slice secondo lo stesso algoritmo utilizzato in Tomografia Computerizzata, con una variabilità dei parametri per ogni costruttore. Dunque, la mammella viene visualizzata scorrendo le immagini, corrispondenti a diverse sezioni dell'organo e perpendicolari all'asse verticale.

La DBT consente di superare uno dei limiti principali della mammografia tradizionale, la bidimensionalità, che può causare un mascheramento delle lesioni da parte delle strutture naturali della mammella. Infatti, dai diversi studi condotti sui vantaggi della DBT rispetto alla mammografia digitale (DM), è stato dimostrato che questa metodica possiede una maggiore specificità e sensibilità nella rilevazione di tumori, con una riduzione dei falsi positivi compresa tra il 17 e il 37% e una riduzione di richiami pari al 15%.

Nella mammografia con mezzo di contrasto sono stati valutati due tipi di approccio: Temporal Contrast Enhanced Mammography (TCEM) e Contrast Enhanced Spectral Mammography (CESM).

La TCEM è una tecnica che valuta l'*enhancement* della ghiandola mammaria nel tempo: viene acquisita inizialmente un'immagine "a vuoto", priva di mdc, seguita successivamente dall'iniezione di mezzo di contrasto in endovena e dall'acquisizione di ulteriori immagini nel corso di 3-5 minuti, con un intervallo di 1 minuto tra ciascuna immagine. Si tratta di una metodica ormai in disuso in quanto la valutazione dell'*enhancement* temporale risulta essere migliore in RM, dove la mammella non subisce alcuna compressione durante la somministrazione di mdc e gli artefatti da movimento sono meno comuni.

La CESM è una tecnica che utilizza il mezzo di contrasto iodato, somministrato per via endovenosa, e un fascio radiante a doppia energia per la valutazione della struttura della ghiandola mammaria, la presenza di

asimmetrie, riorganizzazioni strutturali, microcalcificazioni e soprattutto la visualizzazione della vascolarizzazione a livello della mammella, con l'identificazione di focolai neoplastici. L'immagine diagnostica che otteniamo a seguito di un esame CESM è una rielaborazione ottenuta dalla sottrazione tra due immagini originarie: una a bassa e una ad alta energia, entrambe acquisite in rapida successione a due minuti dall'iniezione del mezzo di contrasto, sia in proiezione cranio-caudale che in quella obliqua.

L'introduzione della CESM rappresenta una valida alternativa, tra gli esami funzionali, alla Risonanza Magnetica, caratterizzata da tempi di esecuzione e costi più elevati, e ha una maggiore accuratezza rispetto alla Mammografia Tradizionale e all'Ecografia. Infatti, esistono diversi studi che mettono in comparazione la specificità e l'accuratezza della CESM rispetto alla RM.

## **5.2. Aspetti fisici**

I raggi X, responsabili della produzione delle immagini radiologiche, vengono generati all'interno del tubo radiogeno, a seguito del bombardamento di un anodo con elettroni provenienti da un catodo, riscaldato grazie alla corrente del tubo stesso. Variando la tensione applicata al tubo, varia anche l'accelerazione degli elettroni e, conseguentemente, l'energia dei raggi X.

La radiazione viene parzialmente assorbita dall'organo attraversato, mentre la restante parte raggiunge il detettore per formare l'immagine. Le strutture che compongono la mammella, come il tessuto adiposo, il tessuto ghiandolare e persino quello tumorale, hanno un'attenuazione dei raggi X simile tra loro; perciò, talvolta risulta difficile differenziarli in un'immagine di mammografia convenzionale. Normalmente, l'attenuazione dei raggi X da parte dei tessuti decresce all'aumentare dell'energia del fascio. Lo iodio però possiede un picco di assorbimento, detto k-edge, dove la sua attenuazione aumenta improvvisamente e supera quella dei tessuti circostanti. Questo

picco si trova ad una energia pari a 33.2 keV e serve a strappare un elettrone dall'orbitale più interno di un atomo di iodio.

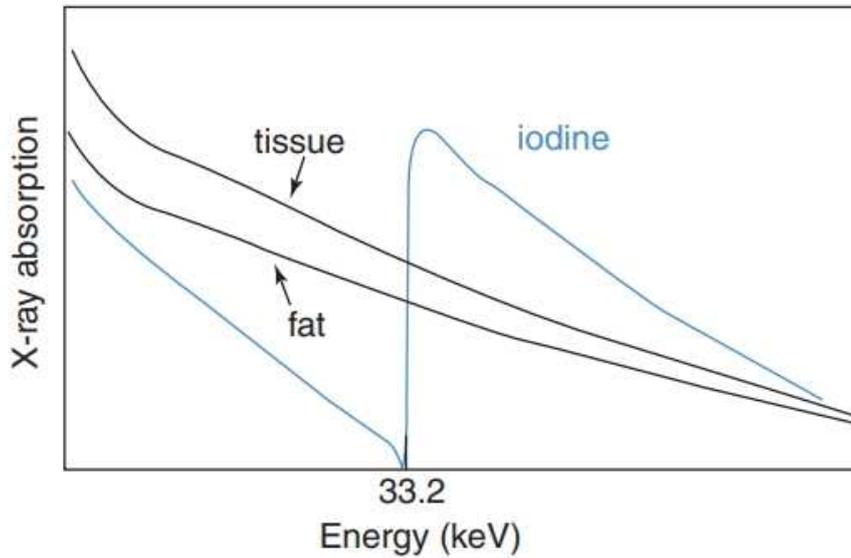


Grafico 1: attenuazione dello iodio rispetto al tessuto fibro-ghiandolare e adiposo.

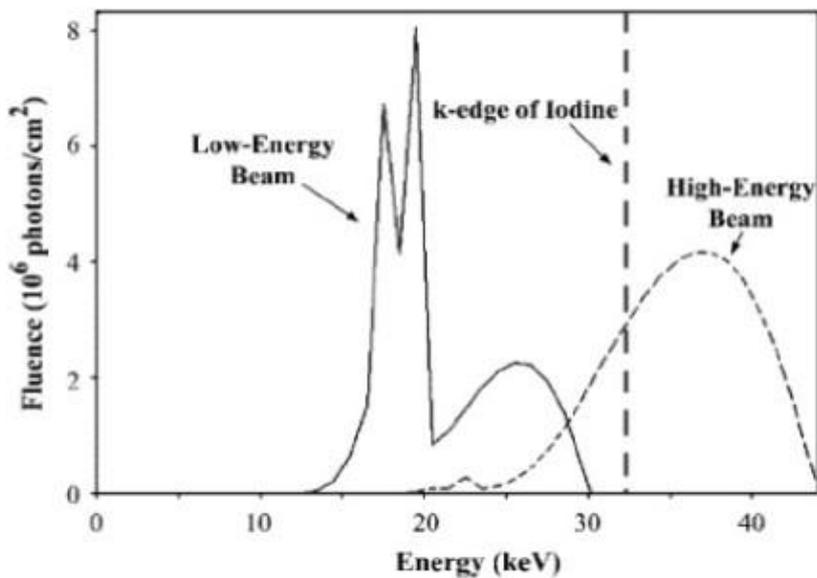


Grafico 2: posizionamento del k-edge dello iodio nelle esposizioni a bassa ed alta energia.

Dunque, per poter visualizzare la presenza di iodio all'interno della mammella, devono essere acquisite due immagini che hanno contenuto informativo diverso: una che abbia lo spettro energetico al di sotto del k-egde dello iodio (low energy) e una al di sopra (high energy). Le immagini low

energy (LE) sono ottenute utilizzando un anodo in tungsteno (W), rodio (Rh) o molibdeno (Mo) in combinazione con un filtro di alluminio (Al), argento (Ag), Rh o Mo, a cui viene applicata una tensione massima di 26-31 kVp. In questo modo, l'intero spettro di raggi X si trova al di sotto del picco k-edge dello iodio che non viene visualizzato. L'immagine high energy (HE), invece, ottenuta utilizzando filtro in rame (Cu) o titanio (Ti), presenta un picco di tensione pari a 45-49 kVp, superiore a quello dello iodio. L'immagine in sé non può essere utilizzata per fini diagnostici, nonostante contenga le informazioni sull'enhancement dello iodio all'interno della mammella; però, una rielaborazione di entrambe le immagini, con sottrazione della prima dalla seconda, ne genera una terza, che mostra solo le aree che hanno assorbito il mezzo di contrasto, annullando al contempo il rumore anatomico dato dall'organo.

### **5.3. Artefatti in CESM**

Un artefatto è qualsiasi errore capace di apparire durante la produzione delle immagini, introdotto dai pazienti, dalle attrezzature o dalle tecniche coinvolte. Ogni tecnica di imaging radiologico può presentare artefatti, inclusa la CESM; perciò, è necessario che i medici e i tecnici di radiologia li sappiano riconoscere e correggere quando possibile.

Gli artefatti nella CESM possono essere classificati come specifici e non specifici: la prima categoria include tutti quei artefatti che possono presentarsi solo in un esame CESM, mentre la seconda raggruppa gli artefatti comuni sia alla CESM che alla mammografia tradizionale, artefatti relativi alla somministrazione di mdc iodato e artefatti di controllo di qualità.

#### **Artefatti non specifici:**

- Artefatti da movimento (Figura 10) le immagini low energy della CESM sono paragonabili alle immagini convenzionali, pertanto condividono anche gli stessi artefatti. Con l'introduzione della CESM, gli artefatti da movimento, anche se significativamente ridotti, rappresentano comunque un problema a causa di tempi di esposizione

e compressione più lunghi rispetto alla mammografia tradizionale. Nelle immagini ricombinate, l'artefatto appare come sfocatura dei margini della lesione e può essere ridotto con un'adeguata compressione.

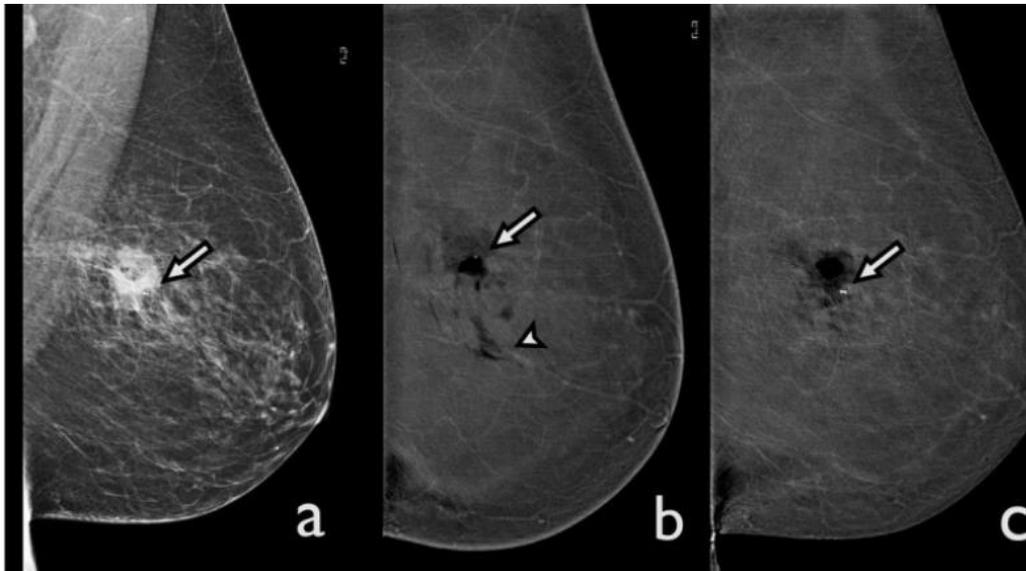


Figura 10: artefatto da movimento. L'immagine LE (a) mostra un ematoma post-biopsia insieme ad un marker iperintenso (freccia). Nell'immagine ricombinata (b) sono visibili bande nere (punta della freccia) e il marker risulta in una posizione differente (freccia), segno di avvenuto movimento durante l'acquisizione. Viene eseguita una nuova immagine (c), dove i segni di movimento non vengono più visualizzati e il marker è nella posizione giusta (freccia).

Artefatti da oggetti esterni: oggetti come vestiti, gioielli e persino capelli possono produrre artefatti e oscurare potenziali lesioni, se si insinuano nel campo di vista. Di conseguenza, tutti gli oggetti presenti al livello del torace devono essere rimossi e i capelli - legati prima di eseguire l'esame.

- Artefatti da intrappolamento dell'aria (Figura 11): in caso la pelle venga in contatto con il rilevatore o il piatto di compressione solo parzialmente, una piccola quantità di aria potrebbe rimanere intrappolata all'interno delle pieghe, generando un'area artefattuale con falso mascheramento di eventuali enhancement contrastografici.

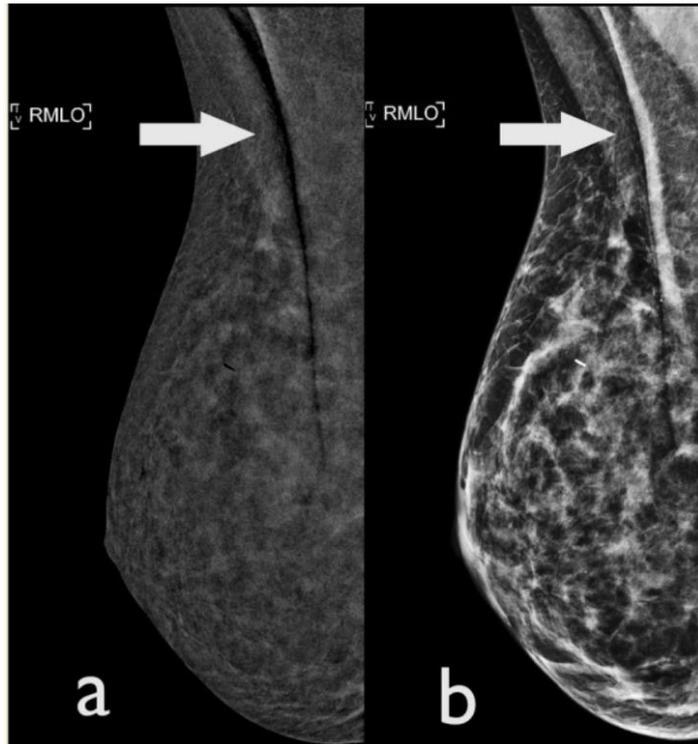


Figura 11: artefatto da intrappolamento dell'aria. Nell'immagine ricombinata (a) e in quella LE (b) è presente una linea nera (freccia), segno della presenza di aria in una piega della pelle.

- Artefatti da contaminazione da contrasto (Figura 12): è fondamentale che l'operatore sanitario, che somministra il mezzo di contrasto, non ne provochi fuoriuscite accidentali, che potrebbero contaminare l'apparecchiatura o l'area di studio. Il mezzo di contrasto genera la comparsa di piccoli punti bianchi sulle immagini ricombinate, che possono essere confusi con foci di enhancement.

