



## **Allegato 1 : Il percorso dalla diagnosi all'avvio del trattamento per neoplasia mammaria**

Anno di pubblicazione 2022



A cura del Gruppo di Studio sui Tumori della Mammella

Sottogruppo:

**Rosaria Bagnato**

Anatomopatologa - ASL VCO

**Silvia Bagnera**

Radiologa - ASL TO4

**Lisa Cellini**

Radiologa - AO Mauriziano (TO)

**Erika Giovanna Comello**

Anatomopatologa - ASL TO4

**Grazia Sciancalepore**

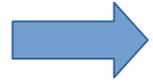
Anatomopatologa - AO S. Croce e Carle (CN)

**Eugenio Zanon**

Radiologo - Ospedale Cottolengo (TO)

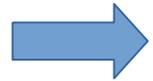
Torino, 13 Settembre 2022

# Percorsi e Procedure



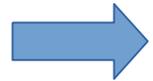
## **1. PERCORSO SCREENING**

(identificazione lesione dubbia/sospetta all'esame mammografico di I livello in donne asintomatiche aderenti al programma Prev. Serena; 45 - 75 anni)

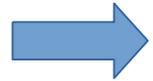


## **2. PERCORSO DI DIAGNOSTICA SENOLOGICA**

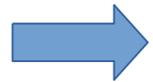
(soggetti sintomatici, casi in fascia di età extra-screening con riscontro di reperto dubbio alla visita clinica o ad esame strumentale)



## **3. LA MAMMELLA SECERNENTE**



## **4. L'IMAGING NELLA STADIAZIONE**



## **5. RUOLO DEL GIC/CAS NEL PERCORSO DIAGNOSTICO**



## **6. CONSULENZA GENETICA PER RICERCA MUTAZIONI GENI BRCA1 e 2**

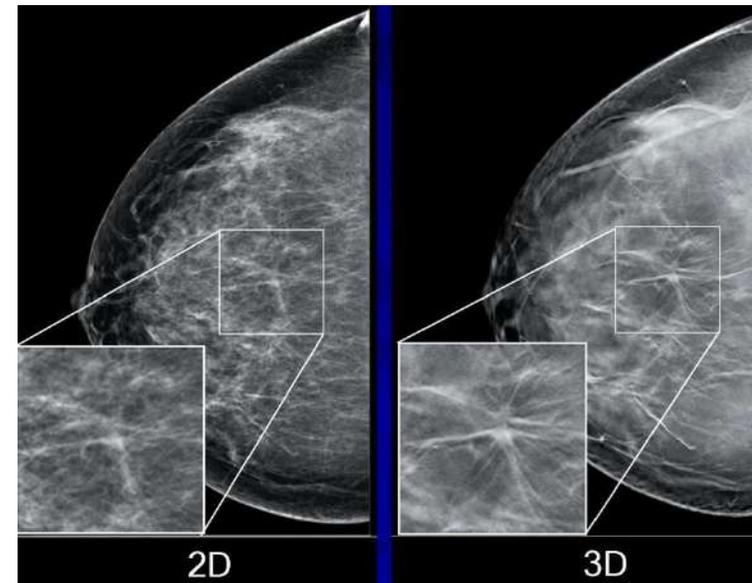
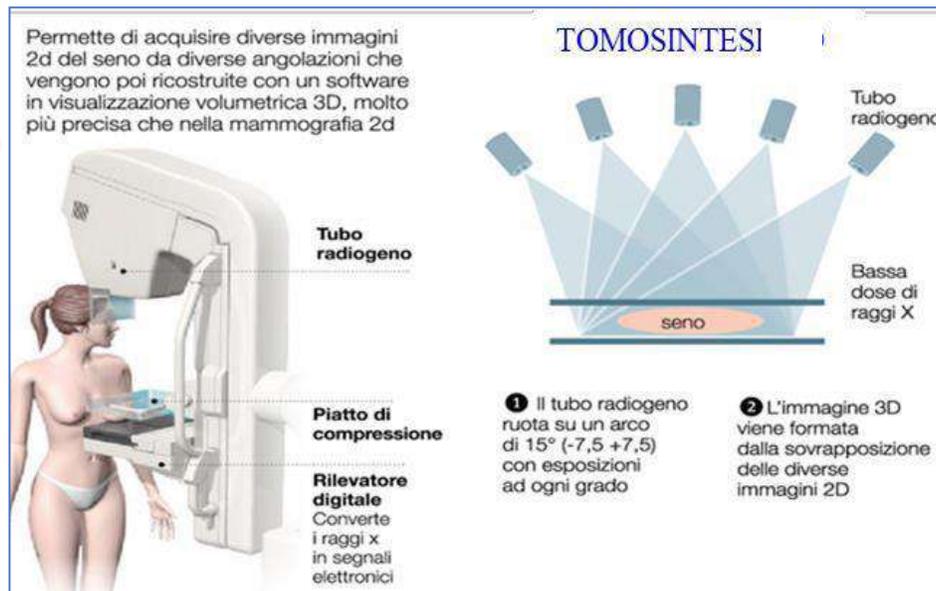
# 1. Percorso Screening

**Mammografia bilaterale (I livello= test di screening) → Richiamo per II livello** comprendente:

- Visita senologica;
- Ecografia mammaria ed ascellare;
- Approfondimenti radiologici con Tomosintesi (Digital Breast Tomosynthesis, DBT) in presenza di distorsioni/opacità, Ingrandimento mammografico e/o DBT (in presenza di microcalcificazioni).

**Refertazione:** Per ciascuna lesione indicare sempre sede, dimensioni e la classificazione di sospetto secondo le linee guida sulla gestione dei referti (Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS).

*Il documento della prima edizione comprendeva un riepilogo sulla densità mammaria, la descrizione dei risultati con descrittori di lesioni e una sezione sulle conclusioni. Ogni revisione del documento ha aggiunto poi componenti importanti, in linea con le evoluzioni delle conoscenze che venivano riportate in letteratura. Nel 2003 con la 4a edizione BI-RADS sono stati introdotti dei descrittori per l'esame ecografico e per la risonanza magnetica della mammella e l'ultima edizione (la 5° del 2013), ha ampliato alcune definizioni ed incluso una parte sulle protesi mammarie.*



Miglior definizione delle caratteristiche morfologiche delle lesioni e delle loro dimensioni.

