

Documento SIRM 2022

**Statement sull'uso della Mammografia con
MdC (CEM) in Italia**

**A cura della Sezione di Studio di Senologia della
Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica**

Massimo Calabrese, Stefania Montemezzi, Gianfranco
Paride Scaperrotta, Valentina Iotti,

Maria Adele Marino, Giuseppe Di Giulio, Marco
Moschetta, Giulia Bicchierai

Approvato dal CD della SIRM in data 14 giugno 2022

Mammografia con mezzo di contrasto (CEM)

Introduzione

Il cancro della mammella è il cancro più frequentemente diagnosticato nelle donne, in cui circa un tumore maligno ogni tre è di origine mammaria, e rappresenta la principale causa di morte tra le donne di tutto il mondo [1]. In Italia, attualmente, colpisce una donna su otto, pertanto circa il 12,5 % delle donne svilupperà il cancro al seno durante l'intero arco della propria vita. Lo screening mammografico si è dimostrato efficace nel diagnosticare il cancro al seno in una fase precoce e nel ridurre la mortalità per tumore al seno di almeno il 20% (fino al 40% in alcuni contesti). Tuttavia, circa il 20% dei tumori mammari non viene diagnosticata alla mammografia e il 10% delle donne viene richiamato per esami aggiuntivi. Le due principali limitazioni della mammografia sono, infatti, la ridotta sensibilità nei seni densi, dove questa si riduce dal 70-75% al 30-48%, e la percentuale relativamente elevata di falsi positivi [2]. In questo contesto, l'introduzione della mammografia con mezzo di contrasto (generalmente indicata come CEM: Contrast-Enhanced Mammography [3]) ha l'obiettivo di superare parte di questi limiti della mammografia standard. La CEM è una metodica che combina le informazioni morfologiche della mammografia digitale e informazioni funzionali grazie all'utilizzo del mezzo di contrasto iodato iniettato per via endovenosa, che consente la valutazione della neoangiogenesi tumorale analogamente a quanto avviene con la risonanza magnetica (RM) con mezzo di contrasto endovenoso [4-6]. È una metodica sempre più diffusa, potenzialmente implementabile sulle unità mammografiche già presenti nei diversi contesti ambulatoriali e ospedalieri, che ha mostrato performance diagnostiche paragonabili alla RM [4-7] e a costi economici inferiori [8], riscontrando inoltre la preferenza delle pazienti perché caratterizzata da tempi di esecuzione inferiori, meno rumorosa e reputata meno ansiogena [9-11].

Principi di funzionamento della mammografia con mezzo di contrasto

La CEM è una metodica in grado di combinare la mammografia digitale con la somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto iodato utilizzando la tecnica dual-energy (acquisizione consecutiva di immagini ad alta e a bassa energia) [12-16]. L'apparecchiatura necessaria è quella di un mammografo, implementato da uno specifico filtro (in titanio o rame) per l'acquisizione dell'immagine ad alta energia, e dal software di

ricostruzione in post-processing per l'elaborazione delle immagini ai fini diagnostici. L'esecuzione dell'esame prevede lo stesso posizionamento di una mammografia standard, con mammella compressa nelle proiezioni cranio-caudale, laterale e medio-laterale-obliqua, con, eventualmente, compressioni mirate e ingrandimenti. Dopo la somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto iodato, per ogni proiezione mammografica, il sistema acquisisce automaticamente in successione due immagini, una a bassa (26-33 kVp) e una ad alta energia (44-50 kVp, superiore al k edge dello iodio, ottenibile grazie all'utilizzo dei filtri in titanio o rame). Il tempo di acquisizione per ogni singola proiezione (e compressione) varia dai 2 ai 20 secondi a seconda dello spessore della mammella e del macchinario utilizzato [4]. Le immagini ottenute direttamente sono così due: un'immagine "*a bassa energia*" e una immagine ad "*alta energia*". Quest'ultima non è utilizzabile con finalità diagnostica ma viene elaborata dal software dedicato in combinazione con l'immagine a bassa energia, permettendo di ottenere un'immagine "*ricombinata*" che evidenzia tutto quello che è dotato di impregnazione contrastografica, minimizzando il sovrapporsi del tessuto ghiandolare mammario.