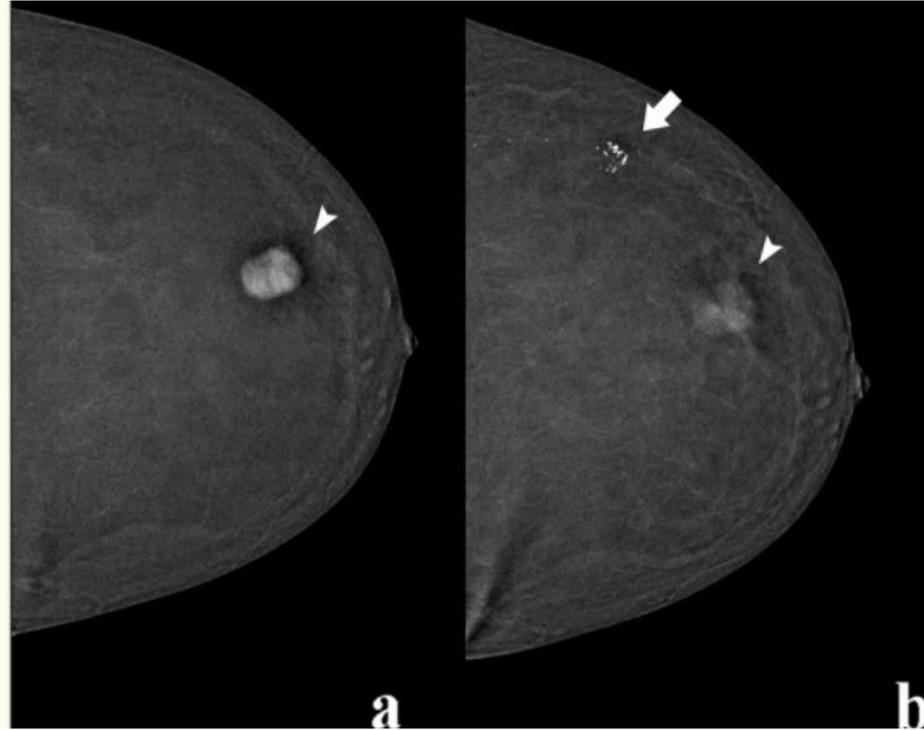
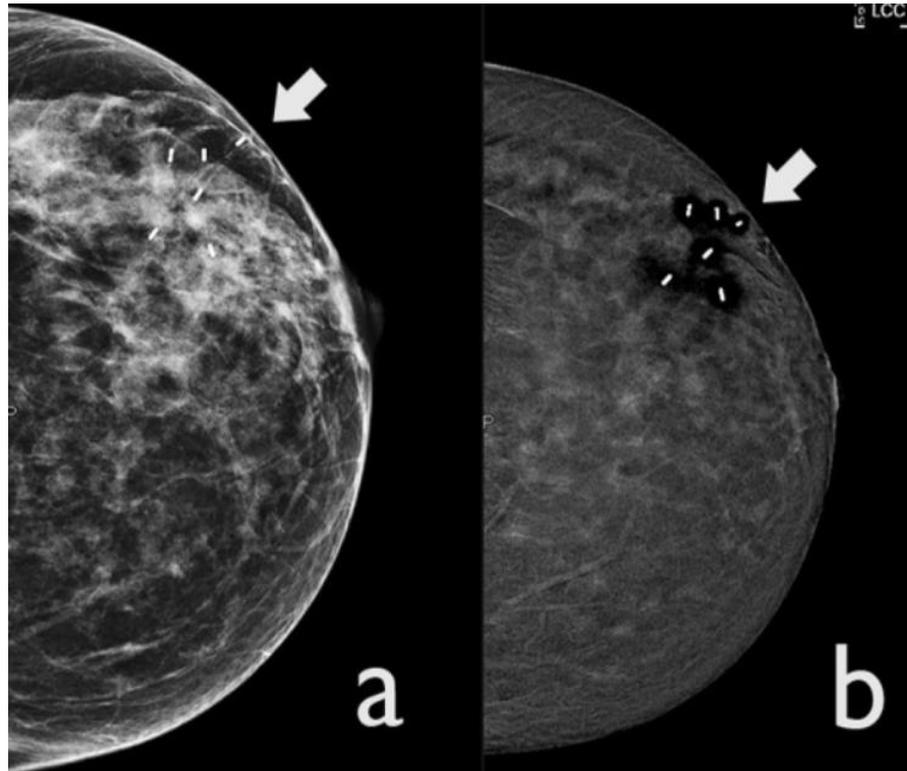


Figura 12: artefatto da contaminazione da contrasto. L'immagine ricombinata (a) mostra una lesione impregnata da mdc (punta della freccia). Viene eseguita un'immagine tardiva (b), in cui si è verificato il washout della lesione (punta della freccia) e sono visibili dei punti bianchi dove il contrasto ha aderito alla pelle (freccia).

### **Artefatti specifici:**

- Artefatti da marker post biopsia (Figura 13): sulle immagini CESM ricombinate, tutti i marcatori appaiono come strutture iperdense; alcuni materiali di composizione dei marker, però, possono dare luogo a un alone scuro circostante.



*Figura 13: artefatto da marker post biopsia. Nell'immagine LE (a) sono visibili dei marker iperintensi, posizionati a seguito di una biopsia eco-guidata (freccia). Gli stessi marker nell'immagine ricombinata (b) presentano un alone scuro che li circonda (freccia).*

- Artefatti da protesi mammarie (Figura 14): le protesi mammarie sono dispositivi medici in silicone che vengono impiantati all'interno del seno e si utilizzano nella chirurgia estetica e ricostruttiva. Esse tendono a produrre gravi artefatti nelle immagini ricombinate della CESM; per questo motivo si preferisce la risonanza magnetica come modalità di imaging per valutarne l'integrità.

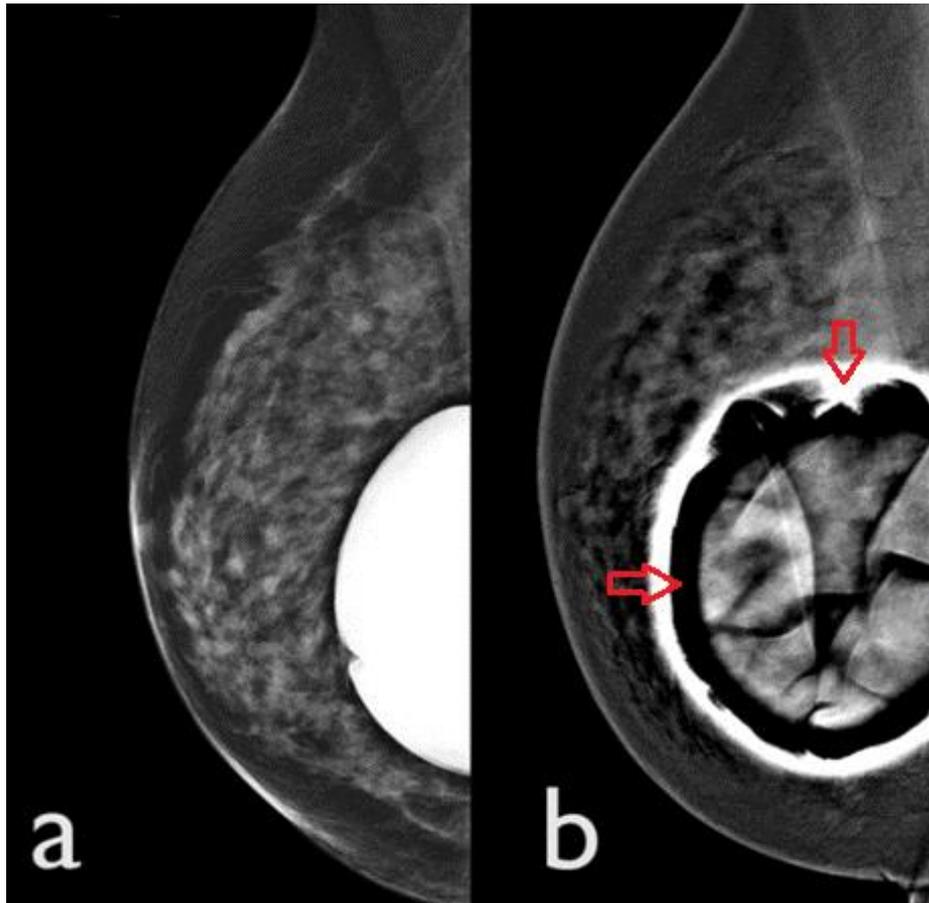
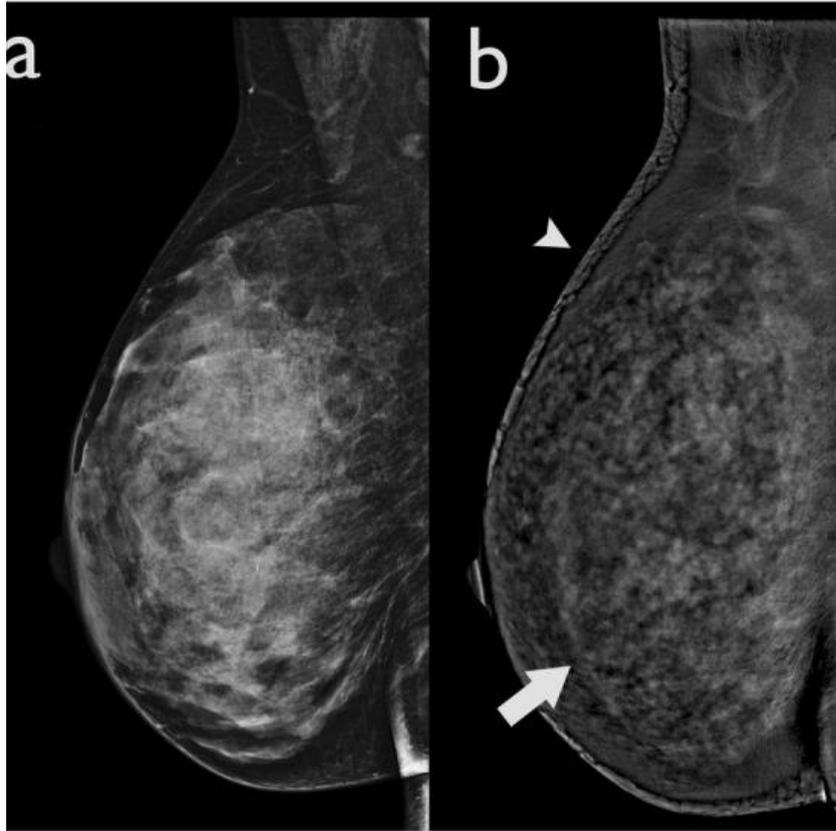


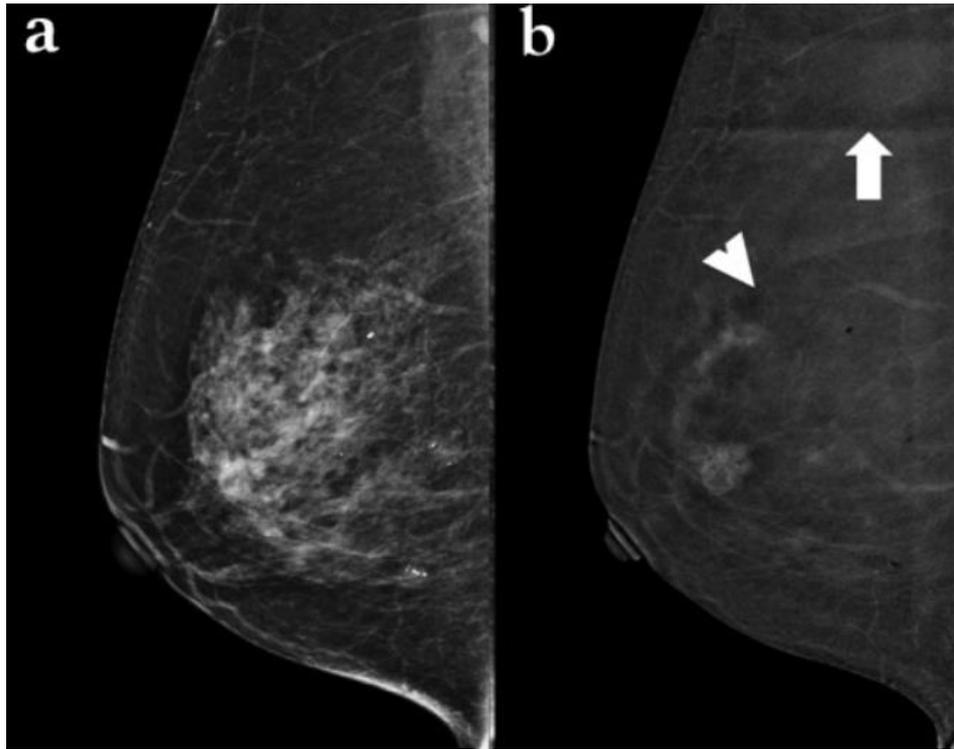
Figura 14: artefatto da protesi mammaria. Nell'immagine LE (a) è visibile una protesi mammaria iperintensa in situ. La protesi in questione provoca una serie di artefatti (freccie) nell'immagine ricombinata (b).

- Artefatto “Breast - in - breast” (Figura 15): noto anche come “artefatto del seno all’interno di un seno”, si verifica in presenza di differenti spessori tra la regione centrale e periferica del seno. La radiazione scatter che ne deriva può portare ad un’errata elaborazione dell’immagine da parte dell’algoritmo dedicato del software. L’artefatto si presenta come una linea curva ipodensa che decorre parallelamente al bordo della pelle. Anche se, nella maggior parte dei casi, non compromette la qualità dell’immagine, potrebbe oscurare piccoli foci contrastografici situati nelle sue prossimità.



*Figura 15: artefatto ad aureola. A sinistra, l'immagine LE (a) presenta una mammella priva di artefatti. A destra, l'immagine ricombinata (b) mostra l'ombra di un seno (freccia) all'interno del seno e il contorno della mammella possiede un doppio margine (punta della freccia).*

- Artefatto “ghost” o “fantasma” (Figura 16): a causa della rapida successione delle acquisizioni in un esame CESM, un'immagine potrebbe produrre un segnale latente che andrebbe a sovrapporsi all'immagine della scansione successiva. Se l'artefatto dovesse persistere su più pazienti, allora potrebbe essere necessaria una ricalibrazione del detettore.



*Figura 16: artefatto “fantasma”. Nell’immagine LE (a) non vengono visualizzati artefatti apparenti, mentre l’immagine ricombinata (b) riporta il segnale dell’acquisizione precedente in proiezione cranio-caudale (punta della freccia). In più, è presente un artefatto della linea ascellare (freccia).*

## 6. Materiali e metodi

Il seguente studio è stato condotto su un campione di 136 pazienti, che hanno eseguito l'esame CESM presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, a partire da settembre 2020 e fino alla sua conclusione a luglio 2024.

### 6.1. Mammografo e controlli di qualità

Il mammografo utilizzato per condurre lo studio è il Giotto Class 30000, della ditta IMS, con cui è possibile eseguire mammografie tradizionali, acquisizioni in Tomosintesi e in Dual-Energy, modalità utilizzata nel protocollo CESM (Figura 17). Tutte le caratteristiche tecniche sono state riassunte nella tabella 7 (Tabella 7).



*Figura 17: mammografo Giotto Class 30000, utilizzato per lo studio.*

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

Tabella 7: parametri tecnici del mammografo Giotto Class 30000.

Sono state selezionate le pazienti appartenenti a differenti fasce d'età, che sono state raggruppate nella seguente tabella (Tabella 8):

| Fasce d'età (anni) | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 | 80-89 | 90-99 | Totale |
|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| Numero pazienti    | 5     | 36    | 32    | 31    | 23    | 8     | 1     | 136    |

Tabella 8: suddivisione delle pazienti in fasce d'età.

Il mammografo utilizza un software modulare, denominato RAFFAELLO, per l'acquisizione, la rielaborazione e la revisione delle immagini. Esso è integrato con il sistema RIS (Radiology Information System) che consente l'accesso alle informazioni cliniche del singolo paziente e permette la gestione della worklist ospedaliera. Per garantire un flusso di lavoro costante ed efficiente, il sistema minimizza le operazioni di regolazione della posizione del gantry tra una proiezione e l'altra, attraverso il posizionamento isocentrico automatico. Inoltre, specificatamente per la modalità CESM, sono presenti funzioni come il calcolo automatico del bolo di mdc in base al peso della paziente e il timer per monitorare il tempo trascorso dall'iniezione. È garantita un'ottima visibilità dello iodio fino a concentrazioni di 0,5 mg/cm<sup>2</sup>, grazie all'algoritmo di eliminazione degli

artefatti da movimento tra le acquisizioni LE e HE e alla modalità di ricalibrazione del sistema.

