

**Corso di aggiornamento per tecnici sanitari di senologia di screening  
Torino – 15 ottobre 2022**

**CONTRAST ENHANCED SPECTRAL  
MAMMOGRAPHY  
(CESM)**

**PRINCIPI FISICI E  
SOFTWARE DI RICOSTRUZIONE**

**Veronica Rossetti**

S.C. Fisica Sanitaria

AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

# *Contrast enhanced digital mammography: la storia - 1*

Già dagli anni '80 è noto che il **mezzo di contrasto in TC** aiuta a evidenziare lesioni a rapida proliferazione ed è ampiamente utilizzato per caratterizzarne la tipologia.

Questo avviene ovviamente, anche per la mammella, dove si rivelerebbe particolarmente utile per i **seni molto densi**, di difficile analisi con la mammografia convenzionale. Studi hanno mostrato la possibilità di distinguere tra lesioni maligne e benigne sulla base di differenza tra numeri TC.

L'**elevata dose di radiazione** congiuntamente alla sua **bassa risoluzione spaziale** non fanno però della TC convenzionale un esame d'elezione per la mammella.

# *Contrast enhanced digital mammography: la storia - 2*

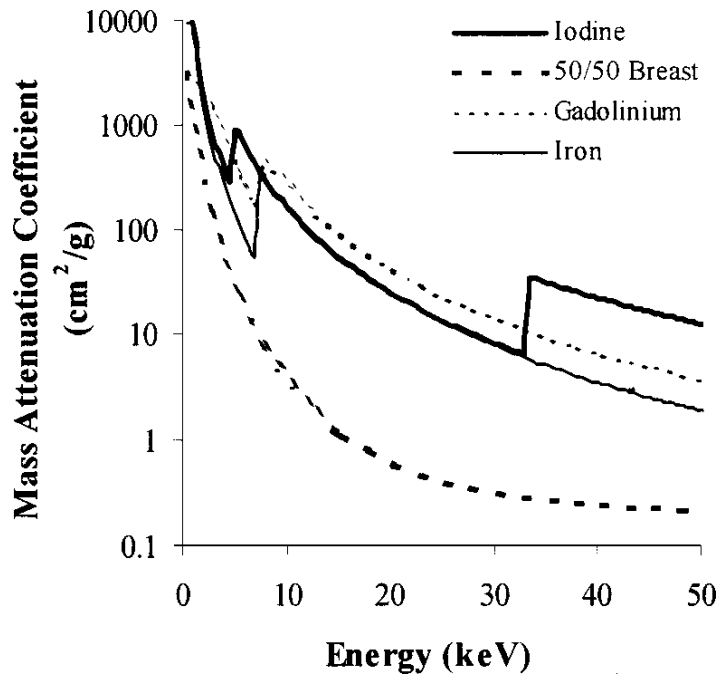
Negli anni '80 sono stati pubblicati studi fatti con **DSA (Digital Subtraction Angiography)** che mostrano la possibilità di distinguere lesioni maligne e benigne sulla base di **differenze di enhancement**, di uptake e wash out.

A metà degli anni '90 sono stati pubblicati i primi studi di imaging mammario con **mezzo di contrasto in RM** (Gd-DTPA) che è ancora oggi la tecnica d'elezione per l'approfondimento diagnostico.

Nel 2000 viene commercializzato il primo **mammografo digitale** diretto: perché non utilizzarlo per effettuare una **mammografia con mezzo di contrasto**?