# Introduzione della Tomosintesi (DBT)

Radiol med (2017) 122:723–730  
DOI 10.1007/s11547-017-0769-z



2017

BREAST RADIOLOGY

## Digital breast tomosynthesis (DBT): recommendations from the Italian College of Breast Radiologists (ICBR) by the Italian Society of Medical Radiology (SIRM) and the Italian Group for Mammography Screening (GISMa)

Daniela Bernardi<sup>1</sup> · Paolo Belli<sup>2</sup> · Eva Benelli<sup>3</sup> · Beniamino Brancato<sup>4</sup> · Lauro Bucchi<sup>5</sup> · Massimo Calabrese<sup>6</sup> · Luca A. Carbonaro<sup>7</sup> · Francesca Caumo<sup>8</sup> · Beatrice Cavallo-Marincola<sup>9</sup> · Paola Clauser<sup>10</sup> · Chiara Fedato<sup>11</sup> · Alfonso Frigerio<sup>12</sup> · Vania Galli<sup>13</sup> · Livia Giordano<sup>14</sup> · Paolo Giorgi Rossi<sup>15</sup> · Paola Golinelli<sup>16</sup> · Doralba Morrone<sup>4</sup> · Giovanna Mariscotti<sup>17</sup> · Laura Martincich<sup>18</sup> · Stefania Montemezzi<sup>19</sup> · Carlo Naldoni<sup>20</sup> · Adriana Paduos<sup>14</sup> · Pietro Panizza<sup>21</sup> · Federica Pediconi<sup>9</sup> · Fiammetta Querci<sup>22</sup> · Antonio Rizzo<sup>23</sup> · Gianni Saguatti<sup>24</sup> · Alberto Tagliafico<sup>25</sup> · Rubina M. Trimboli<sup>26</sup> · Marco Zappa<sup>27</sup> · Chiara Zuiani<sup>28</sup> · Francesco Sardanelli<sup>7,29</sup> 

**In the screening setting, DBT in adjunct to digital mammography (DM) increased detection rate by 0.5–2.7% and decreased false positives by 0.8–3.6%** compared to DM alone in observational and double-testing experimental studies. The reduction in recall rate could be less prominent in those screening programs which already have low recall rates with DM. Recommendations are presented here for: asymptomatic women at average/intermediate risk, symptomatic women and women needing work-up of screen-detected suspicious findings; asymptomatic women at hereditary/familial high risk; asymptomatic women at high risk due to previous chest radiotherapy. Conclusions: Evidence available for DBT allows to recommend its usage for all cases of symptomatic women and women needing work-up of screen-detected suspicious findings (considering both spontaneous and organized screening). In these settings, when available, sDM/DBT protocols should be preferred for symptomatic women.



ELSEVIER

The Breast

journal homepage: [www.elsevier.com/brst](http://www.elsevier.com/brst)

2020

Original article

## Effect of implementing digital breast tomosynthesis (DBT) instead of mammography on population screening outcomes including interval cancer rates: Results of the Trento DBT pilot evaluation

Daniela Bernardi<sup>a</sup>, Maria A. Gentilini<sup>b</sup>, Martina De Nisi<sup>b</sup>, Marco Pellegrini<sup>c</sup>, Carmine Fantò<sup>c</sup>, Marvi Valentini<sup>c</sup>, Vincenzo Sabatino<sup>c</sup>, Andrea Luparia<sup>d</sup>, Nehmat Houssami<sup>e,\*</sup>

Results: From women aged 50-69 years who accepted an invitation to screening (October 2014 e October 2016) 46,343 comprised the DBT-screened group: amongst these 402 BCs (includes 50 ductal carcinoma in-situ (DCIS)) were detected (CDR 8.67/1000), whereas 205 BCs (includes 33 DCIS) were detected amongst 37,436 DM screens (CDR 5.48/1000) [RR for CDR:1.58 (1.34e1.87)]. **Recall% was lower for DBT (2.55%) than DM (3.21%)** [RR:0.79 (0.73e0.86)]. Compared to DM, **DBT screening increased CDR for stage I-II BC, for all tumour size and grade categories, and for node-negative BC, but did not increase CDR for DCIS**. Estimated ICR for DBT was 1.1/1000 whereas ICR for DM was 1.36/1000 [RR:0.81 (0.55e1.19)]. **Screening sensitivity was 88.74% for DBT versus 80.08% for DM** [RR:1.11 (0.94e1.31)]. Conclusion: DBT significantly improved early-detection measures but did not significantly reduce ICR (relative to DM screening), suggesting that it could add benefit as well as adding over-detection in population BC screening.

# Ruolo della DBT nei seni densi e uso della 2D- Sintetica (s2D)

Phi et al. *BMC Cancer* (2018) 18:380  
<https://doi.org/10.1186/s12885-018-4263-3>

BMC Cancer

RESEARCH ARTICLE

Open Access



## Digital breast tomosynthesis for breast cancer screening and diagnosis in women with dense breasts – a systematic review and meta-analysis

Xuan-Anh Phi<sup>1\*</sup>, Alberto Tagliafico<sup>2</sup>, Nehmat Houssami<sup>3</sup>, Marcel J. W. Greuter<sup>4</sup> and Geertruida H. de Bock<sup>1</sup>

2018

Results: Sixteen studies were included (five diagnostic; eleven screening). In diagnosis, **DBT increased sensitivity (84%–90%) versus DM alone (69%–86%) but not specificity**. DBT improved CDR versus DM alone (RR: 1.16, 95% CI 1.02-1.31). In screening, DBT + DM increased CDR versus DM alone (RR: 1.33, 95% CI 1.20-1.47 for retrospective studies; RR: 1.52, 95% CI 1.08-2.11 for prospective studies). Recall rate was significantly reduced by DBT + DM in retrospective studies (RR: 0.72, 95% CI 0.64- 0.80) but not in two prospective studies (RR: 1.12, 95% CI 0.76-1.63).  
Conclusion: **In women with mammographically dense breasts, DBT+/-DM increased CDR significantly (versus DM) in screening and diagnosis**. In diagnosis, DBT+/-DM increased sensitivity but not specificity.

ORIGINAL RESEARCH • BREAST IMAGING

Radiology

## Comparing Screening Outcomes for Digital Breast Tomosynthesis and Digital Mammography by Automated Breast Density in a Randomized Controlled Trial: Results from the To-Be Trial

Nataliia Moshina, MD, PhD • Hildegunn S. Aase, MD • Anders S. Danielsen, MSc • Ingrid S. Haldorsen, MD, PhD • Christoph I. Lee, MD • Sophia Zackrisson, MD, PhD • Solveig Hofvind, PhD

2020

Results: Data included 28 749 women. The recall rate was lower for women screened with DBT+SM versus those screened with DM for VDG 1 (2.1% [81 of 3929] vs 3.3% [106 of 3212]; P = .001) and VDG 2 (3.2% [200 of 6216] vs 4.3% [267 of 6280]; P = .002).  
Conclusion: Screening with digital breast tomosynthesis combined with synthetic two-dimensional mammograms **(DBT+SM) versus digital mammography (DM) yielded lower recall rates for women with Volpara Density Grade (VDG) 1 and VDG 2**. Adjusted relative risk of recall and screen-detected breast cancer increased with denser breasts for DBT+SM but not for DM.

European Radiology (2022) 32:2301–2312  
<https://doi.org/10.1007/s00330-021-08308-8>

BREAST



## Digital breast tomosynthesis (DBT) plus synthesised two-dimensional mammography (s2D) in breast cancer screening is associated with higher cancer detection and lower recalls compared to digital mammography (DM) alone: results of a systematic review and meta-analysis

Sylvia H. Heywang-Köbrunner<sup>1,2</sup> • Alexander Jänsch<sup>1,2</sup> • Astrid Hacker<sup>1,2</sup> • Sina Weinand<sup>3</sup> • Tobias Vogelmann<sup>3</sup>

2022

### Key Points

- **DBT plus s2D is associated with higher CDR**, lower recall rates, and a higher positive predictive values (PPV) for recalls compared to DM alone in breast cancer screening.
- No differences in biopsy rates were found between screening modalities, but PPV for biopsies recommended and PPV for biopsies performed were higher in women screened with DBT plus s2D compared to DM alone.
- We identified inconsistent results of ICR in two studies comparing DBT plus s2D to DM alone—resulting in no differences when pooling ICR in meta-analysis.