Il mammografo è stato installato nel nostro centro a settembre del 2019 ed è stato sottoposto ad accettazione e ai test di verifica da parte della Fisica Sanitaria e dagli specialisti della ditta produttrice, per poter garantire che tutti i parametri tecnici rispettassero i valori di riferimento stabiliti dai protocolli nazionali e internazionali. Precisamente, i parametri misurati e analizzati sono i seguenti:

- Rendimento del tubo radiogeno e lo spessore emivalente (SEV/HVL) (Tabelle 9 e 10).

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

Tabella 9: misurazioni del rendimento del tubo radiogeno.

| 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 10: misurazioni dello spessore emivalente.

- Linearità della dose rispetto alla variazione dei mAs (Grafico 2 e 3).

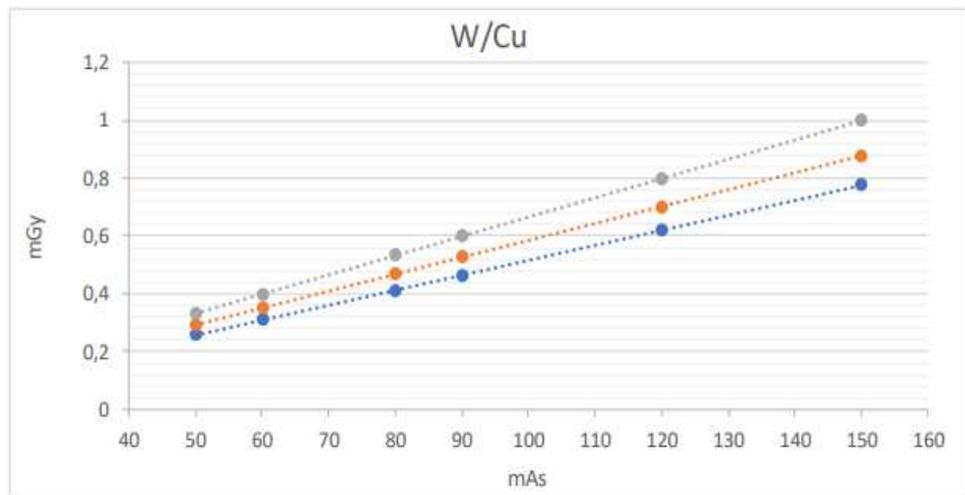


Grafico 3: misurazione della linearità della dose al variare dei mAs, utilizzando l'anodo in tungsteno in combinazione con il filtro in rame.

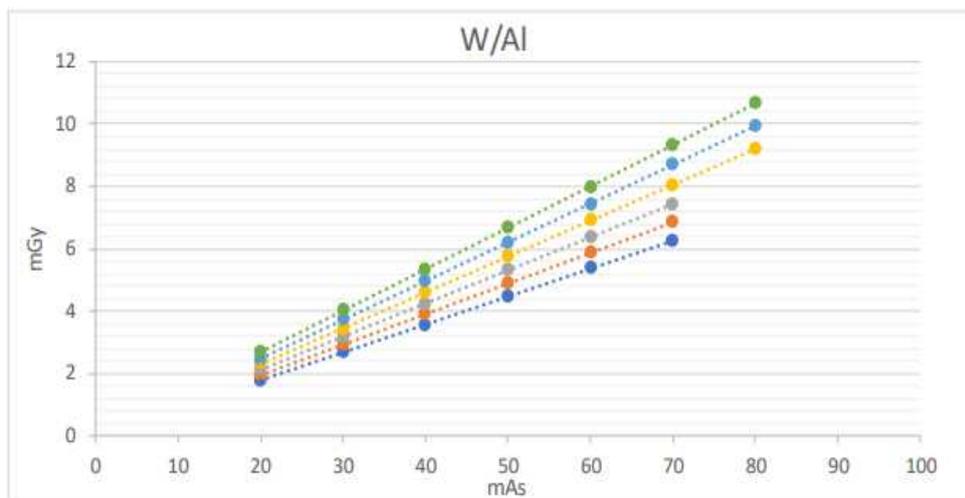


Grafico 4: misurazione della linearità della dose al variare dei mAs, utilizzando l'anodo in tungsteno in combinazione con il filtro in alluminio.

- Risposta del detettore: sono stati effettuati i controlli di qualità riferiti al rapporto segnale-rumore (SNR), al rapporto contrasto-rumore (CNR), all'uniformità e alla risoluzione spaziale (MTF) (Grafico 4).

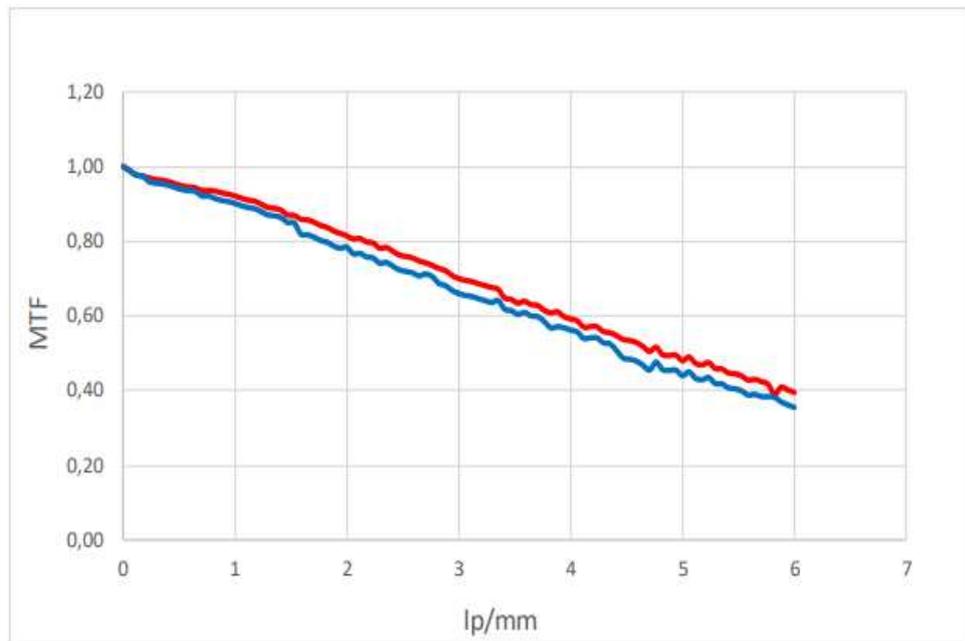


Grafico 5: misurazione della MTF.

Successivamente, è stato valutato l'AGD (Average Glangular Dose) o Dose Ghiandolare Media, che rappresenta la dose assorbita dalla ghiandola mammaria a seguito di un esame mammografico. La formula per calcolare l'AGD è un prodotto tra l'ESAK (Entrance Surface Air Kerma) e i fattori correttivi  $g$ ,  $c$  ed  $s$

$$\mathbf{AGD = ESAK * g * c * s \quad \text{dove:}}$$

- L'ESAK è definito come il kerma in aria nel punto di intersezione tra l'asse del fascio radiogeno e la superficie di ingresso nell'organo esaminato
- $g$  è un fattore di conversione del kerma in un seno composto da 50% di tessuto adiposo e 50% di tessuto ghiandolare, stimato interpolando lo spessore del seno e l'HVL

-  $c$  è un fattore di correzione per un seno dalla composizione differente da quella di riferimento

-  $s$  è un fattore di correzione della qualità dei raggi X, in caso di diverse combinazioni tra anodo e filtro.

Quindi, sono state messe in comparazione l'AGD calcolata utilizzando la formula e i fattori correttivi di riferimento e l'AGD nell'Header DICOM delle immagini acquisite. Entrambe si riferiscono a scansioni LE ed HE, date dall'utilizzo di un filtro prima in alluminio e poi in rame. I risultati ottenuti sono riassunti nelle tabelle che seguono (Tabelle 11 e 12):

| 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 11: valori di AGD ed ESAK calcolati per diversi spessori di PMMA utilizzando il filtro in 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 12: valori di AGD ed ESAK calcolati per diversi spessori di PMMA utilizzando il filtro in Cu.

Per eseguire le misurazioni, sono state utilizzate delle lastre in polimetilmetacrilato (PMMA), che simulano i diversi spessori della

mammella (da 20 a 70 mm), insieme ad un multimetro, modello Raysafe X2i, provvisto di un rilevatore a stato solido calibrato per i fasci radiogeni usati in fase di studio (Figura 18).



*Figura 18: rilevatore utilizzato per lo studio.*

Infine, è stata calcolata l'AGD anche per le scansioni mammografiche in 2D e le misurazioni sono state confrontate con i valori di AGD accettabile e auspicabile, suggerite dalle linee guida della EUREF (European Reference

Organisation for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services)  
(Grafici 5 e 6).

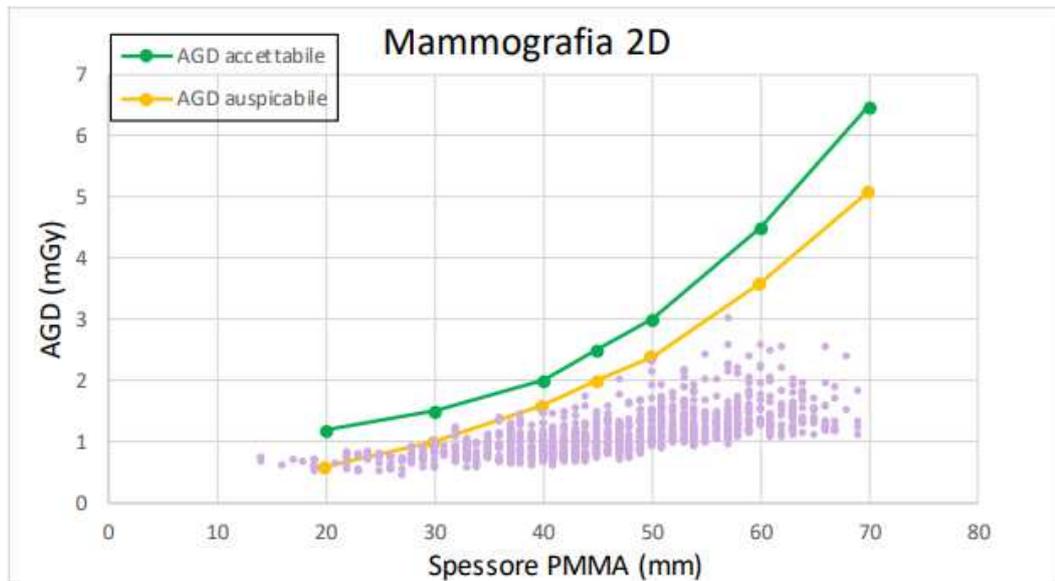


Grafico 6: misurazioni di AGD rispetto allo spessore di PMMA per la mammografia 2D.

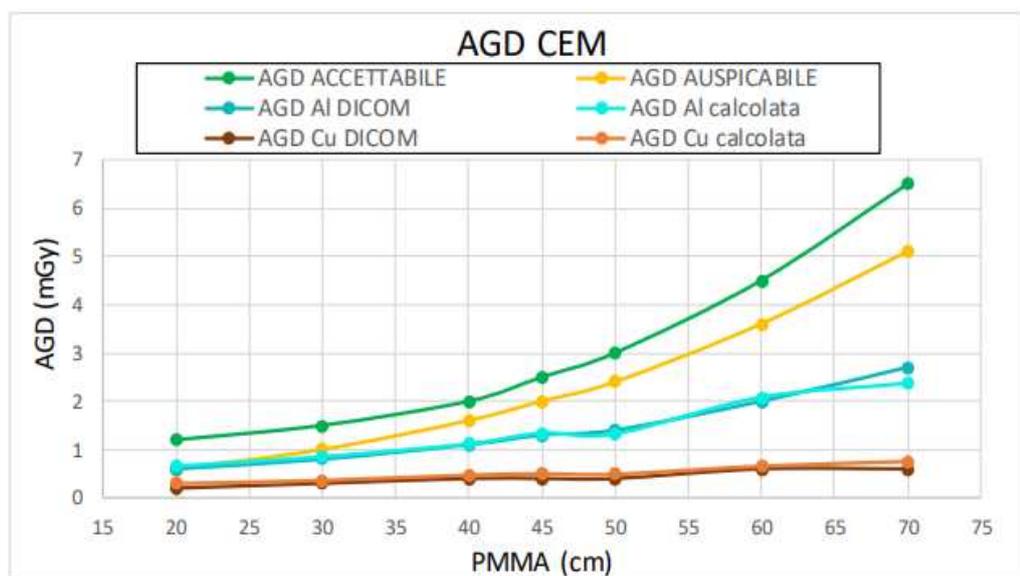


Grafico 7: confronto dell'andamento della dose con i riferimenti EUREF.

È possibile notare come le acquisizioni effettuate siano al di sotto dei limiti accettabili e auspicabili, dettati dall'EUREF, sia per esposizioni LE (W/Al) che HE (W/Cu).

## 6.2. Protocollo di acquisizione

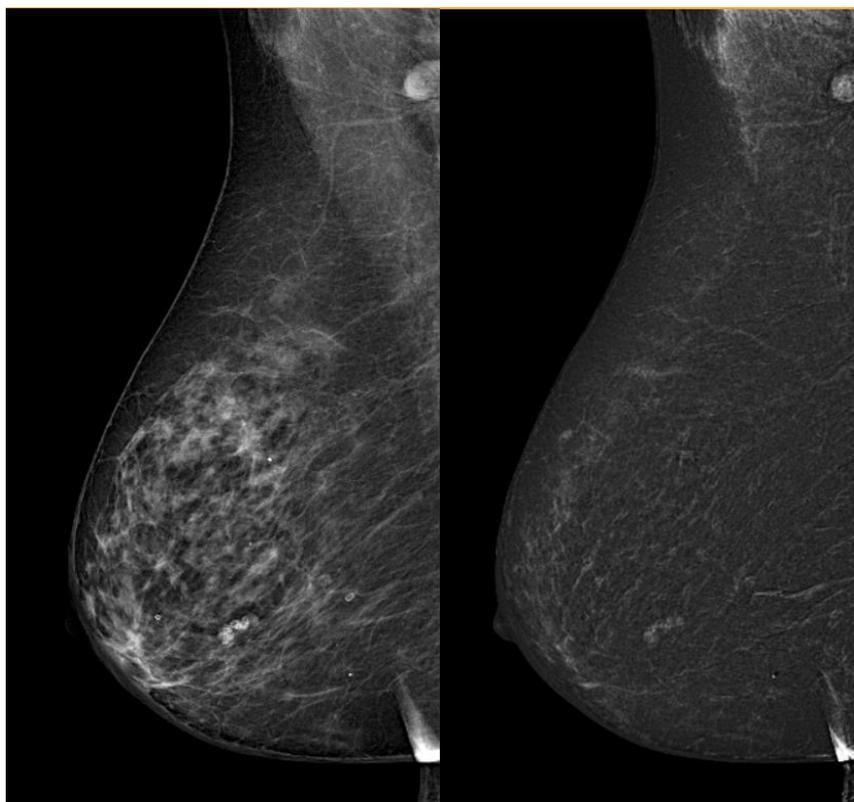
Il protocollo per questo studio è stato rilasciato e approvato dal comitato etico nel maggio del 2020 e successivamente è stato aggiornato nel novembre del 2022, acquisendo come titolo “*Carcinoma mammario: staging locoregionale e diagnosi istologica*”. È possibile consultare il suddetto protocollo in Allegato 1.