Le immagini diagnostiche della CEM sono dunque, per ogni proiezione mammografica, un'immagine "*a bassa energia*" del tutto sovrapponibile per semeiotica e accuratezza diagnostica ad una mammografia standard [17,18], e un'immagine "*ricombinata*" la cui valutazione dell'impregnazione contrastografica ricalca molte caratteristiche dell'analisi qualitativa della RM con mezzo di contrasto [19], e che sta affermandosi nell'analisi quantitativa grazie all'utilizzo di metodiche di radiomica [4,20-22]. La corretta analisi di un'indagine CEM tiene conto in modo imprescindibile della valutazione di entrambe le immagini diagnostiche, che contribuiscono ad una caratterizzazione sia morfologica che funzionale delle lesioni mammarie [23].

Protocollo di acquisizione

Nonostante, al momento della stesura del documento, non ci sia concordanza nella comunità scientifica di univoci parametri ottimali per la CEM (concentrazione del mezzo di contrasto, dose, velocità di flusso, e intervallo tra somministrazione di mezzo di contrasto ed acquisizione delle immagini), nella pratica clinica si fa riferimento prevalentemente a quanto pubblicato nel 2009 da Dromain C et al [13].

La somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto iodato richiede di seguire le stesse linee guida e accortezze già in vigore per gli studi di tomografia computerizzata (TC) [24]. Analogamente alla effettuazione di esami di RM della mammella con mezzo di contrasto, una questione ancora aperta rimane il timing dell'esame rispetto alla fase del ciclo mestruale: per evitare il sovrapporsi dell'impregnazione contrastografica parenchimale di fondo (*background-parenchymal enhancement*) alcuni studi raccomandano l'esecuzione dell'esame tra il quinto e il quattordicesimo giorno del ciclo mestruale [15,25].

La procedura, dopo la consueta raccolta del consenso informato all'esame con somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto iodato, inizia con il reperimento di un accesso venoso periferico. La successiva somministrazione di mezzo di contrasto iodato può avvenire con tecnica manuale o, preferibilmente, utilizzando una pompa automatica di iniezione (ad una velocità di 2-3 ml/sec), seguita da un bolo di soluzione fisiologica.

Considerando che il mezzo di contrasto iniettato presenta un tempo di visualizzazione di circa dieci minuti dopo somministrazione, in questo arco di tempo è possibile effettuare l'acquisizione delle immagini mammografiche. L'inizio dell'acquisizione avviene dopo 2 – 2.5 minuti dalla somministrazione, con l'indicazione di effettuare la sequenza delle proiezioni (CC-MLO) di entrambi i seni secondo pratica clinica, non essendone stata dimostrata una più efficace successione. Nei minuti rimanenti dopo l'acquisizione delle proiezioni standard, laddove necessario è possibile integrare l'esame con proiezioni aggiuntive (ingrandimenti o compressioni mirate). La presenza di protesi additive non costituisce una limitazione alla mammografia con contrasto che può essere effettuata ricorrendo alle classiche proiezioni di Eklund [26].

Il tempo totale di acquisizione dell'esame di mammografia con mezzo di contrasto è pertanto di circa 5-10 minuti (incluso il tempo di iniezione), simile a quello di una mammografia standard in 4 proiezioni, anche se il "room time" totale è leggermente superiore, legato al tempo di preparazione all'iniezione.

Dose radiante

La metodica dual-energy prevede intrinsecamente una doppia esposizione per ogni singola proiezione; pertanto, la dose radiante aumenta rispetto alla mammografia standard. L'esposizione a bassa energia presenta

una dose radiante sovrapponibile a quella di una mammografia digitale, mentre quella ad alta energia ne è superiore, con un complessivo incremento della dose radiante riportato tra il 20% e l'80%, condizionato dal tipo di apparecchiatura utilizzata, dal settaggio del sistema e dallo spessore della mammella [4,15,27]. Tuttavia, questi valori rimangono al di sotto della soglia indicata dalle linee guida europee per la mammografia di screening [28] e dalle linee guida della Mammography Quality Standards Act [29], che sanciscono che l'aumento di dose non costituisce un significativo fattore di rischio sul lifetime risk.