## Approfondimenti agobiottici:

### ➤ **Lesioni ecovisibili**

(Opacità/Distorsioni/  
Microcalcificazioni)

- Core Needle Biopsy (CNB) ecoguidata (ago 16/14 G).
- Vacuum Assisted Breast Biopsy (VABB) ecoguidata (ago da 10 a 14 G) se necessità di ampio campionamento multiplo con unica inserzione, (ago da 8-7G) se «intento escissionale» (c.d. Vacuum Assisted Excision, VAE).

### ➤ **Lesioni non ecovisibili**

(Distorsioni/  
Microcalcificazioni)

- CNB in stereotassi (ago 16/14 G).
- VABB in stereotassi o DBT sec. giudizio radiologico (ago da 12 a 7 G) se necessità di ampio campionamento multiplo con unica inserzione dell'ago o se «intento escissionale» (VAE).

### ➤ **Nodo Ascellare** (US sospetto)

Specificare se presenti uno o più linfonodi sospetti.  
Eeguire CNB /FNA ecoguidata per l'approfondimento agobiottico.



2017

Protocollo di campionamento con Core Biopsy e requisiti minimi di refertazione in tumori mammari da sottoporre a terapia medica primaria

Gruppo di Studio sui tumori della mammella

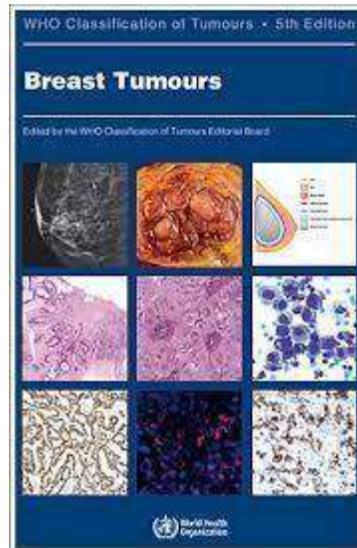
Coordinatore: Filippo Montemurro

Comitato estensore: Carla Barone, Isabella Castellano, Eleonora Gallarotti, Francesca Pietribiasi, Eugenio Zanon



*N.B. Come da indicazione de La Rete Oncologica/ LG europee e AIOM, **si raccomanda di non effettuare più prelievi con ago sottile (FNA) sulle lesioni mammarie solide e di eseguire “non meno di due prelievi di CNB” in aree diverse.** Si raccomanda inoltre il rispetto dei tempi di fissazione per garantire un' ottimale fase pre-analitica.*

# Refertazione Anatomo-Patologica:



Sec. “European Guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis” (4°Ed.), le lesioni vanno classificate riportando nel referto le seguenti categorie B:

- B1 Inadeguato/Normale
- B2 Benigno
- B3 Ad incerto potenziale di malignità
- B4 Sospetto di malignità
- B5 Maligno («a»: in situ; «b»: invasivo; «c»: sospetto invasivo; «d»: lesione maligna non epiteliale).

➤ In caso di **B3**: specificare tipo di lesione sec. WHO 2019

classificazione an pat	Denominazione ENG	Denominazione ITA
LN	Lobular neoplasia	Neoplasia lobulare
FEA	Flat epithelial atypia	Atipia epiteliale piatta
ADH	Atypical ductal hyperplasia	Iperplasia duttale atipica
PL	Papillary lesions	Lesione papillare
RS	Radial scar	Lesione scleroelastica
PT	Phylloides tumor	Tumore filloide
Altre		Adenosi microghiandolare, Lesione mucocele like, Adenomioepitelioma

✓ *Discussione Multidisciplinare: sempre!*

✓ *Inviare alla chirurgia i casi :*

1. *Lesioni B3 date da proliferazione intraduttale atipica;*
2. *Tumori filloidi;*
3. *Lesioni Papillari atipiche;*
4. *Lesioni rare: adenosi microghiandolare, mucocele like lesions e adenomioepitelioma.*
5. *Neoplasia lobulare in situ.*

✓ *Proponibile VAE per una miglior definizione microistologica!*

- *In caso di **B5a** (CDIS e CLIS pleomorfo/florido): indicare grado nucleare, pattern, presenza di necrosi comedonica.*
- *In caso di **B5b**: specificare istotipo sec. WHO 2019 e grado nucleare.*

## Refertazione Anatomo-Patologica:

- Fattori prognostici a partire dal T1N0, per tutti gli N1 (indipendentemente dal T), i tumori grado II-III



Sulla base dei nuovi dati emergenti dagli studi sugli effetti della chemioterapia neoadiuvante, rispetto al precedente documento della Rete Oncologica del 2018, si pone quale **CUTOFF di T** al di sopra del quale richiedere in automatico la determinazione di ER, PgR, HER2 e Ki67 il parametro di : **T > di 1 cm!**

- Se prevista terapia neoadiuvante:

### Utilizzo di check list diagnostica che comprenda come requisiti minimi:

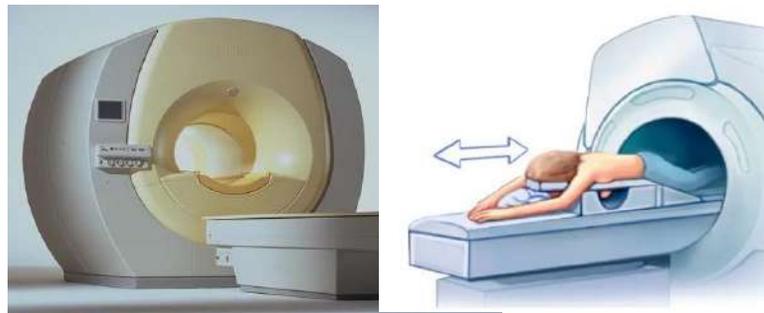
- Numero di frustoli diagnostici;
- Istotipo;
- Grado nucleare;
- Cellularità (espressa come % di area occupata dal carcinoma invasivo);
- Presenza di carcinoma in situ;
- Infiltrato linfocitario stromale espresso in % rispetto alle cellule stromali complessive intra-tumorali (nei carcinomi TN e Her 2 pos) *(opzionale)*;
- Determinazione dei fattori prognostico predittivi :  
recettori per gli estrogeni (clone # ditta #) #% delle cellule neoplastiche;  
recettori per il progesterone (clone # ditta #) #% delle cellule neoplastiche;  
anticorpo anti- Ki67 (clone # ditta #) #% delle cellule neoplastiche;  
anticorpo anti c-erbB2 oncoproteina (clone # ditta #) score di positività (sec ASCO 2013 e successive modifiche).

- Si raccomanda la partecipazione dei Patologi ai controlli di qualità fattori prognostico - predittivi.

# Completamento Diagnostico con RM mammaria con mdc ev



L'esame RM della mammella studia i fenomeni di perfusione e diffusione dei vasi sanguigni all'interno del tessuto mammario (diversa nel tessuto sano o patologico). **La caratterizzazione delle lesioni maligne si fonda sul fenomeno della NEOANGIOGENESI.** L'uso del m.d.c. e.v. che ha distribuzione intravascolare ed interstiziale, consente di identificare la lesione mammaria in quanto aumenta nettamente la propria intensità di segnale rispetto ai tessuti circostanti.