L'esame inizia con la preparazione della paziente che viene accolta in diagnostica, vengono raccolti i suoi dati anagrafici e viene fatto firmare il consenso informato all'esecuzione della procedura e alla somministrazione del mezzo di contrasto iodato per via endovenosa. Al contempo, devono essere controllati gli esami ematochimici della paziente per assicurarsi che i valori di creatinemia siano entro i limiti consentiti e va raccolta l'anamnesi relativa ad eventuali allergie, in particolare al mdc iodato. Infine, viene visionata l'ultima mammografia eseguita dalla paziente o altri esami senologici, da confrontare con l'esame CESM, e viene preso un accesso nella vena antecubitale del braccio per l'iniezione del mezzo di contrasto. Viene utilizzato del mdc iodato con una concentrazione di 350 o 370 mg/ml (Iobitridolo 350 mg/ml, Ioexolo 350 mg/ml o Iopamidolo 370 mg/ml) e la quantità somministrata è di 1,5 ml/kg, prendendo in considerazione il peso della paziente. Quest'ultima viene fatta sedere e viene effettuata l'iniezione attraverso un iniettore automatico a doppia via, dove passa il farmaco seguito dalla soluzione fisiologica, con un flusso pari a 2,5-3 ml/s. In questa fase la mammella non viene compressa per permettere al contrasto di impregnare l'intera ghiandola.

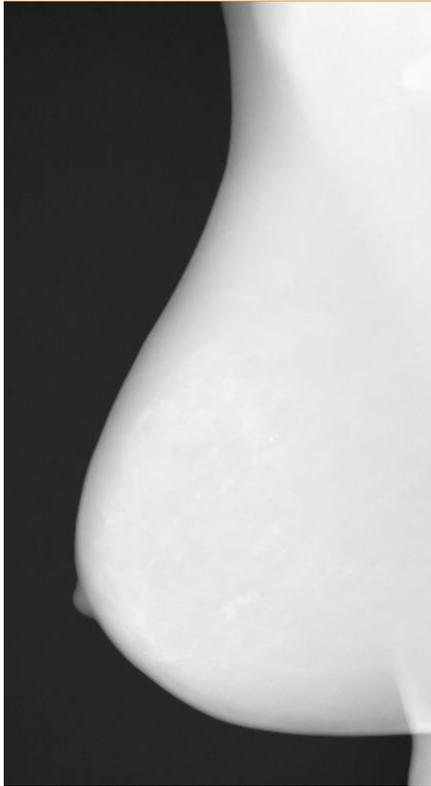
Il tempo di visualizzazione del mdc all'interno della mammella è di 10-15 minuti. Quindi, le prime quattro acquisizioni vengono effettuate a 2 minuti dall'iniezione del mezzo di contrasto, sia in proiezione cranio-caudale (CC) che in proiezione medio-laterale obliqua (MLO) per entrambi i seni, iniziando da quello malato. Il protocollo poi prevede la ripetizione delle medesime proiezioni sulla mammella sede di malattia in fase tardiva, a circa

8-10 minuti dall'iniezione, per osservare l'eventuale washout del contrasto dalla lesione; queste, però, non sono state eseguite per tutte le pazienti, a giudizio del clinico presente, in quanto avrebbero aumentato la dose di radiazione assorbita, senza aggiungere informazioni utili alla diagnosi. Delle 136 pazienti totali, solo 10 hanno ripetuto le quattro proiezioni iniziali, 5 non hanno effettuato le acquisizioni tardive e le restanti 121 sono state sottoposte a un numero variabile di proiezioni.

Al termine della procedura, vengono presentati al medico radiologo due tipi di immagine: l'immagine LE, che fornisce le stesse informazioni diagnostiche di una mammografia 2D, e l'immagine ricombinata CESM, ottenuta a partire da quelle LE ed HE (Figura 19). L'immagine HE, che non viene visualizzata, ha il solo scopo di essere l'immagine da sottrarre alle LE per ottenere la ricombinata CESM (Figura 20).



*Figura 19: a sinistra è rappresentata un'immagine LE e a destra un'immagine ricombinata.*



*Figura 20: immagine HE, non visionata durante la refertazione.*

## **7. Risultati**

I dati necessari per lo svolgimento dello studio sono stati estrapolati dalle immagini LE ed HE e contenuti nell'Header DICOM. In particolare, sono state esportate le seguenti informazioni: spessore delle mammelle, forza di compressione e dose ghiandolare media. Inoltre, si è cercato di trovare una correlazione tra questi parametri e la categoria BIRADS assegnata ad ogni paziente, in base alla composizione del seno.

Nella seguente tabella sono stati riassunti il numero di proiezioni per diversi range di spessore ghiandolare insieme all'AGD totale media (HE + LE) (Tabella 13). I risultati ottenuti sono poi stati rielaborati nel Grafico 7, dove è stata anche sovrapposta l'informazione dell'AGD media per ogni classe di spessore.

| classe di spessore (mm) | n. proiezioni mammella dx | n. proiezioni mammella sn | n. proiezioni tardive | n. proiezioni totali | media H+L (mGy) |
|-------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------|
| <40                     | 60                        | 51                        | 51                    | 162                  | 1,358           |
| 40-49                   | 71                        | 59                        | 49                    | 179                  | 1,762           |
| 50-59                   | 66                        | 76                        | 55                    | 197                  | 2,032           |
| 60-69                   | 45                        | 50                        | 37                    | 132                  | 2,439           |
| 70-79                   | 15                        | 20                        | 12                    | 47                   | 2,972           |
| 80-89                   | 10                        | 6                         | 7                     | 23                   | 3,648           |
| ≥90                     | 2                         | 3                         | 0                     | 5                    | 5,200           |

Tabella 13: numero di proiezioni e AGD media per range di spessore del seno.

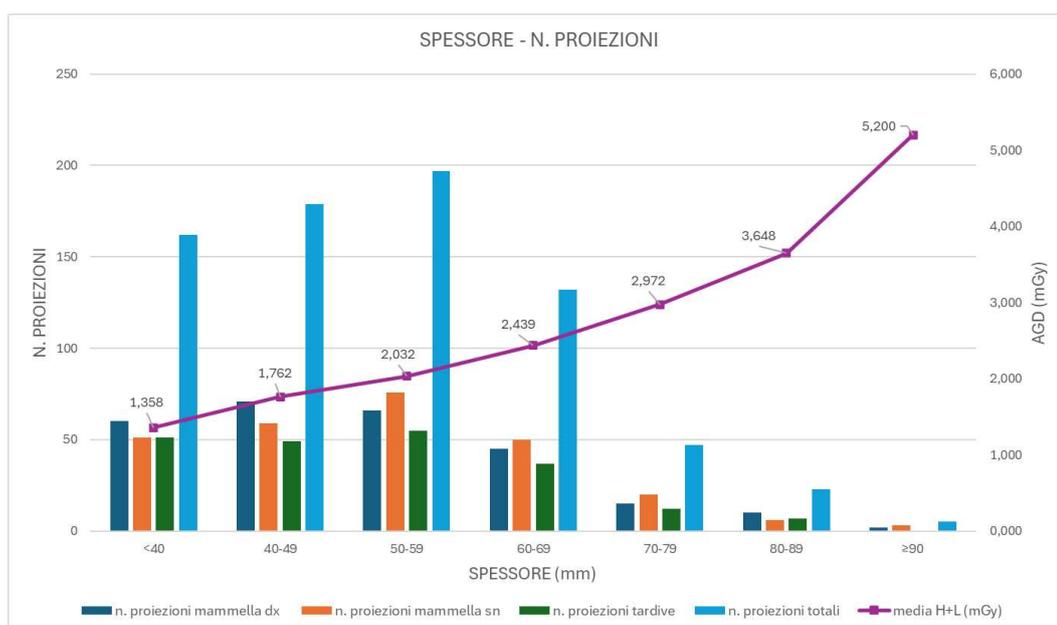


Grafico 8: dati della Tabella 13 in forma di grafico.

Inoltre, è stata calcolata la media degli spessori nelle proiezioni CC ed MLO, sia per le esposizioni precoci (entro i 6 minuti dalla somministrazione di mdc), sia per quelle tardive (dopo 10 minuti dall'iniezione) (Tabella 14).

| PROIEZIONE | Spessore medio (mm) acquisizione precoce | Spessore medio (mm) acquisizione tardiva |
|------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| CC         | 48,81 ± 13,55                            | 49,13 ± 13,41                            |
| MLO        | 54,45 ± 15,45                            | 52,53 ± 15,26                            |

Tabella 14: spessore medio e deviazione nelle proiezioni di indagine.

## 7.1. Valutazioni dosimetriche

Ai fini dello studio, è stato estrapolato il dato dell'AGD assorbita durante le acquisizioni direttamente dall'Header DICOM sia per le proiezioni CC che MLO. I seguenti grafici mostrano un aumento lineare della dose, e mettendolo in correlazione con lo spessore delle acquisizioni precoci e tardive, divise per lato (da Grafico 8 a 11).

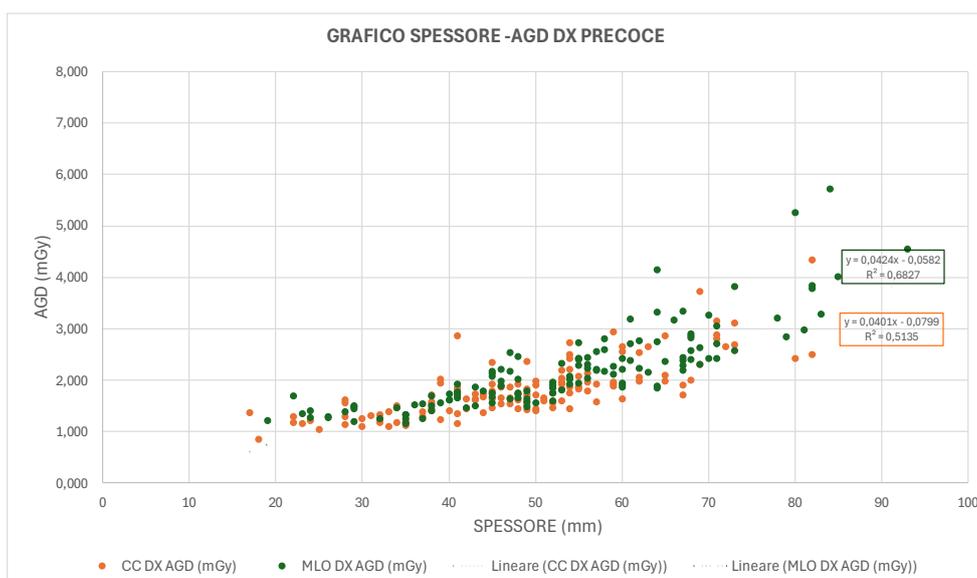


Grafico 9: andamento della dose per la mammella destra in fase precoce.

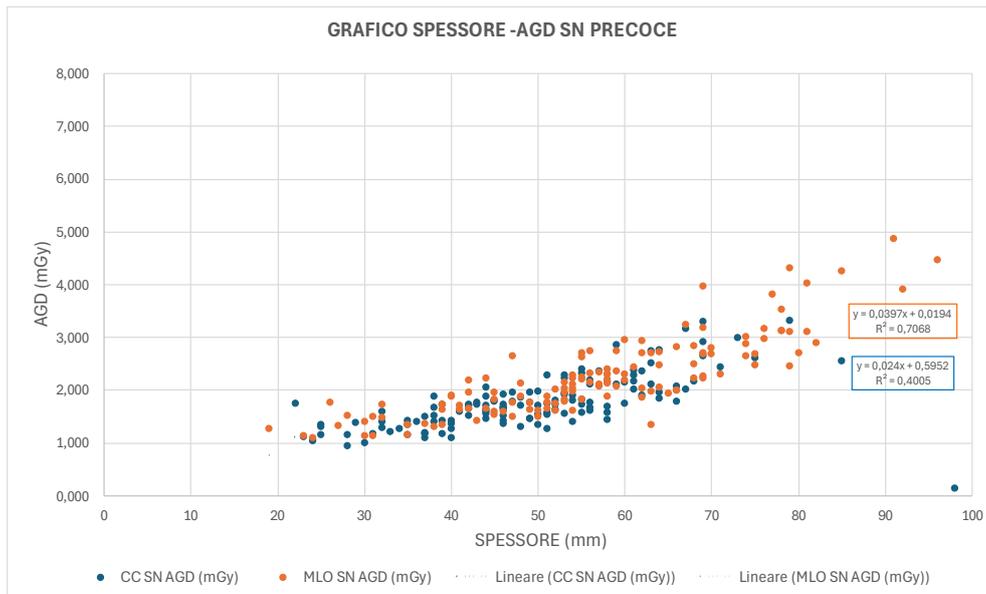


Grafico 10: andamento della dose per la mammella sinistra in fase precoce.

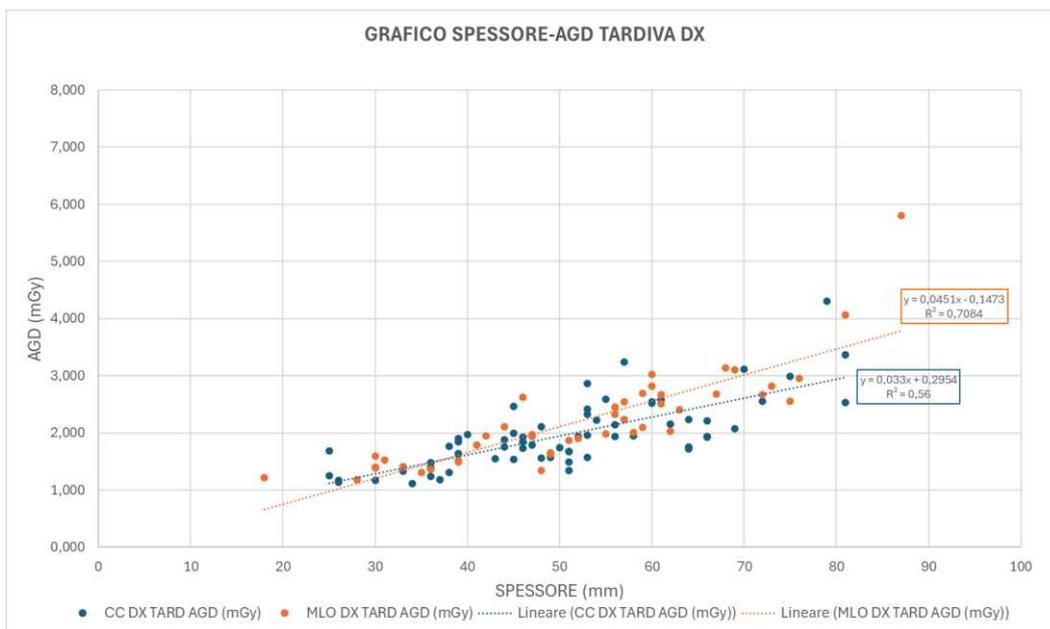


Grafico 11: andamento della dose per la mammella destra in fase tardiva.

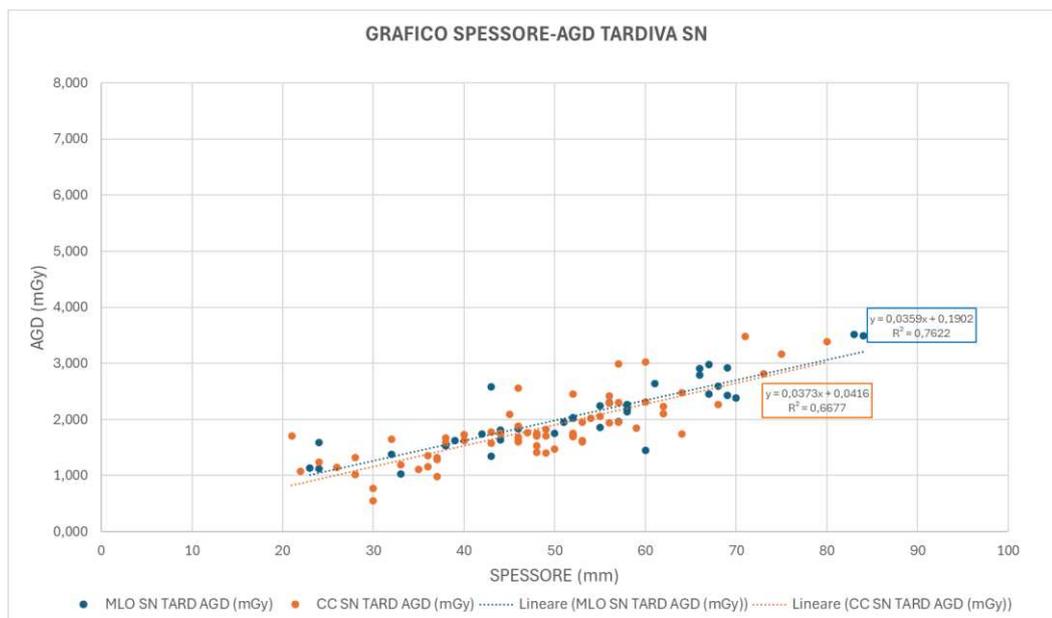


Grafico 12: andamento della dose per la mammella sinistra in fase tardiva.