Indicazioni all'uso della mammografia con mezzo di contrasto

- *Stadiazione preoperatoria*: a oggi il più diffuso campo di applicazione della CEM, già ufficialmente riconosciuto nelle linee guida europee come metodica alternativa alla RM per la pianificazione dell'intervento chirurgico [28]. La CEM ha mostrato una elevata precisione sia nel misurare la lesione principale (con una differenza di diametro compresa tra 0,03 mm e 5 mm rispetto alla misura sul pezzo operatorio) [17,30,31], sia nell'identificare la multifocalità e multicentricità delle lesioni [32–34]. La principale limitazione della metodica in questo campo, paragonata alla RM, è l'impossibilità di un adeguato studio delle cavità ascellari a causa del campo di vista sovrapponibile a quello mammografico.
- *Problem solving (richiami di screening e mammografie cliniche)*: in caso di discrepanza nell'imaging mammografico / tomosintesi, con i reperti clinici ed ecografici, sia nella pratica clinica che, soprattutto, nei richiami per reperto sospetto alla mammografia di screening. Quest'ultimo campo è stato uno dei primi di applicazione della CEM, giustificato dall'elevata prevalenza di cancri [4], che in letteratura ha mostrato una sensibilità compresa tra il 93% e il 100% e una specificità tra il 63% e l'88%, rappresentando un incremento del 5%-46% e del 3%-15% rispetto alla mammografia standard in termini di sensibilità e specificità, rispettivamente [32,35,36].
- *Screening in donne a medio e alto rischio*: nelle donne a rischio di sviluppare tumore alla mammella alto (lifetime risk >20%) e intermedio (lifetime risk 15-20%), che comprende l'eredo-familiarità, la storia personale di pregresso tumore mammario, l'elevata densità della mammella e la pregressa diagnosi di lesioni ad alto rischio. L'analisi della neoangiogenesi è di grande impatto nella "detection" tumorale, e

numerosi protocolli di sorveglianza prevedono l'utilizzo della RM con mezzo di contrasto associata alla mammografia. In tale contesto la CEM è in grado di combinare in un unico esame sia la valutazione morfologica della mammografia che l'analisi della neo-angiogenesi, ed è potenzialmente più accessibile della RM, a oggi per lo più limitata alle sole pazienti ad alto rischio. I risultati in letteratura sono ancora iniziali e spesso condizionati dalla diversa definizione del rischio e dalle metodiche di imaging confrontate, ma molto promettenti [36–39]: in uno studio retrospettivo su 904 pazienti, la CEM ha mostrato una detection rate del 15,5%, paragonabile alla RM [38,39]. Se paragonata alla mammografia standard, la CEM ha mostrato una migliore sensibilità (90,5% vs 52,4%), e una ridotta specificità (76,1% vs 90,5%); l'aggiunta dell'ecografia alla CEM non ha portato, in quel contesto, ad un significativo miglioramento della performance diagnostica, ma ad un potenziale aumento di biopsie non necessarie [37]. Rispetto alla RM, tuttavia, per le pazienti ad alto rischio (lifetime risk >20%) è necessario considerare come possibile limitazione della CEM la dose di radiazione incrementata rispetto alla mammografia standard, per quanto entro i limiti [28,29], in relazione all'aumentata radiosensibilità e conseguente possibilità di tumori radio-indotti [40–43]. Data l'importanza di uno screening sempre più personalizzato e la complessa valutazione della stratificazione del rischio, nel Regno Unito è in corso un trial clinico randomizzato che prevede l'arruolamento di 13 200 donne con rischio aumentato in relazione alla densità ghiandolare mammaria, in cui la CEM è parte del protocollo di studio come metodica aggiuntiva alla mammografia di screening e confrontata con l'aggiunta di ecografia o di RM [BRAID][44].