*In età fertile si raccomanda di eseguire l'esame tra il 7-14° giorno del ciclo.*

## REQUISITI TECNICI

- Magneti superconduttivi (intensità di campo superiore a **1/ 1,5 Tesla**)
- **Bobine volumetriche bilaterali multicanale**
- Fov di piccole dimensioni (160x320)
- Matrice di acquisizione e ricostruzione elevata
- **Iniettore automatico** (Fisiologica 20 ml, con flusso di iniezione di circa 2-3 ml/sec; Gadolinio: 0,1 mmol/Kg ad una concentrazione di 0,5 mM)
- **Paziente posizionata prona** sul lettino RM con le mammelle nelle apposite cavità

## METODICA DI ESAME PER LO STUDIO DINAMICO BILATERALE

- **Sequenze T2-pesate** con parametri specifici (TI= 100ms T1 ln2) tali che il tessuto adiposo non concorre alla formazione del segnale (**fat suppression**) e risulta ipointenso nell'immagine (scuro)
- **Sequenze T1 «dinamiche»** (una «basale» e 5 post-contrasto) consentono di acquisire immagini 3D con spessore di strato sottile max 3 mm e gap tra strati minimo
- **Post processing**
- **Tecniche complementari** quali ad es. l'imaging pesato in diffusione (DWI).

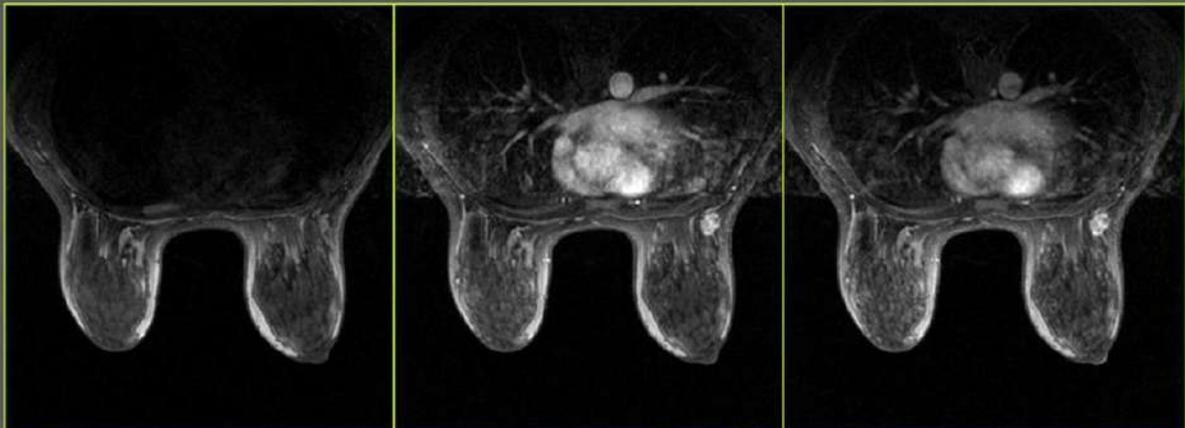
Prima di iniziare lo studio post-contrasto generalmente si attende circa 20 secondi dall'inizio della somministrazione: poiché le lesioni maligne raggiungono il picco di contrast enhancement tra i 90 e i 180 secondi dopo l'iniezione del mdc, le linee guida raccomandano che dopo la somministrazione del mdc vengano acquisite almeno 5 sequenze ciascuna della durata di 1-2 minuti.

## Immagini di rm della mammella acquisite in assiale → post processing

Sequenza basale senza mdc

prima sequenza post mdc

seconda sequenza post mdc



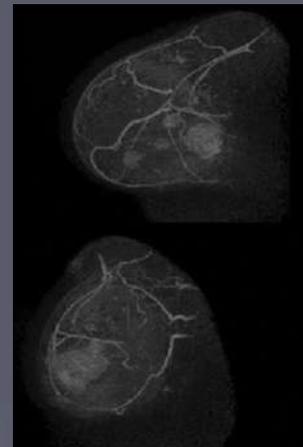
Terza sequenza post mdc

quarta sequenza post mdc

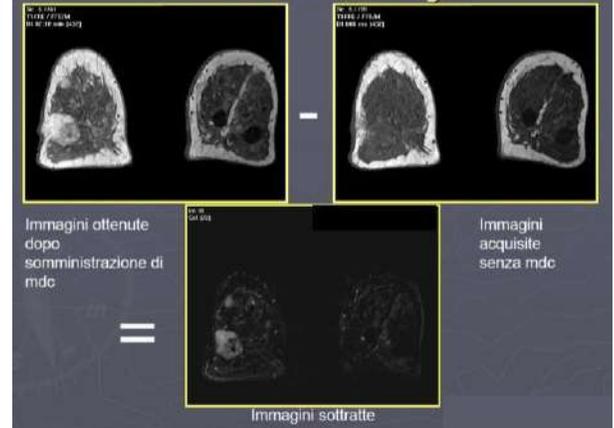
quinta sequenza post mdc

- ▶ Sottrazione dell'immagine
- ▶ MIP: maximum intensity projection
- ▶ MPR :multiplanar reconstruction
- ▶ Roi e curve di enancement

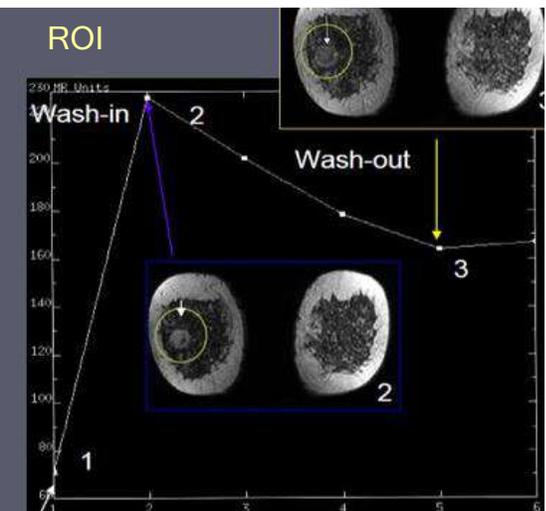
MIP



Sottrazione immagini  
Sottrazione delle immagini



ROI



# Indicazioni all' RM mammaria con mdc ev

- **Screening annuale con RM** (in aggiunta alla mammografia) **in donne a rischio alto** (lifetime risk >20%) **ed intermedio** (lifetime risk 15-20%) di sviluppare tumore (compresa l'eredo-familiarità, la pregressa irradiazione del mediastino per linfoma di Hodgkin, pregresso tumore mammario ed elevata densità della mammella, donne con tumore mammario insorto prima dei 50 anni e la pregressa diagnosi di lesioni ad alto rischio);
- **Valutazione con RM bilaterale nelle persone con recente diagnosi di tumore** (con identificazione di un ca. occulto controlaterale nel 3-5% dei casi), previa discussione multidisciplinare;
- **Completamento RM post ecografia, in caso di dubbio diagnostico/«problem solving»** e per le donne con **protesi** (specie se con residuo ghiandolare post mastectomia);
- **Valutazione dell'estensione del ca. mammario invasivo alla diagnosi** (per il DCIS puro unilaterale e unifocale, a giudizio del team multidisciplinare), per una miglior definizione pre-operatoria del grado di invasione muscolare (stabilendo distanza tra tumore e piano fasciale profondo) e del capezzolo (determinando distanza dal NAC, specie in previsione di mastectomia), identificazione di lesioni multifocali e multicentriche e/o bilaterali (specie nel ca. lobulare);
- **Valutazione con RM prima/(durante)/dopo trattamento con chemioterapia neoadiuvante** per definire il grado di risposta alla cura e definire l'estensione della eventuale patologia residua;
- **Uso dell' RM in aggiunta alle altre metodiche nel sospetto di recidiva (con esami radiologici non conclusivi) o di CUP Syndrome** (con riscontro di mts in ascella o a distanza, senza identificazione del tumore mammario primitivo);
- Valutazione con RM in presenza di **secrezione mammaria e/o sospetto Morbo di Paget**;
- Valutazione delle **Lesioni B3**, a giudizio del team multidisciplinare.