Si è proceduto successivamente a mettere in correlazione l'AGD delle immagini HE ed LE, indipendentemente dalla proiezione, con lo spessore della mammella sia per il lato destro che per il lato sinistro (Grafici 12 e 13). È possibile notare come l'AGD riportata si trovi entro i limiti definiti accettabili dall'EUREF e, per mammelle di spessore  $\geq 50$ , questo valore tende a mantenersi anche al di sotto dei limiti auspicabili. Osservando il Grafico 12, i punti relativi al dato dosimetrico fuori range sono da riferire ad acquisizioni su mammella patologica con malattia avanzata all'esordio (pT4) (Figure 21 e 22).

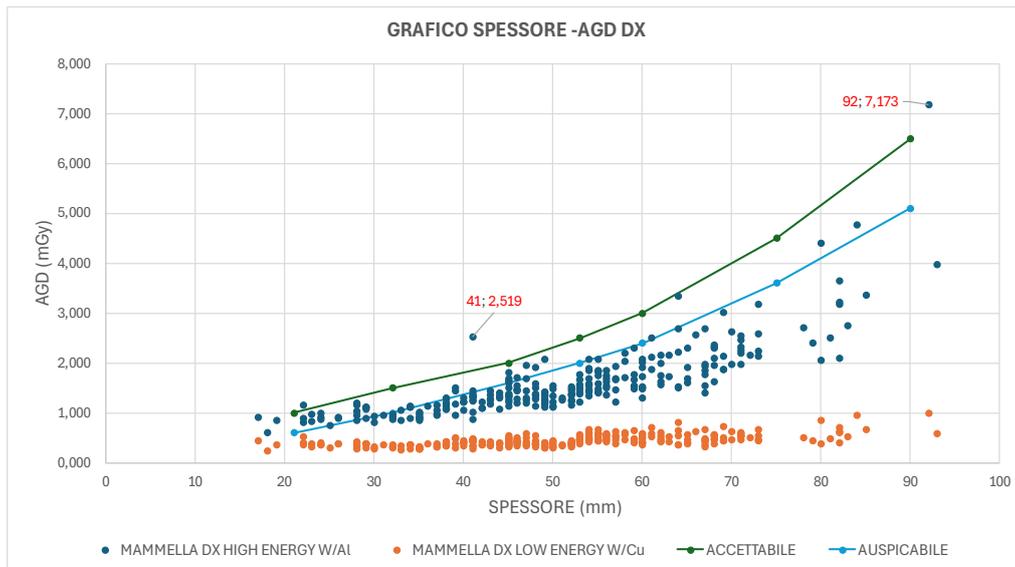


Grafico 13: valori di AGD nelle immagini LE ed HE per la mammella destra.

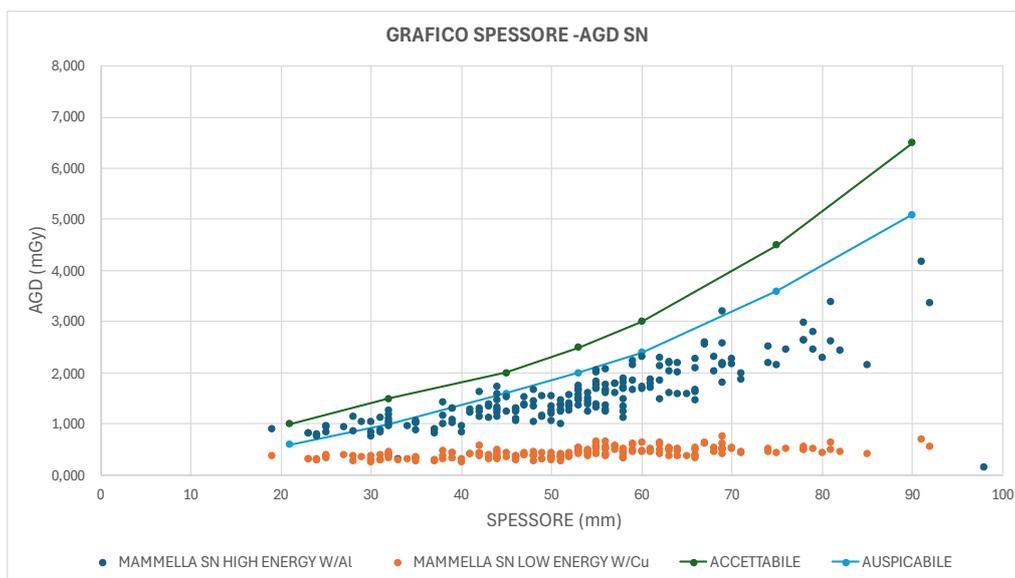
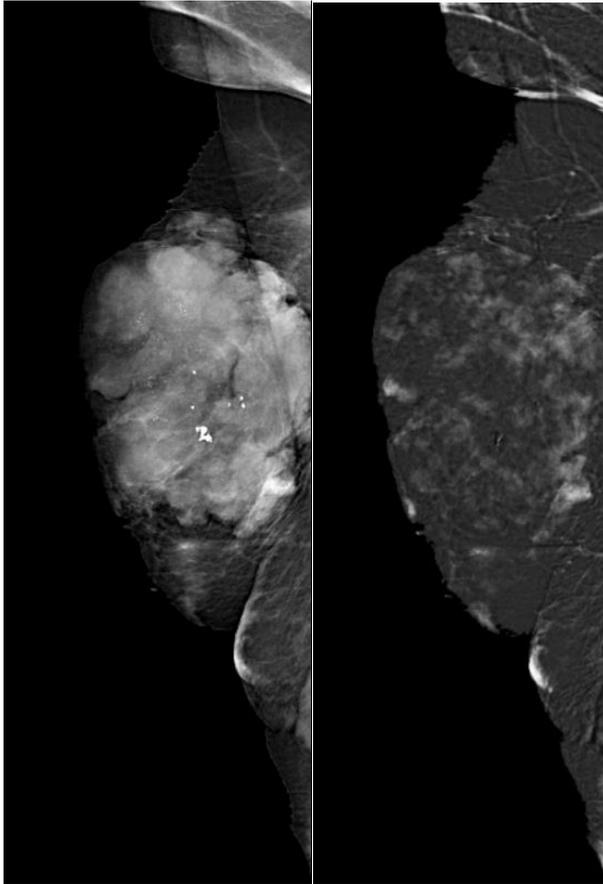


Grafico 14: valori di AGD nelle immagini LE ed HE per la mammella sinistra.



*Figura 21: immagini mammografiche LE e CESM della paziente con malattia avanzata all'esordio.*



*Figura 22: slice di Tomografia computerizzata che mostra la mammella della paziente con malattia avanzata all'esordio.*

Lo stesso procedimento è stato ripetuto per le proiezioni tardive (Grafici 14 e 15), dove è possibile confermare il dato precedentemente osservato.

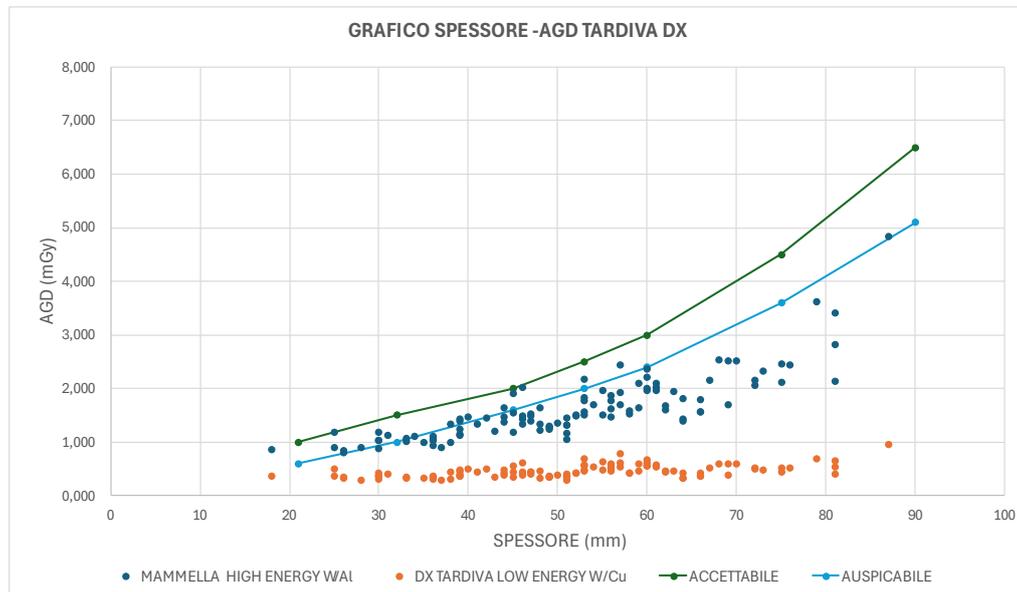


Grafico 15: valori di AGD nelle immagini LE ed HE per le proiezioni tardive della mammella destra.

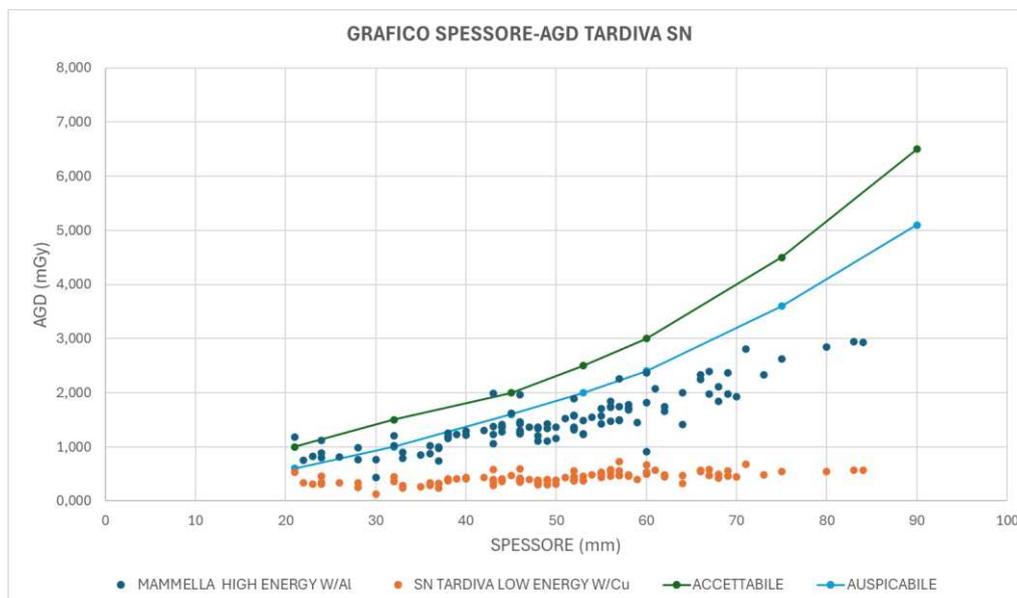


Grafico 16: valori di AGD nelle immagini LE ed HE per le proiezioni tardive della mammella destra.

Infine, è stata messa in comparazione l'AGD cumulativa delle sole esposizioni LE, che può essere attribuita ad una mammografia 2D convenzionale, con l'AGD cumulativa dell'esame CESM, senza considerare la dose aggiuntiva delle proiezioni tardive (Grafico 16). I risultati ci mostrano

un aumento considerevole della dose assorbita, giustificata però dalla completezza della diagnosi nell'esame CESM.

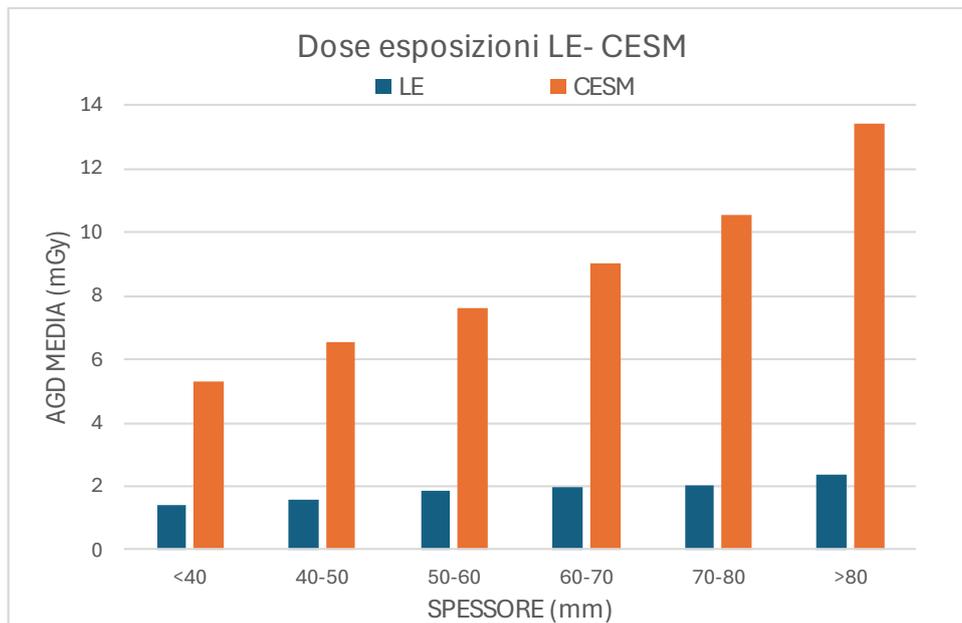


Grafico 17: comparazione tra la dose complessiva in CESM e nella mammografia tradizionale.

## 7.2. Valutazioni sulla forza di compressione

Oltre alla dosimetria, sono stati analizzati i valori della forza di compressione in Newton esercitati sulla mammella di ogni paziente. In particolare, si è cercato di osservare se esiste una correlazione tra la forza di compressione ed altri parametri, come l'AGD e lo spessore della mammella.

Innanzitutto, sono stati valutati i parametri di compressione in relazione allo spessore della ghiandola, più precisamente, in proiezione cranio-caudale sia per la mammella destra che sinistra (Grafici 17 e 18).

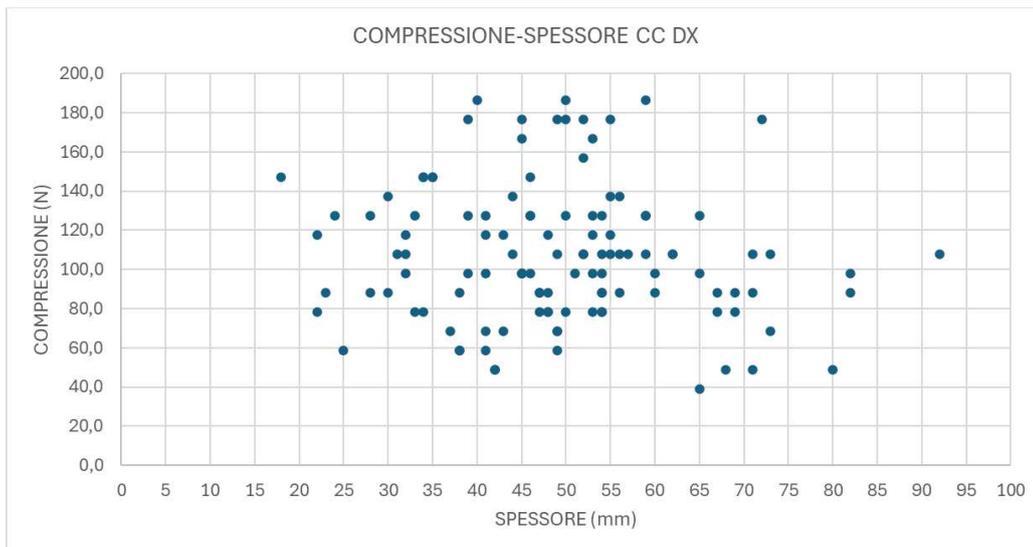


Grafico 18: correlazione tra la compressione e lo spessore della mammella destra, in proiezione CC.