- *Diagnosi in donne sintomatiche:* nel riscontro di masse palpabili, uno studio ha mostrato come l'utilizzo della CEM come prima metodica di indagine aumenti significativamente la sensibilità e specificità se confrontata con la sola mammografia digitale, rispettivamente del 95% (vs. 84%) e del 81% (vs. 63%) [45], senza che l'aggiunta dell'indagine ecografica alla CEM porti un significativo ulteriore incremento della “detection” tumorale, in particolare in donne con seno denso [46].
- *Controllo della risposta alla chemioterapia neoadiuvante:* nonostante siano ancora poco numerosi gli studi che valutano la performance diagnostica della CEM nell'individuare il residuo di malattia al termine della chemioterapia neo-adiuvante, una recente metanalisi [47] ha mostrato risultati molto promettenti, con una

sensibilità pari all'80,7% (95% CI 65.5 - 90.2) e una specificità del 94% (95% CI 78.3 - 98.6). 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 della CEM è stato dimostrato nel management delle lesioni ad incerto potenziale maligno (lesioni B3) con benefici specialmente in quelle lesioni sottoposte a biopsia escissionale e non chirurgica in due studi preliminari [51,52]. Ulteriori trial clinici e prospettici sono necessari per validare questi risultati e confermare il possibile ruolo della CEM nella gestione delle lesioni B3.

Analisi dei costi

In base ai dati riportati sopra, la CEM si candida come alternativa alla RM mammaria con mezzo di contrasto per gran parte delle sue applicazioni, e come possibile alternativa alla mammografia digitale in alcuni contesti mirati (ad esempio per pazienti ad alto rischio, sintomatiche).

Nell'effettuare un'analisi dei costi che metta a confronto CEM e RM con contrasto, è necessario considerare i costi di acquisto e gestione del macchinario (analogo ad un mammografo standard per la CEM), la potenziale differenza di disponibilità delle due metodiche e il costo per singolo esame: secondo uno studio pubblicato nel 2017 negli Stati Uniti, il costo di una RM mammaria con mezzo di contrasto è di circa 800\$, mentre quello di un esame CEM di circa 200\$ [9].

Bibliografia

- [1] R.L. Siegel, K.D. Miller, H.E. Fuchs, A. Jemal, *Cancer Statistics, 2021, CA. Cancer J. Clin.* 71 (2021) 7–33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>.
- [2] E.D. Pisano, C. Gatsonis, E. Hendrick, M. Yaffe, J.K. Baum, S. Acharyya, E.F. Conant, L.L. Fajardo, L. Bassett, C. D'Orsi, R. Jong, M. Rebner, Digital Mammographic Imaging Screening Trial (DMIST) Investigators Group, Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening, *N. Engl. J. Med.* 353 (2005) 1773–1783. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052911>.
- [3] C.H. Lee, J. Phillips, J.S. Sung, J.M. Lewin, M.S. Newell, Jordana Phillips, MD Janice S. Sung, MD John M. Lewin, MD Mary S. Newell, MD, (2022) 64.
- [4] M.S. Jochelson, M.B.I. Lobbes, Contrast-enhanced Mammography: State of the Art, *Radiology.* 299 (2021) 36–48. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021201948>.
- [5] V. Richter, V. Hatterman, H. Preibsch, S.D. Bahrs, M. Hahn, K. Nikolaou, B. Wiesinger, Contrast-enhanced spectral mammography in patients with MRI contraindications, *Acta Radiol. Stockh. Swed.* 1987. 59 (2018) 798–805. <https://doi.org/10.1177/0284185117735561>.