# Controindicazioni all' RM mammaria con mdc ev



- Pacemaker
- Neurostimolatori
- Protesi del cristallino impiantate per la cataratta prima del 2000 o le valvole cardiache metalliche
- Elementi metallici dotati di magnetismo (viti, schegge, ecc.)
- Protesi all'orecchio interno
- Espansore mammario
- Gravidanza (RM consentita solo in casi ove ritenuta indispensabile o urgente; è altamente sconsigliato effettuare l'esame nel I trimestre).

*N.B. Secondo il documento di Consenso SIRM-SIAIIC, vanno considerate quali controindicazioni all'uso di mdc: Pregressa reazione al mezzo di contrasto; Asma non controllata; Orticaria o angioedema cronico, Mastocitosi; Pregressa anafilassi idiopatica.*



Si raccomanda di **valutare il eGFR basale** sul valore della creatininemia eseguita entro 7 giorni in pazienti con funzione renale non stabile o ricoverati, mentre un intervallo di 3 mesi è ritenuto corretto negli altri pazienti.

Si raccomanda **l'idratazione e.v. preventiva** con Na bicarbonato (NaBic 1.4 % 3 ml/Kg/ora):

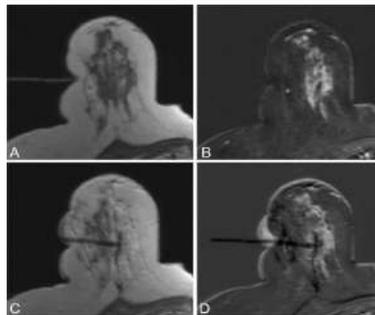
- **per i pazienti con GFR < 30** → **NaBic per un'ora precedente** la somministrazione di MdC, oppure soluzione fisiologica (1ml/Kg/ora) per 3-4 ore prima e 4-6 ore dopo la somministrazione del MdC;
- **per i pazienti con GFR < 45** → **NaBic per un'ora precedente** la somministrazione di MdC, **mantenuta a 1 ml/kg/ora per 4-6 ore successive**, oppure con fisiologica (1 ml/Kg) per 3-4 ore prima e per le successive 4-6 ore.

# Second look US post RM

Si raccomanda che l'indagine RM della mammella sia eseguita in Centri che siano in grado di combinare l'esperienza senologica relativa all'imaging convenzionale ed ai prelievi agobiottici con quella specifica in RM mammaria e che **garantiscano l'esecuzione del second look ecografico** per i reperti non rilevati all'imaging convenzionale pre-RM.

Tutti i reperti dubbi o sospetti vanno sottoposti ad approfondimento agobiottico ecoguidato; in alternativa VABB RM guidato.

2021



Breast | Published: 18 January 2021

## Long-term MRI-guided vacuum-assisted breast biopsy results of 600 single-center procedures

J. Lambert, T. Steelandt, S. H. Heywang-Köbrunner, K. Gieraerts, I. Van Den Berghe, Ch. Van Ongeval & J. W. Casselman 

*European Radiology* **31**, 4386-4397 (2021) | [Cite this article](#)

### Conclusion

The accuracy of MRI-guided VABB is high with a very low false negative rate of 0.3% on long-term follow-up. The value of short-term FU-MRI for every case after MRI-guided VABB may be questioned.

*N.B. L'accuratezza del VABB guidato dalla RM è elevata (97%) con un tasso di falsi negativi molto basso (0,3 -1,9% a seconda degli studi) nel follow-up a lungo termine.*

# Completamento Diagnostico con CEM

REVIEWS AND COMMENTARY · REVIEW

2021 Radiology

## Contrast-enhanced Mammography: State of the Art

Maxine S. Jochelson, MD • Marc B. I. Lobbes, MD, PhD

From the Department of Radiology, Breast Imaging Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1275 York Ave, New York, NY 10065 (M.S.J.); Department of Medical Imaging, Zuyderland Medical Center, Sittard-Geleen, the Netherlands (M.B.I.); Department of Radiology and Nuclear Medicine, Maastricht University Medical Center Maastricht, the Netherlands (M.B.I.); and GROW School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University, Maastricht, the Netherlands (M.B.I.). Received May 5, 2020; revision requested June 9; revision received October 9; accepted October 13. Address correspondence to M.S.J. (e-mail: jochelson@mskcc.org, M.S.J.); supported in part through the National Institutes of Health and National Cancer Institute Cancer Center Support Grant (P30 CA008748).

Conflicts of interest are listed at the end of this article.

Radiology 2021; 299:36–48 • <https://doi.org/10.1148/radiol.2021201948> • Content code: BR

Contrast-enhanced mammography (CEM) has emerged as a viable alternative to contrast-enhanced breast MRI, and it may increase access to vascular imaging while reducing examination cost. Intravenous iodinated contrast materials are used in CEM to enhance the visualization of tumor neovascularity. After injection, imaging is performed with dual-energy digital mammography, which helps provide a low-energy image and a recombined or iodine image that depict enhancing lesions in the breast. CEM has been demonstrated to help improve accuracy compared with digital mammography and US in women with abnormal screening mammographic findings or symptoms of breast cancer. It has also been demonstrated to approach the accuracy of breast MRI in preoperative staging of patients with breast cancer and in monitoring response after neoadjuvant chemotherapy. There are early encouraging results from trials evaluating CEM in the screening of women who are at an increased risk of breast cancer. Although CEM is a promising tool, it slightly increases radiation dose and carries a small risk of adverse reactions to contrast materials. This review details the CEM technique, diagnostic and screening uses, and future applications, including artificial intelligence and radiomics.