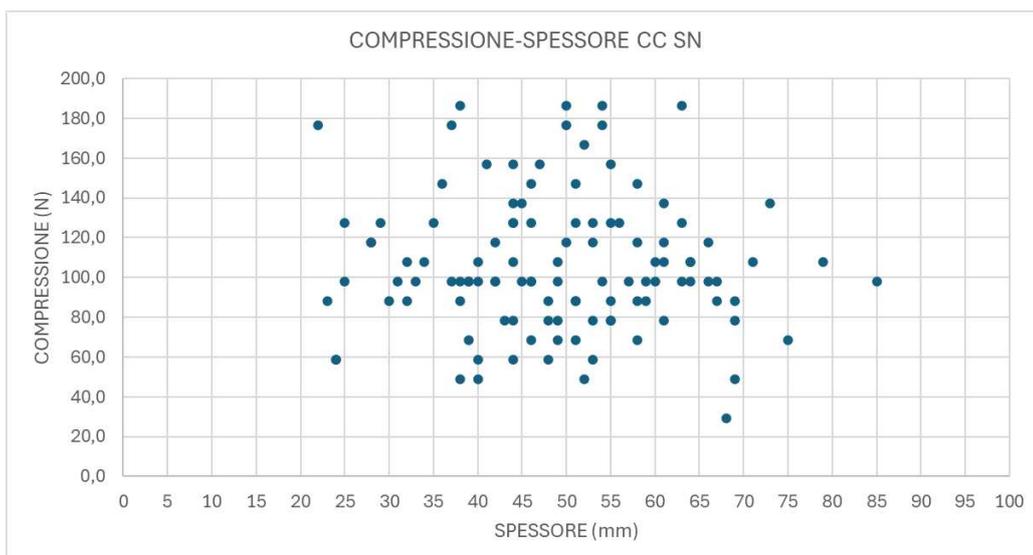


Grafico 19: correlazione tra la compressione e lo spessore della mammella sinistra, in proiezione CC.

La stessa valutazione è stata eseguita per la proiezione medio-laterale obliqua, anche in questo caso per entrambe le mammelle (Grafici 19 e 20), senza riscontro di alcuna correlazione.

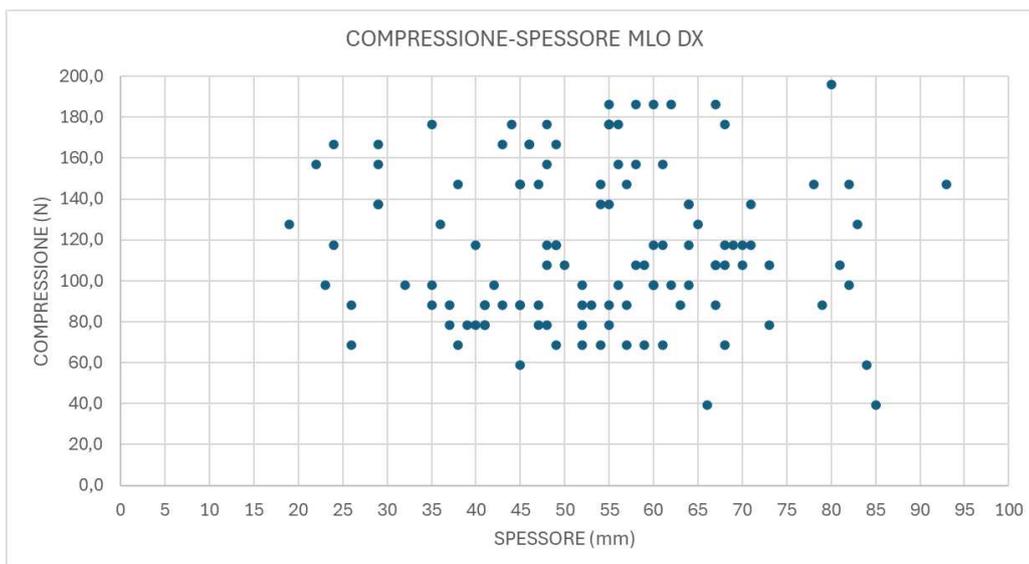


Grafico 20: correlazione tra la compressione e lo spessore della mammella destra, in proiezione MLO.

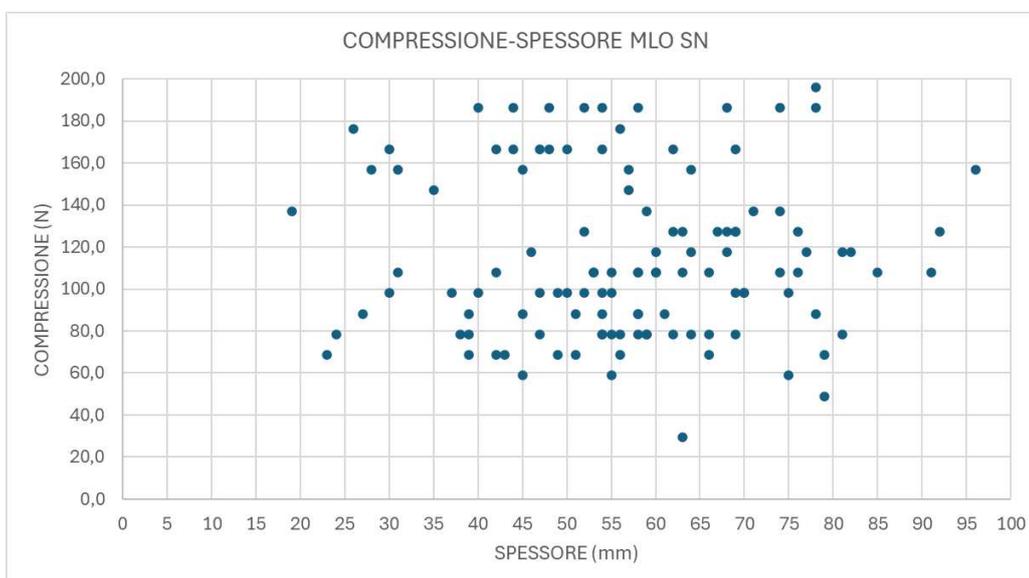


Grafico 21: correlazione tra la compressione e lo spessore della mammella sinistra, in proiezione MLO.

In seguito, si è quindi tentato di trovare una correlazione tra la compressione e la dose assorbita dalla mammella. Secondo la letteratura e i risultati ottenuti precedentemente, la dose somministrata alla mammella diminuisce al diminuire del suo spessore. Dunque, si è voluto vedere se all'aumentare della forza di compressione, ci sarebbe stata una diminuzione dell'AGD.

I grafici sottostanti descrivono l'andamento dell'AGD all'aumentare della forza di compressione in proiezione CC delle mammelle destra e sinistra (Grafici 21 e 22).

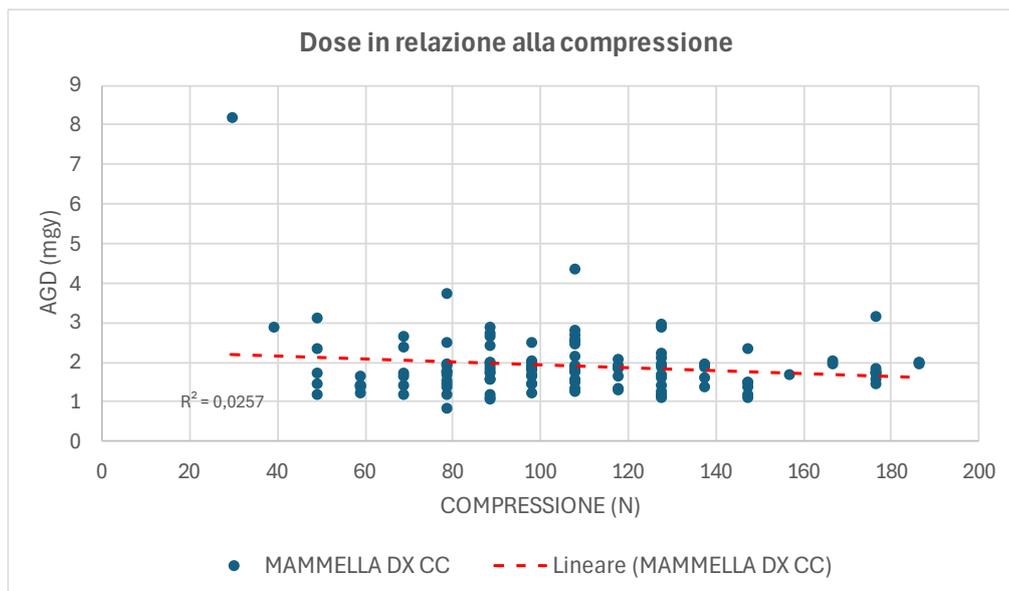


Grafico 22: correlazione tra la compressione e l'AGD nella mammella destra, in proiezione CC.

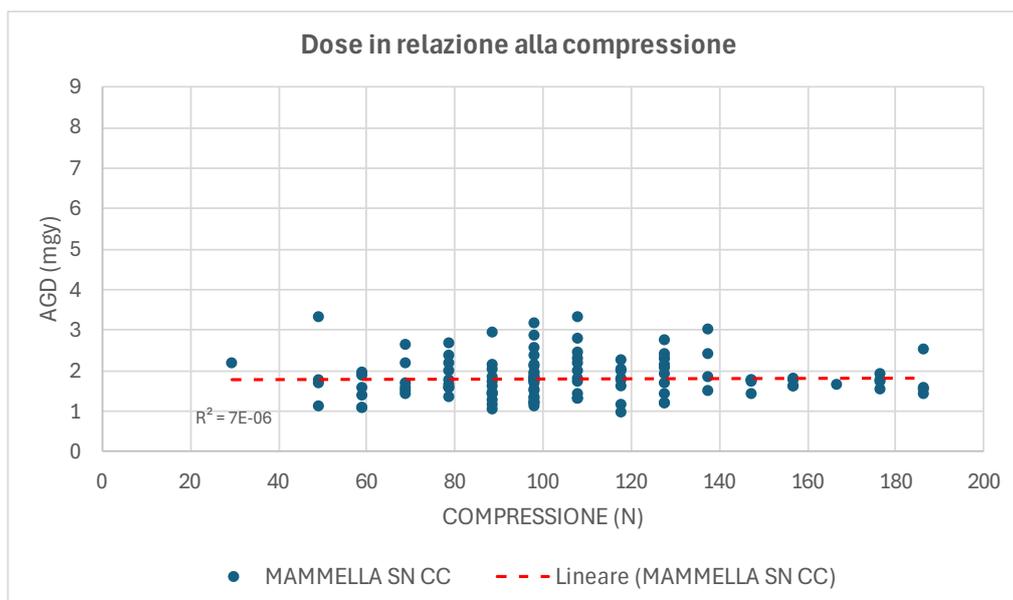


Grafico 23: correlazione tra la compressione e l'AGD nella mammella sinistra, in proiezione CC.

L'analisi dei due parametri è stata ripetuta anche per le proiezioni MLO in entrambe le mammelle (Grafici 23 e 24).

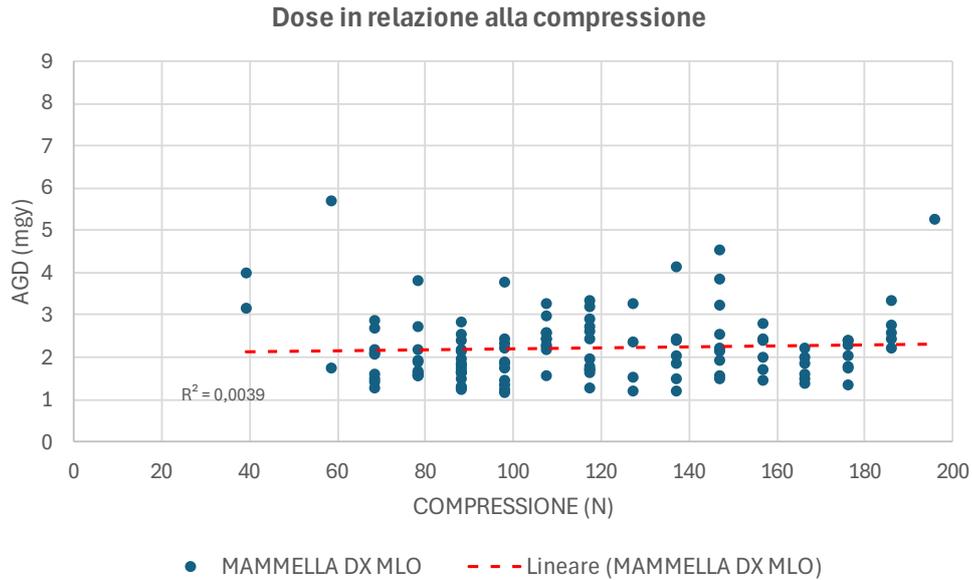


Grafico 24: correlazione tra la compressione e l'AGD nella mammella destra, in proiezione MLO.

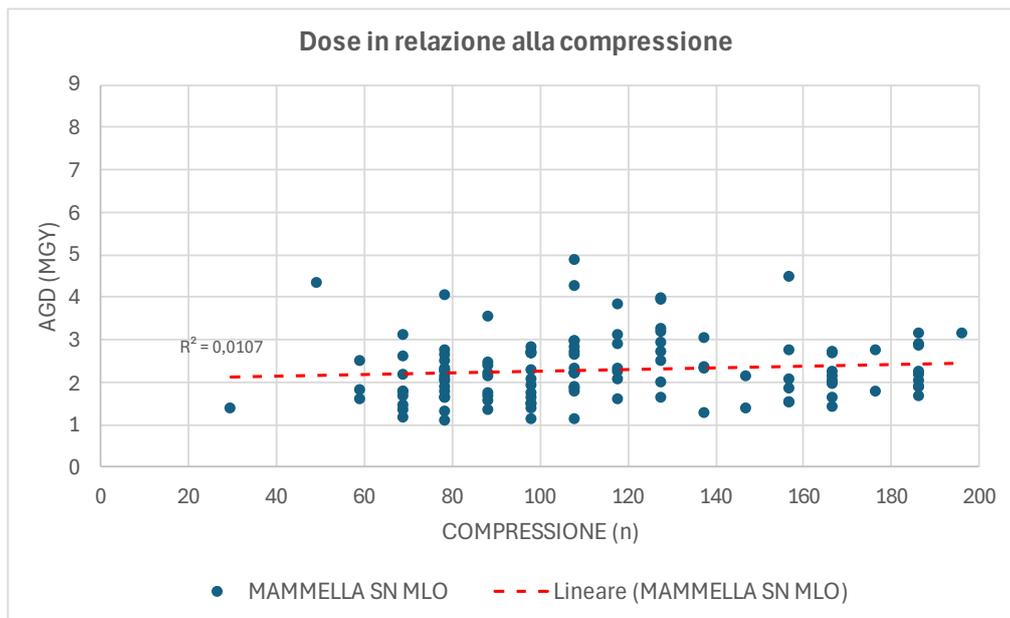


Grafico 25: correlazione tra la compressione e l'AGD nella mammella sinistra, in proiezione MLO.