# Contrast enhanced digital mammography: *le scelte - 1*

E' necessario ottimizzare il **mezzo di contrasto** e lo **spettro dei RX**

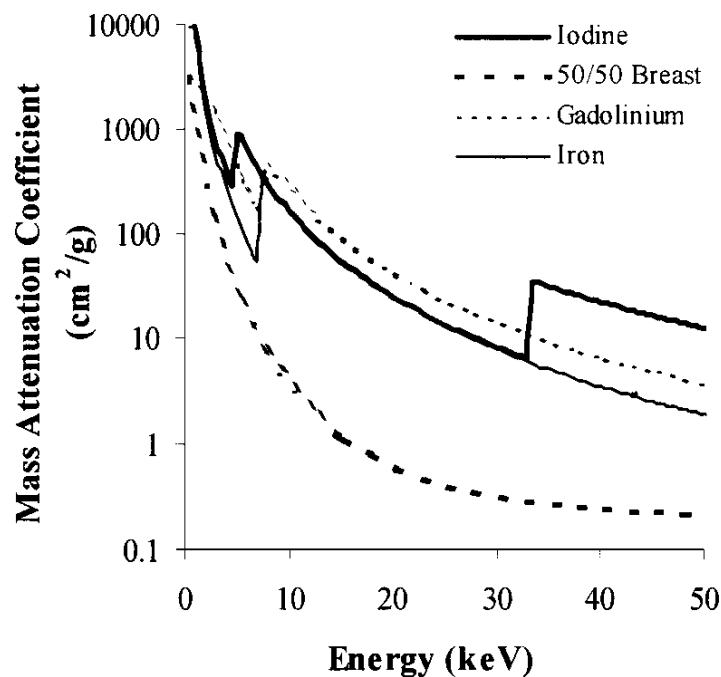


## mezzo di contrasto

E' chiaro che lo **iodio** è la scelta migliore viste la sua attenuazione sopra i 33.2 keV (k-edge) e la sua bassa tossicità.

# Contrast enhanced digital mammography: le scelte - 2

E' necessario ottimizzare il **mezzo di contrasto** e lo **spettro dei RX**



## spettro dei RX

Per massimizzare la sensibilità della tecnica a basse concentrazioni di MdC lo **spettro** utilizzato deve avere **energie** appena al di sopra del k-edge dello Iodio e un rateo di fluenza sufficiente.

### Vincoli:

generatore – kV max => E max  
accoppiamento anodo/filtro => spettro

# Contrast enhanced digital mammography: *le scelte - 3*

La macchina commerciale nel 2000: GE Senographe 2000D

kV max = 49

Anodo: Molibdeno e Rodio

Filtri: Molibdeno e Rodio

Simulazione al fine di stabilire i parametri da impiegare e il materiale da utilizzare per un filtro aggiuntivo, valutando **SDNR** (Signal Difference to Noise Ratio) e **MGD** (Mean Glandular Dose), definiti come:

$$\text{SDNR} = \frac{\varphi_B - \varphi_L}{\sqrt{\sigma_B^2 + \sigma_L^2}}$$

$$\text{MGD} = F_{\text{corr}} * \text{ESAK}$$

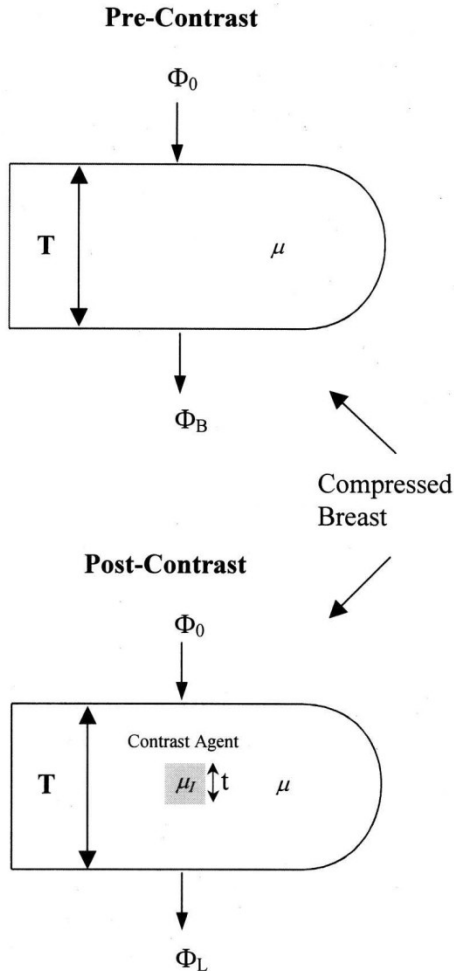
$\varphi_B$  e  $\varphi_L$  sono fluenza di E assorbita dal detector nelle ROI rispettivamente sotto il normal BREAST tissue e sotto LESION e  $\sigma_B$   $\sigma_L$  le rispettive deviazioni standard nelle 2 regioni.