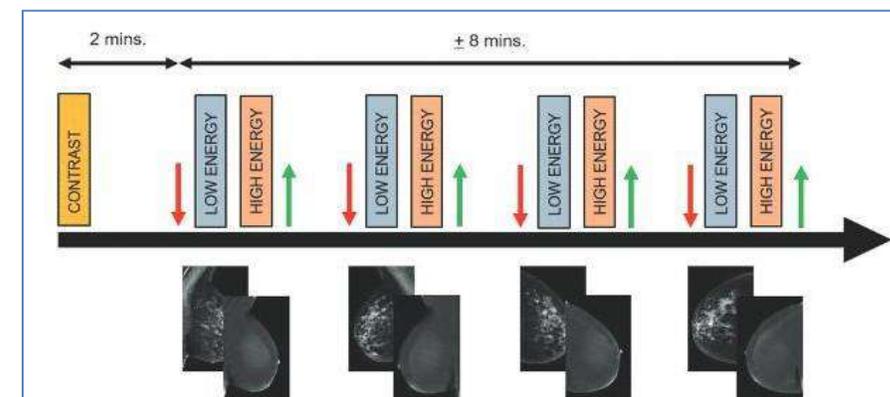
La CEM consiste nell'acquisizione di mammografie digitali a bassa ed alta energia con tecnica Dual Energy dopo la somministrazione di mezzo di contrasto iodato endovena con dose di circa 1,5ml/kg (con iniettore automatico per assicurare un flusso costante), con successiva sottrazione spettrale e produzione di una immagine mammografica combinata, ove si evidenzia solo il mdc e che permette di ridurre il rumore anatomico. Dopo 2 minuti dalla somministrazione del mdc si acquisiscono le 4 proiezioni standard con una serie di immagini a bassa ed alta energia in rapida successione mentre la mammella rimane compressa.

**Table 2: Overview of Studies Assessing CEM Alone Compared to FFDM**

Author	Year	Study Design	Population Size	Cancer Prevention (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Difference in Sensitivity (%)*	Difference in Specificity (%)*	P Value for Sensitivity	P Value for Specificity
Dromain et al (14)	2011	Prospective	142	56.3	93	63	15	5	<.001	.63
Lobbes et al (15)	2014	Retrospective	113	28.3	100	87.7	3.1	45.7	<.0001	<.0001
Tardivel et al (16)	2016	Retrospective	195	73.9	94	77	NA	NA	N/A	N/A
Lalji et al (17)	2016	Retrospective	199	29.6	96.9	69.7	3.9	33.8	.0002	<.00001

Note.—CEM = contrast-enhanced mammography, FFDM = full-field digital mammography, N/A = not applicable.

\* Increase when compared to FFDM.



**Figure 1:** Diagram of imaging protocol for contrast-enhanced mammography. Two minutes before image acquisition, iodine-based contrast material is injected. Next, at minimum, both breasts are imaged in craniocaudal and mediolateral oblique views. In each step, compression is applied (red arrow), followed by rapid acquisition of low- and high-energy images. These images are processed to generate low-energy and recombined images. After each exposure, compression is released (green arrow). Images are considered to be of diagnostic value if they are acquired within 10 minutes after contrast material administration. mins. = minutes.



2021

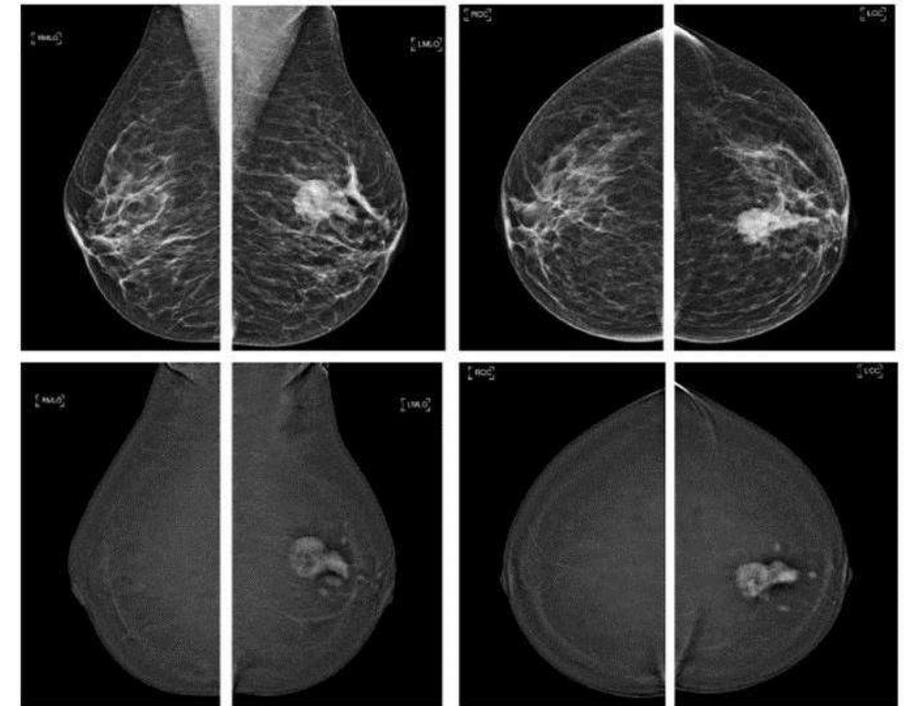
European Journal of Radiology

Volume 142, September 2021, 109883



## Contrast enhanced mammography (CEM) versus magnetic resonance imaging (MRI) for staging of breast cancer: The pro CEM perspective

M.B.I. Lobbes<sup>a, b, c</sup>, E.M. Heuts<sup>d</sup>, M. Moosdorff<sup>d</sup>, T.J.A. van Nijnatten<sup>b</sup>



Al pari dell'RM, la CEM valuta la neoangiogenesi tumorale.

La CEM è una tecnica recente e promettente nel management del tumore mammario; è un esame affidabile che ha mostrato una accuratezza diagnostica elevata nella diagnosi di lesioni maligne, comparabile alla RM e maggiore della mammografia convenzionale. I vantaggi maggiori sono il basso costo, la facilità di installazione, la buona tolleranza (meno rumorosa e reputata meno ansiogena dell'RM), la durata complessiva inferiore ai 10 minuti.

Per quanto riguarda la dose per la CEM, è solo lievemente aumentata rispetto alla mammografia. L'esposizione a bassa energia corrisponde ad una mammografia convenzionale, mentre per l'esposizione ad alta energia si può stimare che l'esposizione corrisponda a circa il 20% di una mammografia: quindi complessivamente la dose alla paziente è circa 1.2-1.5 volte quella di una mammografia.

# Indicazioni alla CEM



- **Stadiazione preoperatoria** per la pianificazione dell'intervento chirurgico e per l'identificazione di lesioni multifocali e multicentriche (come metodica alternativa alla RM; limite principale: l'impossibilità di un adeguato studio dei cavi ascellari);
- **«Problem solving»**;
- **Screening in donne a rischio alto** (lifetime risk >20%) **ed intermedio** (lifetime risk 15-20%) di sviluppare tumore (compresa l'eredo-familiarità, la storia personale di pregresso tumore mammario, l'elevata densità della mammella e la pregressa diagnosi di lesioni ad alto rischio);
- **Diagnosi in donne sintomatiche**: considerato l'aumento di sensibilità e specificità mediante utilizzo della CEM come prima metodica di indagine se confrontata con la sola mammografia digitale, rispettivamente del 95% (vs. 84%) e del 81% (vs. 63%);

**N.B.** Anche per l'uso del mdc nella CEM valgono le medesime raccomandazioni illustrate precedentemente per l'RM, secondo LG ESUR 2018 ed il documento intersocietario SIRM-SIN-AIOM 2020. Quindi il digiuno, la valutazione della funzionalità renale con eGFR ed eventuale premedicazione con idratazione ev di NiBic.