L'analisi mediante il coefficiente di correlazione lineare non evidenzia alcuna correlazione tra dose e compressione né per lato né per tipologia di proiezione.

### 7.3. Correlazione con la classificazione BI-RADS

Infine, le misurazioni estratte finora, sulla dose ghiandolare media e sulla forza di compressione, sono state assegnate alle quattro categorie (A, B, C e

D) della classificazione BI-RADS, in base alla composizione della ghiandola mammaria. In base a ciò che viene descritto nella letteratura, mammelle più dense attenuano maggiormente le radiazioni, a causa di una maggiore componente ghiandolare rispetto a quella adiposa. Per di più, maggiore è la componente ghiandolare e meno la mammella risulta essere comprimibile dal mammografo.

All'inizio, è stata usata l'AGD media complessiva, ottenuta dalla rielaborazione di tutti gli esami CESM nella loro interezza (Grafico 25).

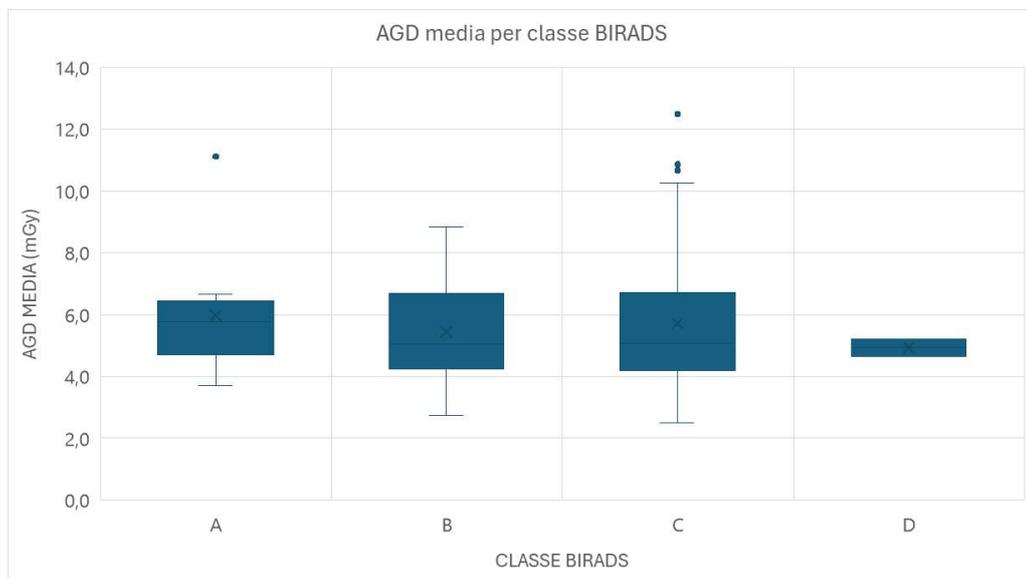


Grafico 26: valori di AGD media per ogni classe BI-RADS.

Considerando, però, che il numero di proiezioni è diverso per ogni esame, a causa dell'omissione parziale o totale delle esposizioni tardive, è stato reputato opportuno escludere quest'ultime dalla valutazione (Grafico 26).

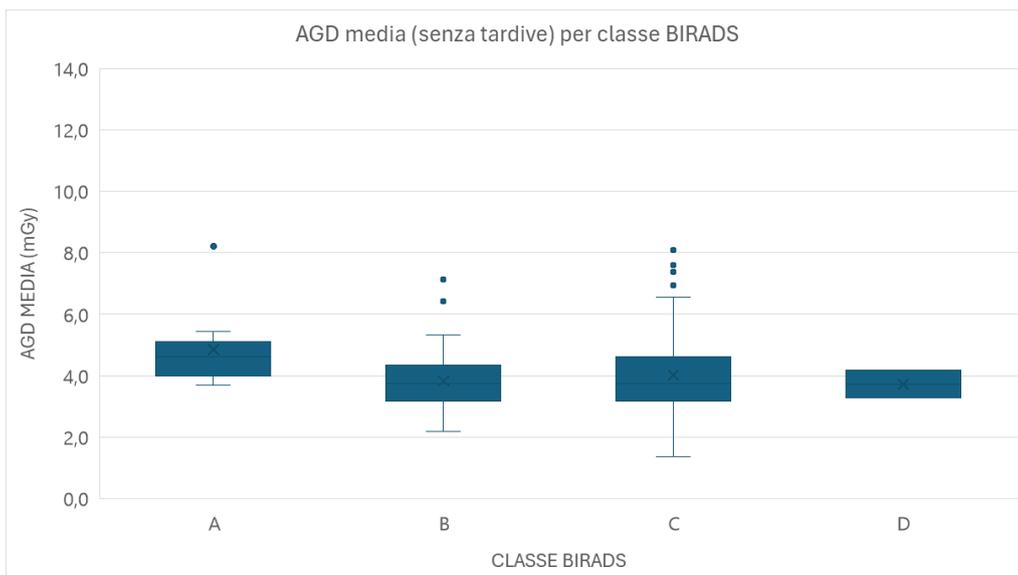


Grafico 27: valori di AGD media per ogni classe BI-RADS, omettendo le scansioni tardive.

Per completare lo studio, le classi BI-RADS sono state messe a confronto con la forza di compressione, in modo da capire se la densità delle mammelle influisce effettivamente sulla loro comprimibilità.

Inizialmente, è stata analizzata la forza di compressione nella proiezione CC, prima per la mammella destra (Grafico 27) e poi per la mammella sinistra (Grafico 28).

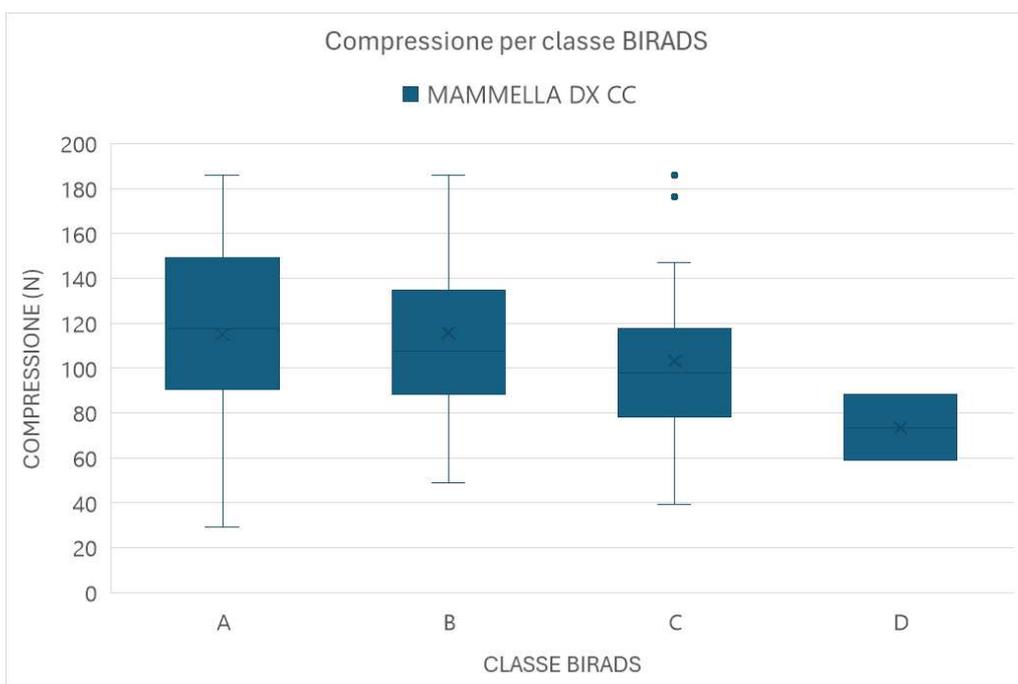


Grafico 28: correlazione tra la compressione e le classi BI-RADS nella mammella destra, proiezione CC.

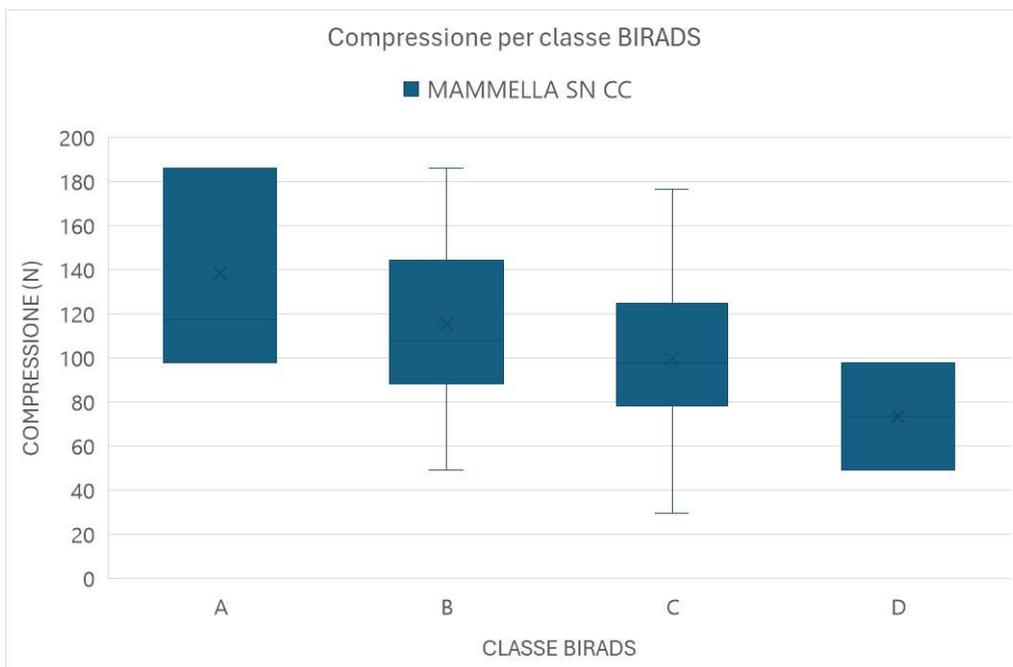


Grafico 29: correlazione tra la compressione e le classi BI-RADS nella mammella sinistra, proiezione CC.

Successivamente, la medesima analisi è stata fatta per la proiezione MLO, sempre per entrambe le mammelle (Grafici 29 e 30).

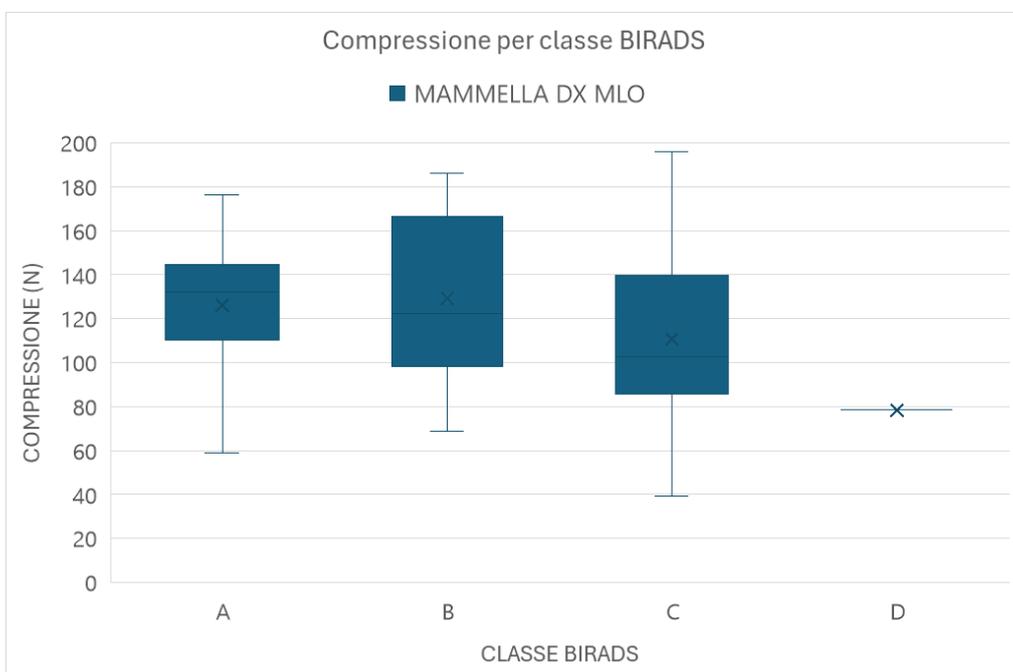


Grafico 30: correlazione tra la compressione e le classi BI-RADS nella mammella destra, proiezione MLO.

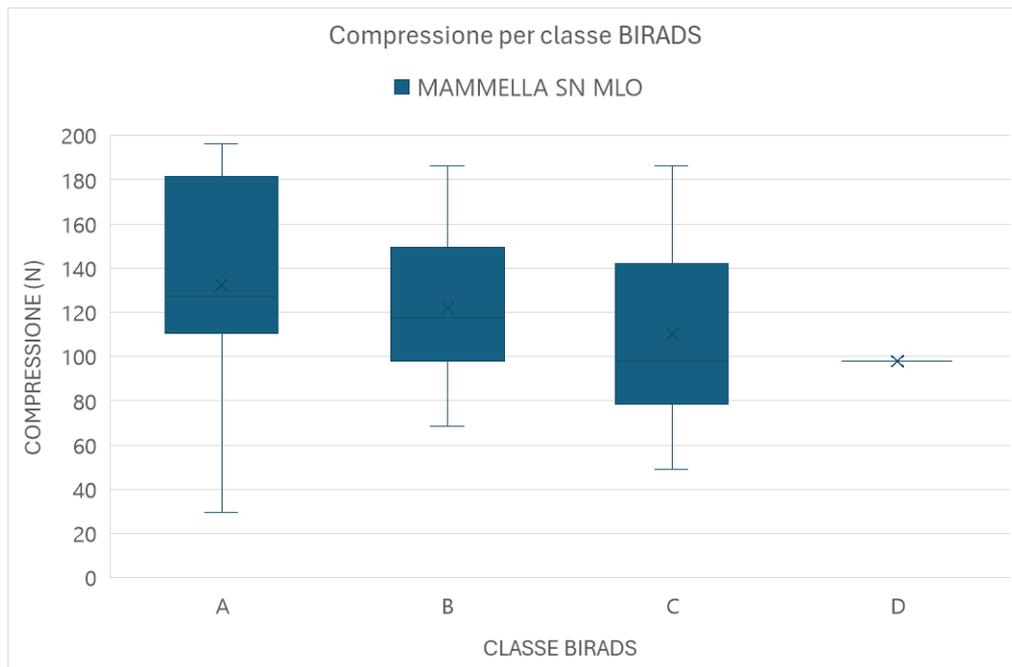


Grafico 31: correlazione tra la compressione e le classi BI-RADS nella mammella sinistra, proiezione MLO.

I risultati hanno mostrato che non c'è una proporzionalità tra densità mammaria, AGD o forza di compressione.

## 8. Discussione dei risultati

In questo studio sono stati approfonditi e messi a confronto tra loro quattro importanti parametri: lo spessore della mammella (misurata in millimetri), la forza di compressione (misurata in Newton), la Dose Ghiandolare Media o AGD (misurata in milligray) e le categorie di densità della mammella secondo la classificazione BI-RADS.