$F_{\text{corr}}$  converte i valori di kerma in aria (ESAK) in dose ghiandolaire usando il modello di Boone

# **Contrast-enhanced digital mammography (CEDM)**

**SOTTRAZIONE TEMPORALE**

# Contrast enhanced digital mammography: le scelte - 4



Per ottimizzare la scelta di kV e materiale del filtro si utilizza la Figura di Merito

$$FOM \equiv \frac{SDNR^2}{MGD}$$

che presenta il vantaggio di essere indipendente dal livello di esposizione in quanto

$$MGD \propto E_{SAK}, \quad SDNR^2 \propto E_{SAK}$$

infatti

$$E_{SAK} \propto m^{\circ} N \text{ di fotoni incidenti}$$

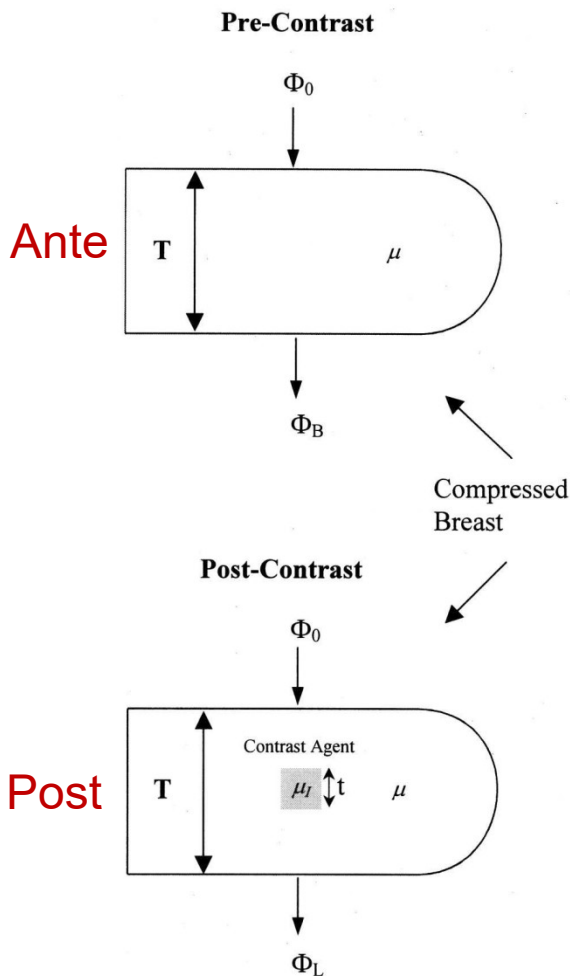
$$S \propto m^{\circ} N \text{ di fotoni incidenti}$$

$$\text{Noise} \propto \sqrt{N}$$

$$\Rightarrow SDNR^2 \propto (N/N/N)^2 = N$$



# Contrast enhanced digital mammography: le scelte - 5



E' necessario co-registrare le immagini pre e post contrasto:

$$\mathbf{A} \quad \Phi_B(i,j) = \Phi_0(i,j) e^{-\mu T}$$

$$\mathbf{P} \quad \Phi_L(i,j) = \Phi_0(i,j) e^{-\mu(T-t) - \mu_I t},$$

Coregistrazione (sottrazione lineare):

$$\Phi_L(i,j) - \Phi_B(i,j) = \Phi_0(i,j) e^{-\mu T} (e^{-(\mu_I - \mu)t} - 1)$$

Sottrazione logaritmica:

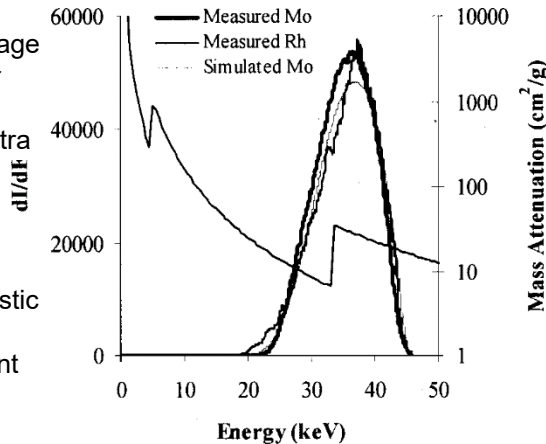
$$\ln \Phi_L(i,j) - \ln \Phi_B(i,j) = -(\mu_I - \mu)t.$$

Mostra che la fluena è praticamente lineare con la concentrazione dello iodio.