# Indicazioni alla CEM



- **Controllo della risposta alla chemioterapia neoadiuvante:** considerata l'alta sensibilità pari all'80,7% (95% CI 65.5 - 90.2) e l'alta specificità del 94% (95% CI 78.3 - 98.6) della CEM riportata in una recente metanalisi [47]; se confrontata con la RM [48,49], a oggi metodica standard, la sensibilità relativa è stata di 1,15 in favore della CEM (95% CI 0.939 -1.404; p=0.18) e la specificità relativa di 1.04 (95% CI 0.916 - 1.177; p=0.55).
- **Follow-up in pazienti operate** (interventi conservativi): nel controllo annuale di queste pazienti la CEM ha recentemente mostrato una capacità di individuare lesioni tumorali (cancer detection rate) del 15,4‰ (rispetto al 6,2‰ della valutazione della sola immagine a bassa energia paragonabile alla mammografia digitale), con un valore predittivo positivo del 42,9% (rispetto al 37,5% dell'immagine a bassa energia), contribuendo con lo studio della vascolarizzazione a superare frequenti complessità strutturali morfologiche legate alla presenza di aree cicatriziali ed esiti post-attinici [50].
- **Gestione dei B3:** ruolo emergente, con vantaggi specialmente per i casi sottoposti a biopsia escissionale (VAE) ed inviate a follow up radiologico.

*N.B. Nella pratica clinica attuale l'indicazione all'effettuazione di tale prestazione è limitata dalla disponibilità di apparecchiature sul territorio.*

## Reperage pre-operatorio di lesione neoplastica non palpabile

Come da raccomandazioni Senonetwork, la **localizzazione preoperatoria delle lesioni è necessaria in caso di reperti non palpabili** in pazienti candidate ad intervento conservativo, al fine di garantire una completa asportazione della lesione ed ottenere dei margini di resezione liberi da malattia. Mediante guida ecografica/stereotassica/DBT, le possibilità sono:

– Posizionamento di uno o più reperi metallici, in sede di lesione o in corrispondenza di clip metallica (precedentemente posta nel sito agobiottico) o di ematoma post biottico, con acquisizione di due proiezioni mammografiche ortogonali, al termine della procedura, per documentare la corretta localizzazione.

– Localizzazione con radiotracciante iniettato in corrispondenza della lesione o in corrispondenza di clip metallica posizionata in precedenza nella sede della biopsia o di ematoma post biottico.

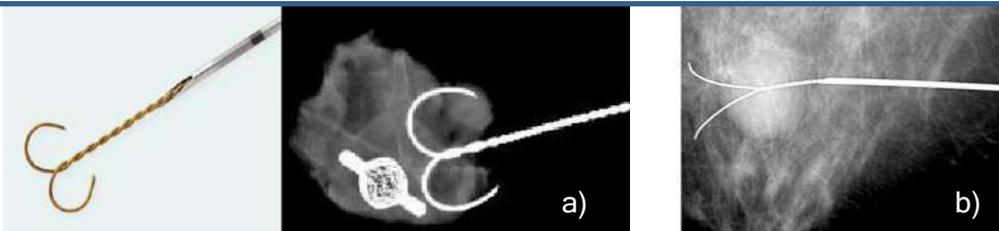
Metodi alternativi di localizzazione utilizzabili sono anche la traccia con sospensione di carbone, i semi radioattivi e il marcatore magnetico da localizzare con una sonda ad hoc.

Alcuni esempi di clip radiopache:

Tissue marker clip	Photographic Appearance	Mammographic Appearance	Appearance in CBBCT (axial view)
TriMark™ for Eviva/ Atec®			
Tumark® Professional			
Tumark® Q			
C-Twist-Marker®			
UltraClip®			
SecurMark® for Eviva®			
MammoMARK™			
HydroMARK®			
Seno Mark®			
Gel Mark Ultra™			
StarchMark®			
UltraClip® Dual Trigger			
MammoStar™			

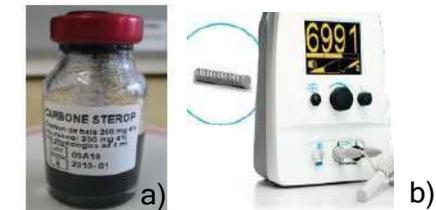
Alcuni esempi di fili repere:

- a) interamente metallici a doppio uncino intrecciato
- b) a doppia componente (rigida/morbida-metallo/nylon)



Altri metodi:

- a) Sospensione di carbone
- b) Marcatori magnetici



## Reperage in previsione di “neoadjuvant chemotherapy” (NAC) sia della lesione neoplastica sia del linfonodo ascellare mts alla biopsia

Come riportato nel Focus on Senonetwork del 2020:

- **Il reperimento pretrattamento della neoplasia** appare raccomandato in quanto il downstaging chemio-indotto potrebbe rendere non più identificabile la sede della progressa neoplasia ed è **da eseguirsi routinariamente nei soggetti con lesione avanzata unifocale o multifocale** alla diagnosi. Non vi è univocità in letteratura a riguardo della tipologia dei materiali in termini di reperimento pre-NAC. Le clip amagnetiche radio-opache/ecovisibili o marcate con tracciante radioattivo, sono quelle più utilizzate nella pratica clinica, mostrando buoni e sovrapponibili risultati. Indipendentemente dalla scelta della tipologia di reperimento, appare fondamentale l'esecuzione di una mammografia di controllo post-localizzazione ed il controllo radiologico del pezzo operatorio all'atto chirurgico.

*N.B Il reperaage potrebbe essere omesso in presenza di microcalcificazioni, in quanto poco soggette a mutamento.*

- La possibilità di risposta completa anche a livello dei linfonodi ascellari, con attuazione della biopsia del linfonodo sentinella invece della dissezione ascellare in prima battuta, rende necessaria una identificazione del linfonodo originariamente metastatico. A questo fine **si rende consigliabile la marcatura del linfonodo ascellare metastatico pre-NAC**, generalmente con clip o con semi di iodio radio-marcato (MARI procedure) o con polvere di carbone.

## 2. Percorso di Diagnostica Senologica

**Accesso c/o Ambulatorio Senologico o Servizio Mammo-/Ecografico Ospedaliero o altro Centro Radiologico** per effettuazione di:

- Visita senologica;
- Ecografia mammaria ed ascellare;
- Mammografia Digitale (DM) bilaterale integrata con Tomosintesi (DBT) o in alternativa «s2D/DBT»



*N.B. Studi recenti in letteratura riportano differenze statisticamente significative per CDR, tassi di richiamo, PPV (valore predittivo positivo) a favore di s2D/DBT rispetto alla sola mammografia, in particolare nelle donne con mammella mammograficamente densa. Le attuali evidenze **consentono di consigliare l'utilizzo della DBT per tutti i casi di donne sintomatiche e nei protocolli di screening delle ad alto rischio, preferendo l'utilizzo della metodica «s2D/DBT».***

Journal of Medical Radiation Sciences

2017

Open Access

REVIEW ARTICLE

### The role of digital breast tomosynthesis in the breast assessment clinic: a review

Suneeta Mall, BE,<sup>1</sup> Sarah Lewis, PhD,<sup>1</sup> Patrick Brennan, PhD,<sup>1</sup> Jennie Noakes, BMed(Newcastle), FRANZCR,<sup>2</sup> & Claudia Mello-Thoms, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Health Sciences, University of Sydney, Lidcombe, New South Wales, Australia

<sup>2</sup>Northern Sydney & Central Coast BreastScreen, Royal North Shore Hospital, St. Leonards, New South Wales, Australia

Clinical implementation of synthesized mammography with digital breast tomosynthesis in a routine clinical practice

Phoebe E. Freer , Joanna Riegert, Laura Eisenmenger, Dominik Ose, Nicole Winkler, Matthew A. Stein, Gregory J. Stoddard & Rachel Hess

Breast Cancer Research and Treatment 166, 501–509 (2017) | [Cite this article](#)

2017

**Passaggi successivi come percorso 1.**

### 3. Percorso in presenza di «Mammella Secernente»

In presenza di secrezione unilaterale, mono-orifizia spontanea, a tipo sierosa o (siero)- ematica

**Esame citologico su secreto:** seppur non sempre dirimente, può essere un valido ausilio nel suggerire la presenza di “papillomi intraduttali” mediante l’identificazione di “aggregati papillari” e nel porre indicazione al completamento con ulteriori esami strumentali.