- [6] Y.-C. Cheung, Y.-C. Lin, Y.-L. Wan, K.-M. Yeow, P.-C. Huang, Y.-F. Lo, H.-P. Tsai, S.-H. Ueng, C.-J. Chang, Diagnostic performance of dual-energy contrast-enhanced subtracted mammography in dense breasts compared to mammography alone: interobserver blind-reading analysis, *Eur. Radiol.* 24 (2014) 2394–2403. <https://doi.org/10.1007/s00330-014-3271-1>.
- [7] A. Cozzi, V. Magni, M. Zanardo, S. Schiaffino, F. Sardanelli, Contrast-enhanced Mammography: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Performance, *Radiology.* (2021) 211412. <https://doi.org/10.1148/radiol.211412>.
- [8] R.J. McDonald, J.S. McDonald, D.F. Kallmes, M.E. Jentoft, D.L. Murray, K.R. Thielen, E.E. Williamson, L.J. Eckel, Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging, *Radiology.* 275 (2015) 772–782. <https://doi.org/10.1148/radiol.15150025>.
- [9] B.K. Patel, R.J. Gray, B.A. Pockaj, Potential Cost Savings of Contrast-Enhanced Digital Mammography, *AJR Am. J. Roentgenol.* 208 (2017) W231–W237. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.17239>.
- [10] M.M. Hobbs, D.B. Taylor, S. Buzynski, R.E. Peake, Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) and contrast enhanced MRI (CEMRI): Patient preferences and tolerance, *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* 59 (2015) 300–305. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12296>.
- [11] J. Phillips, M.M. Miller, T.S. Mehta, V. Fein-Zachary, A. Nathanson, W. Hori, R. Monahan-Earley, P.J. Slanetz, Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) versus MRI in the high-risk screening setting: patient preferences and attitudes, *Clin. Imaging.* 42 (2017) 193–197. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2016.12.011>.
- [12] D. Son, J. Phillips, T.S. Mehta, R. Mehta, A. Brook, V.M. Dialani, Patient preferences regarding use of contrast-enhanced imaging for breast cancer screening, *Acad. Radiol.* (2021). <https://doi.org/10.1016/j.acra.2021.03.003>.
- [13] C. Dromain, C. Balleyguier, G. Adler, J.R. Garbay, S. Delalogue, Contrast-enhanced digital mammography, *Eur. J. Radiol.* 69 (2009) 34–42. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.07.035>.
- [14] E.M. Fallenberg, C. Dromain, F. Diekmann, F. Engelken, M. Krohn, J.M. Singh, B. Ingold-Heppner, K.J. Winzer, U. Bick, D.M. Renz, Contrast-enhanced spectral mammography versus MRI: Initial results in the detection of breast cancer and assessment of tumour size, *Eur. Radiol.* 24 (2014) 256–264. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-3007-7>.
- [15] M. Zanardo, A. Cozzi, R.M. Trimboli, O. Labaj, C.B. Monti, S. Schiaffino, L.A. Carbonaro, F. Sardanelli, Technique, protocols and adverse reactions for contrast-enhanced spectral mammography (CESM): a systematic review, *Insights Imaging.* 10 (2019) 76. <https://doi.org/10.1186/s13244-019-0756-0>.
- [16] C. Dromain, F. Thibault, F. Diekmann, E.M. Fallenberg, R.A. Jong, M. Koomen, R.E. Hendrick, A. Tardivon, A. Toledano, Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results of a multireader, multicase study, *Breast Cancer Res. BCR.* 14 (2012) R94. <https://doi.org/10.1186/bcr3210>.