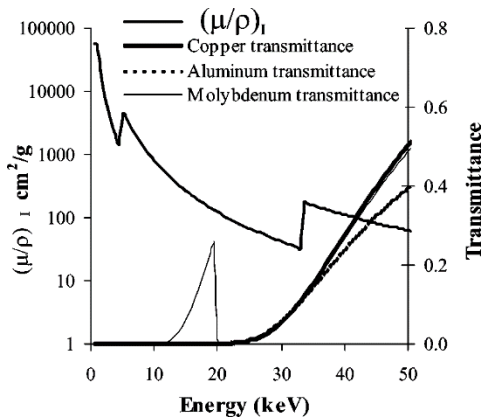
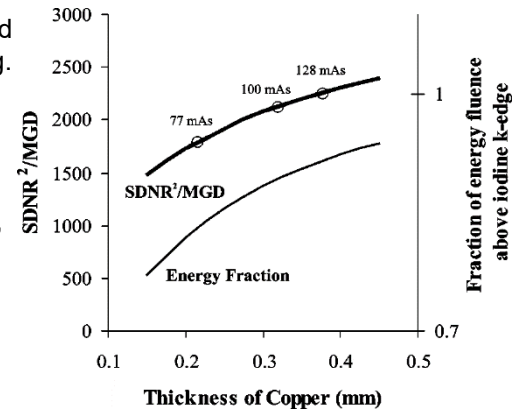
# Contrast enhanced digital mammography: *le scelte - 6*

X-ray spectra with peak kilovoltage of 45 kV after 0.3 mm of copper filtration for measured molybdenum and rhodium spectra and one of the simulated molybdenum spectra that was used to do the spectrum optimization.

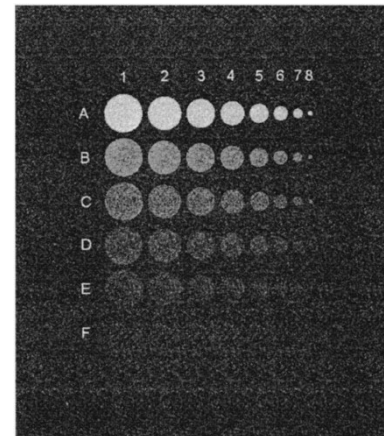
Note the absence of characteristic lines due to the heavy filtration. The mass attenuation coefficient of iodine is also shown.



SDNR<sup>2</sup>/MGD can be increased at the expense of tube loading. Also plotted is the fraction of energy fluence measured above the *k* edge of iodine for varying filter thickness. As the filter thickness was increased, the proportion of x-ray energies and hence, energy fluence coming from above 33.2 keV became greater.



Mass attenuation coefficient of iodine, and the transmittance of 0.3 mm of copper, molybdenum and aluminum. The thicknesses of molybdenum and aluminum were chosen such that their transmission was the same as that for copper at 33.2 keV.



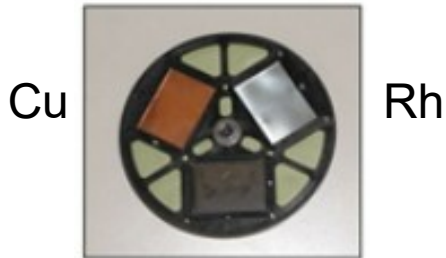
Contrast detail pattern created from subtracted test object radio graphs. Iodine area density for rows A-F is 0, 0.3, 0.6, 1.2, 2.4, 4.8 mg/cm<sup>2</sup>. The radii of the discs in the pattern for columns 1-8 are 3.4, 3.0, 2.5, 2.1, 1.7, 1.3, 0.8, and 0.4 mm, respectively.

# *Contrast enhanced digital mammography: le scelte - 7*

La **DOSE GHIANDOLARE MEDIA** per l'intero esame CDM (1 immagine pre e 5 post contrasto, ovvero 1 proiezione CDM) varia da **1 a 3 mGy**, (simile a quello di una proiezione di mammografia).

La bassa dose di radiazioni assorbita dal paziente per imaging CDM è dovuto all'energia relativamente alta del fascio di raggi X impiegato (**sempre filtro Cu**), poiché l'obiettivo primario è la visualizzazione dello iodio piuttosto che i tessuti molli.