#### **Imaging:**

- **Mammografia o DBT completata con ecografia (US) mammaria**, nei soggetti di età < o = 40 anni;
- **Ecografia mammaria** (mirata alla valutazione dei dotti mammari), nei soggetti di età < ai 39 anni e successivo completamento con Mammografia o DBT in presenza di reperto ecografico sospetto o se alto rischio.
- Qualora l’imaging convenzionale risulti negativo, il percorso diagnostico può avvalersi di indagini quali **l’RM e/o la GALATTOGRAFIA.**

N.B. Nella galattografia, dopo incannulamento del dotto secernente ed iniezione di mdc iodato intraduttale, vi è la possibilità di visualizzare sui radiogrammi mammografici il dotto opacizzato ed identificare eventuali suoi difetti di riempimento endoluminali (quali irregolarità parietali e/o “bruschi stop” all’avanzamento endoluminale del mdc) consentendo di definire con precisione la sede e il decorso del dotto sede di patologia per un’exeresi mirata.



## 4. Imaging della Stadiazione

➤ **Stadio I-II: non indicazione a stadiazione sistemica di routine.**

Eventuale indicazione ad esecuzione di TC torace, ecografia/TC addome e scintigrafia ossea se pazienti sintomatiche e/o con segni suggestivi di malattia a distanza (es. alterazioni di laboratorio) oppure se pazienti asintomatiche ma ad alto rischio di malattia metastatica all'esordio quali positività clinica dei linfonodi ascellari, tumori di grandi dimensioni (superiori ai 5 cm) e biologia aggressiva (HER2 positivo e triplo negativo). Indicazione a TC/RMN encefalo se sintomi neurologici.

➤ **Stadio III: indicazione a stadiazione sistemica di routine con TC torace, ecografia/TC addome e scintigrafia ossea;** indicazione a TC/RMN encefalo se sintomi neurologici.

➤ **Stadio IV/recidiva locale:** indicazione a stadiazione “whole body” con **TC total body e scintigrafia ossea/PET.**

Eventuale indicazione a biopsia della metastasi con (ri)determinazione dei fattori biologici (recettori ormonali /Her2) sia in caso di malattia metastatica de novo, che in caso di metastasi metacrone (valutare in particolare: metastasi singola, incompatibilità tra andamento clinico e caratteristiche biologiche del tumore primitivo, assetto biologico del tumore primitivo, fattibilità della biopsia).

**N.B. Indicazione a PET : opzionale** in stadio III e IV; utile soprattutto come approfondimento diagnostico in tutti i casi in cui le metodiche di imaging convenzionali risultino inconclusive e in caso di carcinoma infiammatorio

**Stadiazione sistemica prima di avvio di CT neoadiuvante.**

## 5. Ruolo del CAS/GIC nel percorso diagnostico

Come previsto dal PDTA mammella, tutti i casi con diagnosi di neoplasia mammaria giunti all'osservazione del **CAS (Centro Accoglienza e Servizi)** vanno inviati alla valutazione del **Gruppo Interdisciplinare Cure (GIC)** dopo aver completato l'iter stadiativo.

Si raccomanda la valutazione multidisciplinare GIC anche delle pazienti con diagnosi B3.

Indicatore: completamento dell'iter CAS inferiore a 30 giorni > 80%.

**Se la Pz viene posta in lista di attesa per la chirurgia:**

- assegnare l'appropriata classe di priorità (A intervento da eseguirsi entro 30 giorni; B intervento da eseguirsi entro 60 giorni; C intervento da eseguirsi entro 180 giorni);
- inviare la documentazione all'Ambulatorio Pre-Ricovero;
- Qualora sia necessaria una chirurgia demolitiva, valutare la fattibilità delle diverse strategie ricostruttive (con invio a consulenza dal Chirurgo Plastico).

**Se la Pz viene candidata a terapia preoperatoria (neoadiuvante),** si comunica alla paziente tale decisione illustrando le motivazioni dell'indicazione al trattamento primario e la si invia all'oncologo per la presa in carico.

N.B. Durante il GIC andrebbero fornite indicazioni sul cambiamento dello stile di vita (sarebbe pertanto utile che la consulenza nutrizionale facesse parte del percorso, soprattutto per le pazienti che devono fare la chemioterapia).

In alcuni casi il GIC può richiedere ulteriori esami quali i Test genetici e può attivare Percorsi ad hoc (quali la crioconservazione degli ovociti nelle donne nullipare in età fertile che necessitano di trattamenti chemioterapici).

## 6. Consulenza Genetica

- Al momento della diagnosi di neoplasia mammaria la consulenza genetica ed il test genetico non sono generalmente indicati per la definizione delle strategie terapeutiche ma possono essere presi in considerazione per una più completa valutazione del rischio di cancro mammario (“lifetime”) ed identificazione di donne ad alto rischio di neoplasia controlaterale che giustificerebbe la proposta di una chirurgia a scopo profilattico.
- Anche la prognosi della malattia in essere e le preferenze del soggetto devono essere elementi guida della decisione sulla tempistica di una chirurgia addizionale.
- Sulla base della D.G.R. 71-8681 del 2019, il test genetico per la ricerca mutazionale dei geni BRCA1/BRCA2 (analisi completa di due geni) in soggetti malati andrebbe richiesto quando:
  - ✓ tumore mammella femminile < o uguale ai 35 anni
  - ✓ tumore triplo negativo < o uguale ai 60 anni
  - ✓ tumore mammella maschile
  - ✓ tumore mammella e dell’ovaio (epiteliale di alto grado non mucinoso)
  - ✓ due parenti di primo grado affetti da una delle seguenti: neoplasia della mammella in età < o uguale a 50 anni, neoplasia mammaria bilaterale, neoplasia ovarica o tumore della mammella maschile
  - ✓ tre parenti di primo grado malati di tumore della mammella a qualsiasi età, neoplasia ovarica o neoplasia mammella maschile.

➤ Le linee guida NCCN suggeriscono che il test sia appropriato anche nei casi di:

- ✓ tumore della prostata con mts alla diagnosi o di alto grado con familiarità per neoplasie della mammella /ovaio;
- ✓ tumore del pancreas.

N.B. In caso di positività per mutazione verrà valutata la necessità di estendere il “test a cascata” sui parenti sani e malati della famiglia.