- [17] M.B.I. Lobbes, U.C. Lalji, P.J. Nelemans, I. Houben, M.L. Smidt, E. Heuts, B. de Vries, J.E. Wildberger, R.G. Beets-Tan, The quality of tumor size assessment by contrast-enhanced spectral mammography and the benefit of additional breast MRI, *J. Cancer*. 6 (2015) 144–150. <https://doi.org/10.7150/jca.10705>.
- [18] M.A. Francescone, M.S. Jochelson, D.D. Dershaw, J.S. Sung, M.C. Hughes, J. Zheng, C. Moskowitz, E.A. Morris, Low energy mammogram obtained in contrast-enhanced digital mammography (CEDM) is comparable to routine full-field digital mammography (FFDM), *Eur. J. Radiol.* 83 (2014) 1350–1355. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.05.015>.
- [19] U.C. Lalji, C.R.L.P.N. Jeukens, I. Houben, P.J. Nelemans, R.E. van Engen, E. van Wylick, R.G.H. Beets-Tan, J.E. Wildberger, L.E. Paulis, M.B.I. Lobbes, Evaluation of low-energy contrast-enhanced spectral mammography images by comparing them to full-field digital mammography using EUREF image quality criteria, *Eur. Radiol.* 25 (2015) 2813–2820. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3695-2>.
- [20] M.A. Marino, D. Leithner, J. Sung, D. Avendano, E.A. Morris, K. Pinker, M.S. Jochelson, Radiomics for Tumor Characterization in Breast Cancer Patients: A Feasibility Study Comparing Contrast-Enhanced Mammography and Magnetic Resonance Imaging, *Diagn. Basel Switz.* 10 (2020). <https://doi.org/10.3390/diagnostics10070492>.
- [21] M.A. Marino, K. Pinker, D. Leithner, J. Sung, D. Avendano, E.A. Morris, M. Jochelson, Contrast-Enhanced Mammography and Radiomics Analysis for Noninvasive Breast Cancer Characterization: Initial Results, *Mol. Imaging Biol.* 22 (2020) 780–787. <https://doi.org/10.1007/s11307-019-01423-5>.
- [22] R. Fusco, A. Piccirillo, M. Sansone, V. Granata, M.R. Rubulotta, T. Petrosino, M.L. Barretta, P. Vallone, R. Di Giacomo, E. Esposito, M. Di Bonito, A. Petrillo, Radiomics and Artificial Intelligence Analysis with Textural Metrics Extracted by Contrast-Enhanced Mammography in the Breast Lesions Classification, *Diagn. Basel Switz.* 11 (2021). <https://doi.org/10.3390/diagnostics11050815>.
- [23] R. Massafra, S. Bove, V. Lorusso, A. Biafora, M.C. Comes, V. Didonna, S. Diotaiuti, A. Fanizzi, A. Nardone, A. Nolasco, C.M. Ressa, P. Tamborra, A. Terenzio, D. La Forgia, Radiomic Feature Reduction Approach to Predict Breast Cancer by Contrast-Enhanced Spectral Mammography Images, *Diagn. Basel Switz.* 11 (2021). <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040684>.
- [24] Contrast Manual, (n.d.). <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Contrast-Manual> (accessed June 2, 2021).
- [25] J. Sogani, E.A. Morris, J.B. Kaplan, D. D'Alessio, D. Goldman, C.S. Moskowitz, M.S. Jochelson, Comparison of Background Parenchymal Enhancement at Contrast-enhanced Spectral Mammography and Breast MR Imaging, *Radiology*. 282 (2017) 63–73. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016160284>.
- [26] M. Carnahan, B. Pockaj, V. Pizzitola, M. Giurescu, R. Lorans, W. Eversman, R. Sharpe, P. Cronin, B.K. Patel, Contrast-Enhanced Mammography for Newly Diagnosed Breast Cancer in Women With Breast Augmentation: Preliminary Findings, *AJR Am. J. Roentgenol.* (2021). <https://doi.org/10.2214/AJR.20.25341>.
- [27] W.F. Sensakovic, M.B. Carnahan, C.D. Czaplicki, S. Fahrenholtz, A. Panda, Y. Zhou, W. Pavlicek, B. Patel, Contrast-enhanced Mammography: How Does It Work?, *Radiogr. Rev. Publ. Radiol. Soc. N. Am. Inc.* 41 (2021) 829–839. <https://doi.org/10.1148/rg.2021200167>.
- [28] N. Perry, M. Broeders, C. de Wolf, S. Törnberg, R. Holland, L. von Karsa, European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document, *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 19 (2008) 614–622. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm481>.
- [29] J.R. James, W. Pavlicek, J.A. Hanson, T.F. Boltz, B.K. Patel, Breast Radiation Dose With CESM Compared With 2D FFDM and 3D Tomosynthesis Mammography, *AJR Am. J. Roentgenol.* 208 (2017) 362–372. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.16743>.
- [30] M.S. Jochelson, D.D. Dershaw, J.S. Sung, A.S. Heerdt, C. Thornton, C.S. Moskowitz, J. Ferrara, E.A. Morris, Bilateral contrast-enhanced dual-energy digital mammography: feasibility and comparison with conventional digital mammography and MR imaging in women with known breast carcinoma, *Radiology*. 266 (2013) 743–751. <https://doi.org/10.1148/radiol.12121084>.