# Contrast enhanced digital mammography: *le scelte: conclusioni*



Mo

Anodo: Mo – Rh

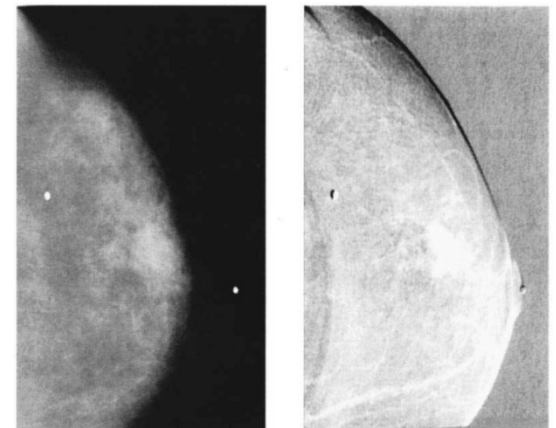
Filtro: Cu

kV = 45 – 49

Sottrazione delle immagini logaritmica



Visualizzazione di aree con densità di Iodio  
fino a  $0.3 \text{ mg/ cm}^2$  per dischi di raggio 1.3 mm



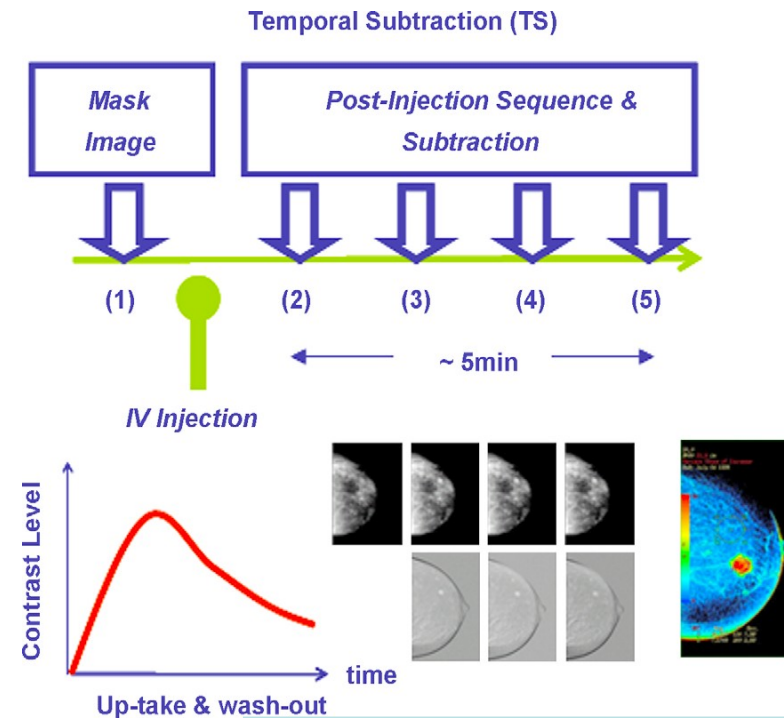
(a)

(b)

Example of a patient images acquired from the clinical study of CDM  
(a) preinjection patient image,  
(b) preinjection images subtracted from postinjection image.

# CEDM: temporal subtraction

- si basa sull'acquisizione di una immagine (detta maschera) della mammella prima dell'iniezione del mezzo di contrasto
- mezzo di contrasto a base di iodio (EV) picco di assorbimento (*K-edge*) a **33.2 keV**
- le strutture all'interno delle quali lo iodio si iperaccumula (**neoplasie - ipervascolarizzazione**) attenuano molto di più i fotoni X di energia superiore a 33.2 keV rispetto a tutte le restanti strutture della mammella
- vengono acquisite in successione temporale ulteriori immagini (da 3 a 5 immagini post-contrasto in un intervallo di circa 1 minuto)
- immagini digitali sono trasformate, calcolandone il logaritmo
- l'immagine pre-contrasto viene poi sottratta dalle immagini post-contrasto per valutare nel tempo l'assorbimento del mezzo di contrasto da parte delle strutture (come RM)