Per prima cosa, è stata dimostrata l'esistenza dell'incremento dell'AGD correlato ad un aumento dello spessore della ghiandola, come già dimostrato in letteratura secondo Fusco et al. (2020). Più in dettaglio, andando a calcolare il coefficiente di correlazione lineare  $R^2$ , esso equivale a 0,51 e 0,40 nella proiezione cranio-caudale (CC) della mammella destra e sinistra rispettivamente, e a 0,68 e 0,71 nella proiezione medio-laterale obliqua (MLO). Facendo una media della dose assorbita nelle due proiezioni, si ottiene che nelle viste CC essa è pari a 1,82 mGy e va ad aumentare nelle viste MLO fino a 2,23 mGy. Per poter fare un confronto tra la dose media assorbita dalla mammella della paziente in una mammografia tradizionale e quella assorbita nella CESM dobbiamo considerare i livelli diagnostici di riferimento, riassunti nella Tabella 15, e compararli ai valori ottenuti nella Tabella 14.

| CBT [mm] | MGD per 2D [mGy] | MGD per 2D [mGy] |
|----------|------------------|------------------|
| 20-30    | 0.81             | 0.83             |
| 30-40    | 0.90             | 0.90             |
| 40-50    | 1.03             | 1.03             |
| 50-60    | 1.31             | 1.28             |
| 60-70    | 1.54             | 1.64             |
| 70-80    | 1.86             | 2.12             |
| 80-90    | 2.21             | 2.23             |
| 90-100   | 2.55             | 2.96             |

Tabella 15: livelli diagnostici di riferimento per proiezione CC ed MLO rispettivamente in una mammografia.

Si ottiene quindi che per mammelle di spessore <40 mm la dose in mammografia 2D è di circa 0,86 mGy, mentre in CESM è di 1,36 mGy, con un incremento risultante del 58%; per spessori tra i 40 e 50 mm l'incremento è del 71%, tra i 50 e 60 mm è del 57%, per la classe 60-70 mm l'incremento

è del 53%, per spessori tra i 70 e 80 mm è del 49% e infine, per mammelle di spessore >80 mm, l'incremento è del 64%. I dati sulle mammelle più spesse di 90 mm sono relativi ad una paziente con malattia avanzata all'esordio e possono essere esclusi dalla valutazione della popolazione.

Per quanto riguarda la forza di compressione, non è stata trovata alcuna correlazione con lo spessore della mammella, in quanto la sopportazione del dolore della paziente, la densità del seno e l'esperienza del tecnico di radiologia influenzano fortemente l'esecuzione della compressione stessa. D'altro canto, sembra che esista una minima correlazione tra la forza di compressione e l'AGD, dove quest'ultima aumenta con l'aumentare della compressione fino ad un valore di circa 110 N, per poi iniziare a diminuire gradualmente. È possibile che con un campione più ampio di pazienti, questa correlazione possa divenire più significativa.

Infine, si è cercato di trovare una corrispondenza tra i dati raccolti e le categorie BI-RADS della mammella. Mentre non si è trovata una proporzionalità diretta tra l'AGD complessiva e la densità della ghiandola, mentre esiste un rapporto tra quest'ultima e la forza di compressione. La forza di compressione applicata alla mammella, infatti, va diminuendo gradualmente dalla categoria A alla D del sistema BI-RADS, in controtendenza rispetto alle aspettative.

## 9. Conclusioni

La CESM è una tecnica mammografica innovativa, in approvazione con i nuovi LEA da gennaio 2025, che combina la mammografia 2D convenzionale con il vantaggio della valutazione funzionale grazie all'utilizzo del mezzo di contrasto iodato. Mentre la mammografia tradizionale rimane l'esame di riferimento nello screening per il cancro della mammella, la CESM permette una individuazione più accurata della sede di malattia, con una specificità e sensibilità di  $SP = 92\%$  ed  $SE = 97\%$ , soprattutto nello studio di mammelle dense, dove la quantità elevata di tessuto fibro-ghiandolare può nascondere piccoli noduli. Nonostante la dose radiante somministrata alla paziente in un esame CESM sia nettamente maggiore di quella in una mammografia convenzionale, i valori rimangono comunque al di sotto dei limiti stabiliti dall'EUREF, come dimostrato dal nostro studio. Quindi i vantaggi offerti da questa metodica riescono a giustificare l'incremento di dose assorbita.

La CESM rappresenta anche una valida alternativa alla Risonanza Magnetica per le pazienti che necessitano di un completamento diagnostico ma con controindicazioni assolute o relative alla stessa. Una delle prime pubblicazioni in merito è di F. Thibault et al (2011), che descrive uno studio fatto su 54 donne, di cui 33 con lesioni unifocali e 21 con lesioni multifocali e/o multicentriche. In totale sono state individuate 82 lesioni maligne: 74 casi di cancro invasivo e 8 di tumore in situ. I risultati ottenuti mostravano che la sensibilità della CESM era leggermente inferiore alla RM (94% e 100% rispettivamente), ma la specificità risultava superiore a causa di un numero inferiore di falsi positivi (1 per la CESM e 5 per la RM). Pur essendo la CESM un esame altamente sensibile e specifico, è caratterizzato da costi e tempi di esecuzione elevati, ma sempre al di sotto della RM e per questo viene considerata ad oggi come una metodica di secondo livello.

Una prospettiva futura è anche l'implementazione della Tomosintesi mammaria (DBT) con il mezzo di contrasto. La DBT è una tecnica volumetrica che permette la ricostruzione 3D della mammella, eliminando la

sovrapposizione delle strutture interne come accade per la mammografia 2D. Sono già stati condotti i primi studi che mettono in comparazione la CESM con la CEDBT (Contrast Enhanced Digital Breast Tomosynthesis) che sottolineano un aumento della qualità delle immagini ottenute senza avere un aumento considerevole della dose ghiandolare media assorbita. In più, attraverso le opportune rielaborazioni delle sequenze CEDBT, è possibile ottenere le immagini comparabili a quelle della CESM, senza il bisogno di ulteriori esposizioni.

In conclusione, l'adozione su larga scala di queste tecnologie richiede un continuo aggiornamento e campioni più ampi di pazienti, ma i risultati ottenuti nei vari studi nazionali ed internazionali sono finora coerenti.

Con l'introduzione della IA nel processo diagnostico, gli sviluppi futuri pongono l'attenzione sull'applicabilità della metodica CESM anche nell'ambito dello screening, mantenendone i benefici in termini di rapidità e accuratezza diagnostica ed implementandone l'accessibilità.

## **Allegato 1. Protocollo di 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**

---

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

---

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

---

#### **Informazioni di Contatto**

---

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

---

## Sommario

|                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <a href="#">Background e razionale</a> .....                                                          | 68 |
| <a href="#">Obiettivi dello studio</a> .....                                                          | 70 |
| <a href="#">Obiettivo primario</a> .....                                                              | 70 |
| <a href="#">Obiettivi secondari</a> .....                                                             | 70 |
| <a href="#">Disegno dello studio</a> .....                                                            | 71 |
| <a href="#">Flow Chart</a> .....                                                                      | 72 |
| <a href="#">Popolazione in studio</a> .....                                                           | 72 |
| <a href="#">Criteri di eleggibilità</a> .....                                                         | 72 |
| <a href="#">Valutazione del rapporto beneficio/rischio potenziale per la popolazione</a> .....        | 73 |
| <a href="#">Progettazione dello studio</a> .....                                                      | 73 |
| <a href="#">Timeline dello studio</a> .....                                                           | 73 |
| <a href="#">Dimensione del campione</a> .....                                                         | 73 |
| <a href="#">Procedura di arruolamento</a> .....                                                       | 73 |
| <a href="#">Gestione dei dati</a> .....                                                               | 73 |
| <a href="#">Raccolta dei dati</a> .....                                                               | 73 |
| <a href="#">Gestione dei dati</a> .....                                                               | 74 |
| <a href="#">Conservazione dei dati</a> .....                                                          | 74 |
| <a href="#">Deviazioni dal protocollo</a> .....                                                       | 74 |
| <a href="#">Piano statistico</a> .....                                                                | 75 |
| <a href="#">Gestione della sicurezza</a> .....                                                        | 75 |
| <a href="#">Aspetti amministrativi</a> .....                                                          | 76 |
| <a href="#">Norme di Buona Pratica Clinica</a> .....                                                  | 76 |
| <a href="#">Emendamenti al protocollo o ogni altra modifica alla conduzione dello studio</a><br>..... | 76 |
| <a href="#">Comitato etico e consenso informato</a> .....                                             | 76 |
| <a href="#">Considerazioni etiche</a> .....                                                           | 76 |
| <a href="#">Acquisizione del consenso informato</a> .....                                             | 76 |
| <a href="#">Conflitto di interessi</a> .....                                                          | 77 |
| <a href="#">Politiche di pubblicazione</a> .....                                                      | 77 |
| <a href="#">BIBLIOGRAFIA</a> .....                                                                    | 78 |

## Background e razionale

*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 ghiandola 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: loexolo 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®).*

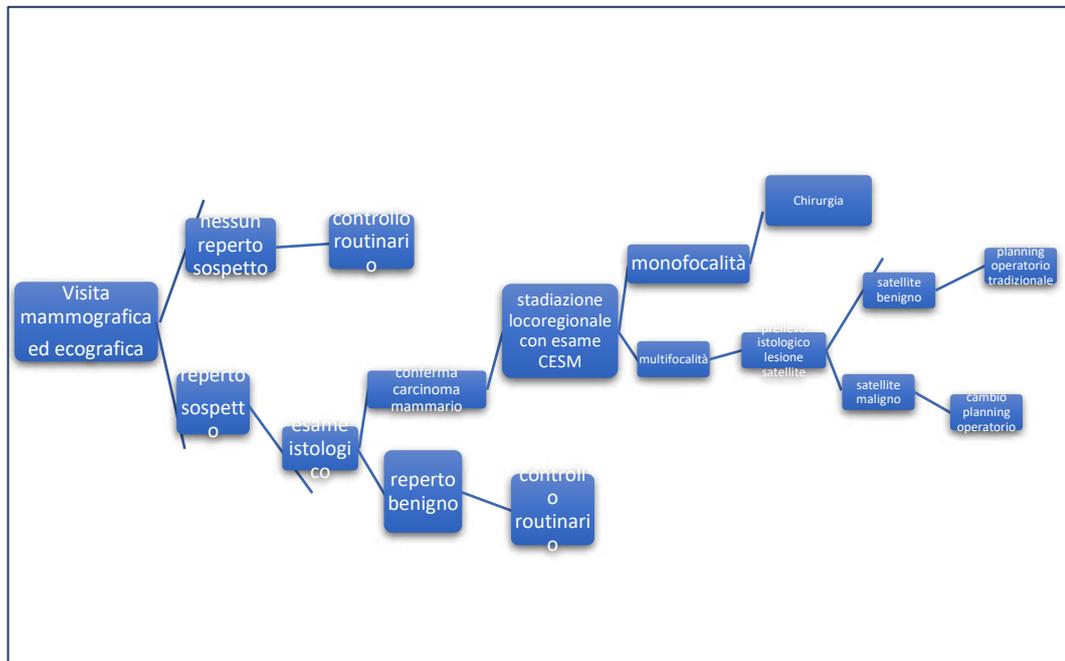
*A 2 minuti dall'inizio della somministrazione del mezzo di contrasto, la mammella sana viene compressa nella proiezione cranio caudale, acquisendo una coppia di immagini low ed high-energy. Successivamente si procede con l'acquisizione di immagini in proiezione cranio-caudale (CC) e medio-laterale obliqua (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 ( $\geq 35$ )
- 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 architetturali, 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 architetturali, 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 ovvi 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 ghiandolaire assorbita complessiva solo lievemente superiore (1,2-1,5 volte) rispetto a quella di una mammografia tradizionale. Nel complesso, la dose ghiandolaire 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

1. Anastasi G. et al. *“Trattato di Anatomia Umana sistemica e funzionale”*, Volume 1, Quinta edizione, Edi-ermes s.r.l., Milano 2020.
2. Perugini J. et al. *“Adipo-Epithelial Transdifferentiation in In Vitro Models of the Mammary Gland”*, Cells 2024 May 25.  
<https://doi.org/10.3390/cells13110943>
3. AIOM, *“Linee guida Neoplasie della Mammella”*, Edizione 2021.
4. Giorgi Rossi P., *“Raccomandazioni europee per la mammografia di screening: età di adesione e intervallo”*, Osservatorio Nazionale Screening.
5. Nicosia, L., Battaglia, O., Venturini, M. et al. *“Contrast-enhanced mammography BI-RADS: a case-based approach to radiology reporting”*, Insights Imaging 2024 February 8.  
<https://doi.org/10.1186/s13244-024-01612-z>
6. Guirguis M.S., Teichgraber D.C., Whitman G.J., *“Breast Cancer Staging: Updates in the AJCC Cancer Staging Manual, 8<sup>th</sup> Edition, and Current Challenges for Radiologists, From the AJR Special Series on Cancer Staging”*, AJR 2021 February 17.  
<https://doi.org/10.2214/AJR.20.25223>
7. Collegio Italiano dei Senologi, *“Classificazione del carcinoma mammario: il sistema TNM”*, 2019.
8. Kuhl C., Morakkabati N., Schild H., *“Dynamic Bilateral Contrast-enhanced MR Imaging of the Breast: Trade-off between Spatial and Temporal Resolution”*, Radiology 2005. Doi:  
10.1148/radiol.2363040811
9. Lee C. et al. *“Contrast Enhanced Mammography (CEM)”*, ACR 2022.
10. Sprague B.L. et al. *“Assessment of Radiologist Performance in Breast Cancer Screening Using Digital Breast Tomosynthesis vs*

- Digital Mammography*”, PMC 2021 Mar 2. doi:  
10.1001/jamanetworkopen.2020.1759.
11. BI-RADS Atlas, “*Reporting System*”, ACR 2013.
  12. Maninderpal K., Nori J., “*Contrast-Enhanced Digital Mammography*”, Prima Edizione, Springer Cham 2018.
  13. Lobbes M.B.I. et al., “*Contrast enhanced mammography: techniques, current results, and potential indications*”, The Royal College of Radiologists 2013. DOI: [10.1016/j.crad.2013.04.009](https://doi.org/10.1016/j.crad.2013.04.009)
  14. Jeukens C., “*Physics of Contrast-Enhanced Mammography*”, in “*Contrast Enhanced Mammography*”, Springer Cham 2019.
  15. Huang H. et al. “*Comparison of contrast-enhanced digital mammography and contrast-enhanced digital breast tomosynthesis for lesion assessment*”, Journal of Medical Imaging 2019 February 13. doi: [10.1117/1.JMI.6.3.031407](https://doi.org/10.1117/1.JMI.6.3.031407)
  16. Nori J. et al., “*Artefacts in contrast enhanced digital mammography: how can they affect diagnostic image quality and confuse clinical diagnosis?*”, Insights into Imaging 2020 February 7. doi: [10.1186/s13244-019-0811-x](https://doi.org/10.1186/s13244-019-0811-x)
  17. Fallenberg E. et al., “*Contrast-enhanced spectral mammography: Does mammography provide additional clinical benefits or can some radiation exposure be avoided?*”, Breast Cancer Res Treat 2014. Doi: 10.1007/s10549-014-3023-6
  18. Fusco R. et al., “*Evaluation of average glandular dose and investigation of the the relationship with compressed breast thickness in dual energy contrast enhanced digital mammography and digital breast tomosynthesis*”, European Journal of Radiology 2020 February 14. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108912>
  19. Covington M. et al, “*State-of-the-art for contrast-enhanced mammography*”, Oxford University Press 2024 January 12.

20. Thibault F. et al., “*Contrast enhanced spectral mammography: better than MRI?*”, European Journal of Radiology 2012 September.  
[https://doi.org/10.1016/S0720-048X\(12\)70068-2](https://doi.org/10.1016/S0720-048X(12)70068-2)
21. Ferranti F. et al. “*Diagnostic Accuracy of Contrast-Enhanced, Spectral Mammography (CESM) and 3T Magnetic Resonance Compared to Full-Field Digital Mammography plus Ultrasound in Breast Lesions: Results of a (Pilot) Open-Label, Single-Centre Prospective Study*”, Cancers 2022 March7.  
<https://doi.org/10.3390/cancers14051351>