- [31] M.D.M. Travieso-Aja, P. Naranjo-Santana, C. Fernández-Ruiz, W. Severino-Rondón, D. Maldonado-Saluzzi, M. Rodríguez Rodríguez, V. Vega-Benítez, O.P. Luzardo, Factors affecting the precision of lesion sizing with contrast-enhanced spectral mammography, *Clin. Radiol.* 73 (2018) 296–303. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2017.10.017>.
- [32] K. Åhsberg, A. Gardfjell, E. Nimeus, R. Rasmussen, C. Behmer, S. Zackrisson, L. Ryden, Added value of contrast-enhanced mammography (CEM) in staging of malignant breast lesions—a feasibility study, *World J. Surg. Oncol.* 18 (2020) 100. <https://doi.org/10.1186/s12957-020-01865-0>.
- [33] E.Y. Kim, I. Youn, K.H. Lee, J.-S. Yun, Y.L. Park, C.H. Park, J. Moon, S.H. Choi, Y.J. Choi, S.-Y. Ham, S.H. Kook, Diagnostic Value of Contrast-Enhanced Digital Mammography versus Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging for the Preoperative Evaluation of Breast Cancer, *J. Breast Cancer.* 21 (2018) 453–462. <https://doi.org/10.4048/jbc.2018.21.e62>.
- [34] F. Amato, G. Bicchierai, D. Cirone, C. Depretto, F. Di Naro, E. Vanzi, G. Scaperrotta, T.V. Bartolotta, V. Miele, J. Nori, Preoperative loco-regional staging of invasive lobular carcinoma with contrast-enhanced digital mammography (CEDM), *Radiol. Med. (Torino).* 124 (2019) 1229–1237. <https://doi.org/10.1007/s11547-019-01116-7>.
- [35] U.C. Lalji, I.P.L. Houben, R. Prevos, S. Gommers, M. van Goethem, S. Vanwetswinkel, R. Pijnappel, R. Steeman, C. Frotscher, W. Mok, P. Nelemans, M.L. Smidt, R.G. Beets-Tan, J.E. Wildberger, M.B.I. Lobbes, Contrast-enhanced spectral mammography in recalls from the Dutch breast cancer screening program: validation of results in a large multireader, multicase study, *Eur. Radiol.* 26 (2016) 4371–4379. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4336-0>.
- [36] A.-M. Tardivel, C. Balleyguier, A. Dunant, S. Delaloge, C. Mazouni, M.-C. Mathieu, C. Dromain, Added Value of Contrast-Enhanced Spectral Mammography in Postscreening Assessment, *Breast J.* 22 (2016) 520–528. <https://doi.org/10.1111/tbj.12627>.
- [37] M.F. Covington, Contrast-Enhanced Mammography Implementation, Performance, and Use for Supplemental Breast Cancer Screening, *Radiol. Clin. North Am.* 59 (2021) 113–128. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2020.08.006>.
- [38] M.S. Jochelson, K. Pinker, D.D. Dershaw, M. Hughes, G.F. Gibbons, K. Rahbar, M.E. Robson, D.A. Mangino, D. Goldman, C.S. Moskowitz, E.A. Morris, J.S. Sung, Comparison of screening CEDM and MRI for women at increased risk for breast cancer: A pilot study, *Eur. J. Radiol.* 97 (2017) 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.10.001>.
- [39] V. Sorin, Y. Yagil, A. Yosepovich, A. Shalmon, M. Gotlieb, O.H. Neiman, M. Sklair-Levy, Contrast-Enhanced Spectral Mammography in Women With Intermediate Breast Cancer Risk and Dense Breasts, *AJR Am. J. Roentgenol.* 211 (2018) W267–W274. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.19355>.
- [40] J.S. Sung, L. Lebron, D. Keating, D. D’Alessio, C.E. Comstock, C.H. Lee, M.C. Pike, M. Ayhan, C.S. Moskowitz, E.A. Morris, M.S. Jochelson, Performance of Dual-Energy Contrast-enhanced Digital Mammography for Screening Women at Increased Risk of Breast Cancer, *Radiology.* 293 (2019) 81–88. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019182660>.
- [41] M.P. Hogan, T. Amir, V. Sevilimedu, J. Sung, E.A. Morris, M.S. Jochelson, Contrast-Enhanced Digital Mammography Screening for Intermediate-Risk Women With a History of Lobular Neoplasia, *AJR Am. J. Roentgenol.* 216 (2021) 1486–1491. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23480>.
- [42] X.-A. Phi, S. Saadatmand, G.H. De Bock, E. Warner, F. Sardanelli, M.O. Leach, C.C. Riedl, I. Trop, M.J. Hoening, R. Mandel, F. Santoro, G. Kwan-Lim, T.H. Helbich, M.M.A. Tilanus-Linthorst, E.R. van den Heuvel, N. Houssami, Contribution of mammography to MRI screening in BRCA mutation carriers by BRCA status and age: individual patient data meta-analysis, *Br. J. Cancer.* 114 (2016) 631–637. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.32>.
- [43] F. Sardanelli, F. Podo, F. Santoro, S. Manoukian, S. Bergonzi, G. Trecate, D. Vergnaghi, M. Federico, L. Cortesi, S. Corcione, S. Morassut, C. Di Maggio, A. Cilotti, L. Martincich, M. Calabrese, C. Zuiani, L. Preda, B. Bonanni, L.A. Carbonaro, A. Contegiacomo, P. Panizza, E. Di Cesare, A. Savarese, M. Crecco, D. Turchetti, M. Tonutti, P. Belli, A.D. Maschio, High Breast Cancer Risk Italian 1 (HIBCRIT-1) Study, Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic

resonance imaging (the high breast cancer risk italian 1 study): final results, *Invest. Radiol.* 46 (2011) 94–105. <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e3181f3fcdf>.

- [44] P.F.J. Gilbert, Breast Screening - Risk Adaptive Imaging for Density, *clinicaltrials.gov*, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04097366> (accessed June 10, 2021).
- [45] S.L. Tennant, J.J. James, E.J. Cornford, Y. Chen, H.C. Burrell, L.J. Hamilton, C. Girio-Fragkoulakis, Contrast-enhanced spectral mammography improves diagnostic accuracy in the symptomatic setting, *Clin. Radiol.* 71 (2016) 1148–1155. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2016.05.009>.
- [46] Z. Lu, C. Hao, Y. Pan, N. Mao, X. Wang, X. Yin, Contrast-Enhanced Spectral Mammography Versus Ultrasonography: Diagnostic Performance in Symptomatic Patients with Dense Breasts, *Korean J. Radiol.* 21 (2020) 442–449. <https://doi.org/10.3348/kjr.2019.0393>.
- [47] A. Cozzi, V. Magni, M. Zanardo, S. Schiaffino, F. Sardanelli, Contrast-enhanced Mammography: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Performance, *Radiology.* 302 (2022) 568–581. <https://doi.org/10.1148/radiol.211412>.
- [48] V. Iotti, P. Giorgi Rossi, Contrast-Enhanced Mammography in Neoadjuvant Therapy Response Monitoring, in: M. Lobbes, M.S. Jochelson (Eds.), *Contrast-Enhanc. Mammogr.*, Springer International Publishing, Cham, 2019: pp. 133–160. https://doi.org/10.1007/978-3-030-11063-5_8.
- [49] B.K. Patel, T. Hilal, M. Covington, N. Zhang, H.E. Kosiorek, M. Lobbes, D.W. Northfelt, B.A. Pockaj, Contrast-Enhanced Spectral Mammography is Comparable to MRI in the Assessment of Residual Breast Cancer Following Neoadjuvant Systemic Therapy, *Ann. Surg. Oncol.* 25 (2018) 1350–1356. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6413-x>.
- [50] J. Gluskin, C. Rossi Saccarelli, D. Avendano, M.A. Marino, A.G.V. Bitencourt, M. Pilewskie, V. Sevilimedu, J.S. Sung, K. Pinker, M.S. Jochelson, Contrast-Enhanced Mammography for Screening Women after Breast Conserving Surgery, *Cancers.* 12 (2020). <https://doi.org/10.3390/cancers12123495>.
- [51] G. Bicchierai, J. Nori, D. De Benedetto, C. Boeri, E. Vanzi, S. Bianchi, M. Kaur Gill, D. Cirone, V. Miele, Role of contrast-enhanced spectral mammography in the post biopsy management of B3 lesions: Preliminary results, *Tumori.* 105 (2019) 378–387. <https://doi.org/10.1177/0300891618816212>.
- [52] G. Bicchierai, J. Nori, D. De Benedetto, C. Boeri, E. Vanzi, S. Bianchi, M. Kaur Gill, D. Cirone, V. Miele, Follow-up of B3 breast lesions without residual microcalcifications post vacuum-assisted biopsy, can contrast-enhanced digital mammography help?, *Breast J.* 26 (2020) 299–302. <https://doi.org/10.1111/tbj.13598>.

© 2020 Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica

Via della Signora, 2 - 20122 Milano MI

ISBN: 979- 12- 80086-58-7

ISBN (e-book): 979- 12-80086-59-4

ISBN-A: 10.979.1280086/587