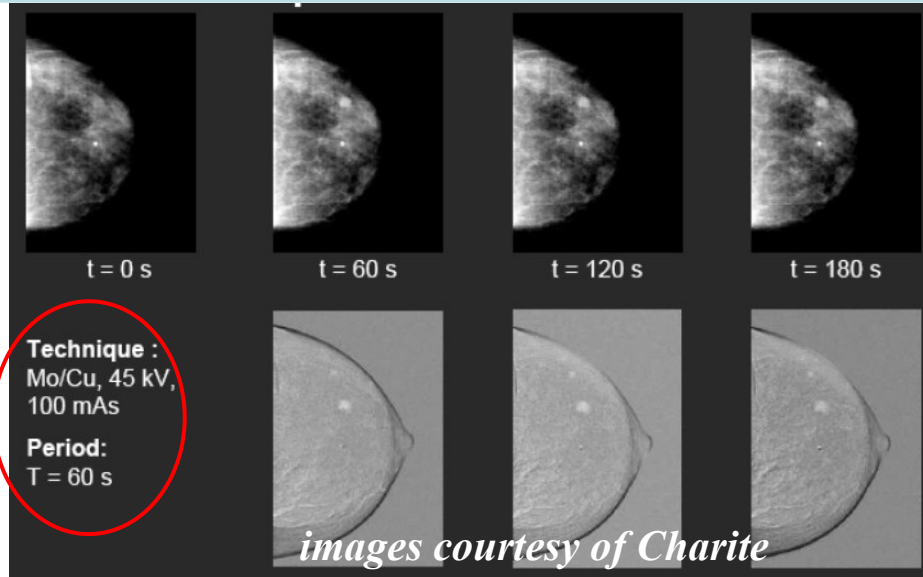


Dromain *et al*, Eur J Radiol, 2008

# CEDM: temporal subtraction

- SDNR dello iodio sarebbe troppo “povero” per una diretta interpretazione delle immagini senza la necessaria sottrazione dell’immagine pre-contrasto.
- particolare attenzione deve essere prestata agli **artefatti da movimento** (minuti di acquisizione e minima compressione per non limitare flusso sangue)

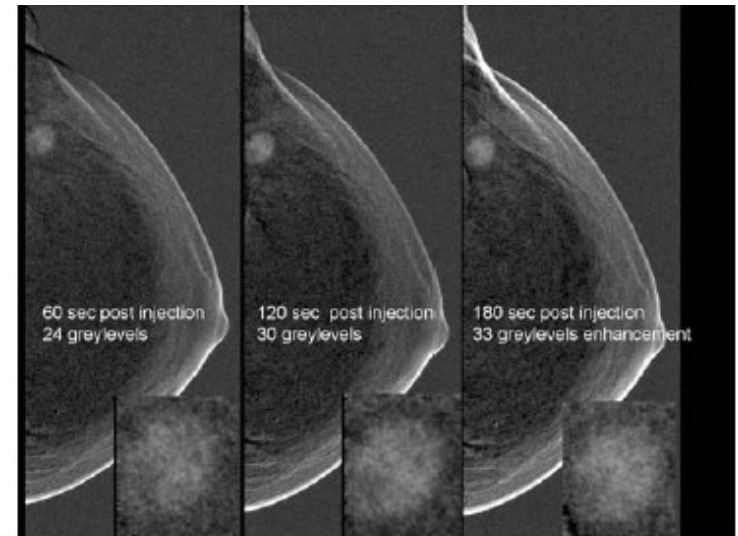
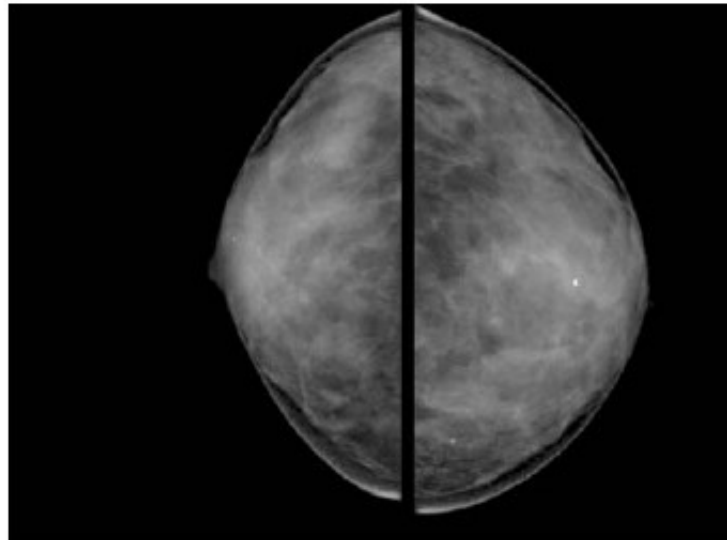
# CEDM: temporal subtraction



Immagini di sottrazione ottenute a tre differenti istanti

area patologica meglio visibile rispetto all'immagine pre-contrasto

Immagini pre-contrasto



# CEDM: temporal subtraction

Nel complesso pochi studi clinici realizzati



Questa tecnica può risultare utile per la diagnosi di alcuni tumori non visibili in mammelle molto dense e, ancor di più, per la valutazione dell'estensione di malattia prima della rimozione chirurgica.



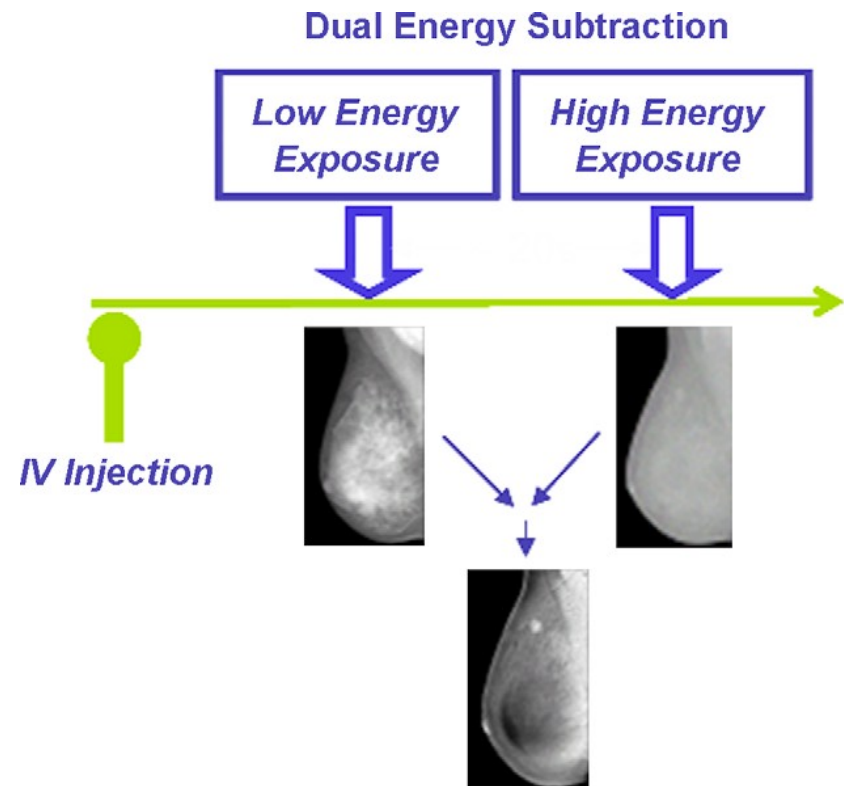
# **Contrast-enhanced spectral mammography (CESM)**

## **DOPPIA ENERGIA**

# CEM-CEDM-CESM: dual energy

- non prevede l'acquisizione di un'immagine pre-contrasto ma l'acquisizione di due immagini della mammella, ottenute a differenti energie, entrambe dopo la somministrazione di MDC

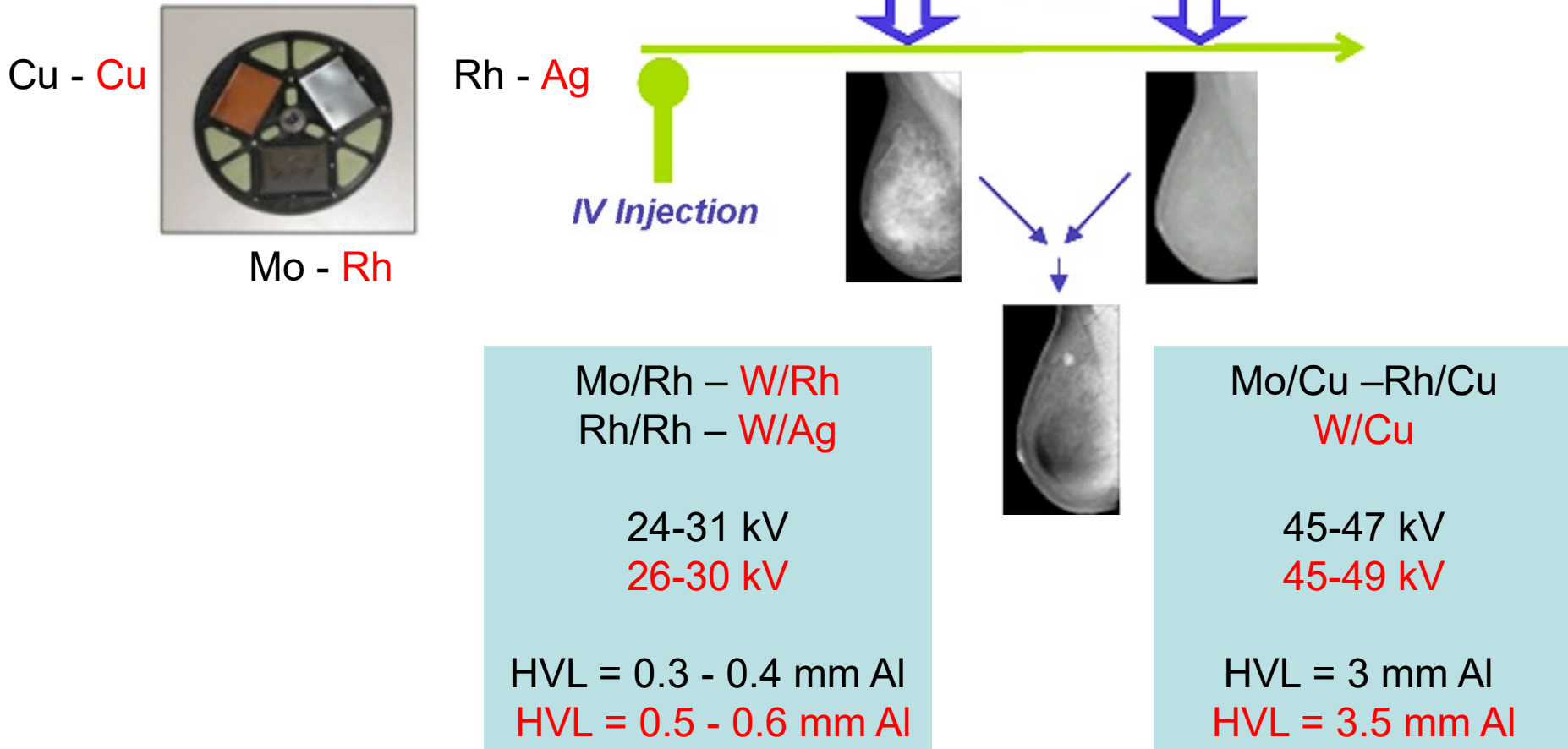
- La prima immagine deve essere prodotta con energie di poco inferiori al *K-edge* di MDC



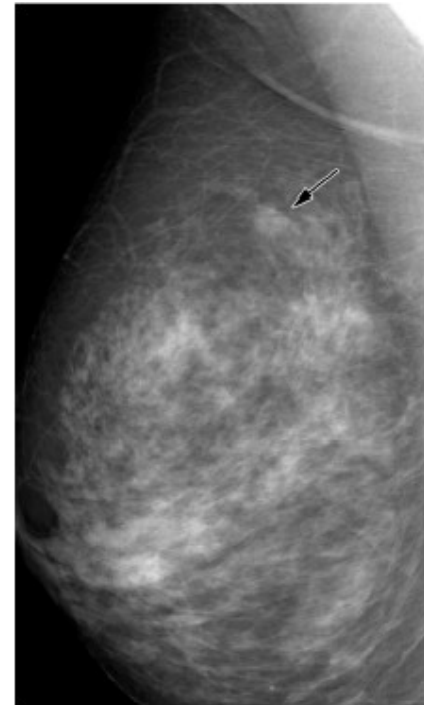
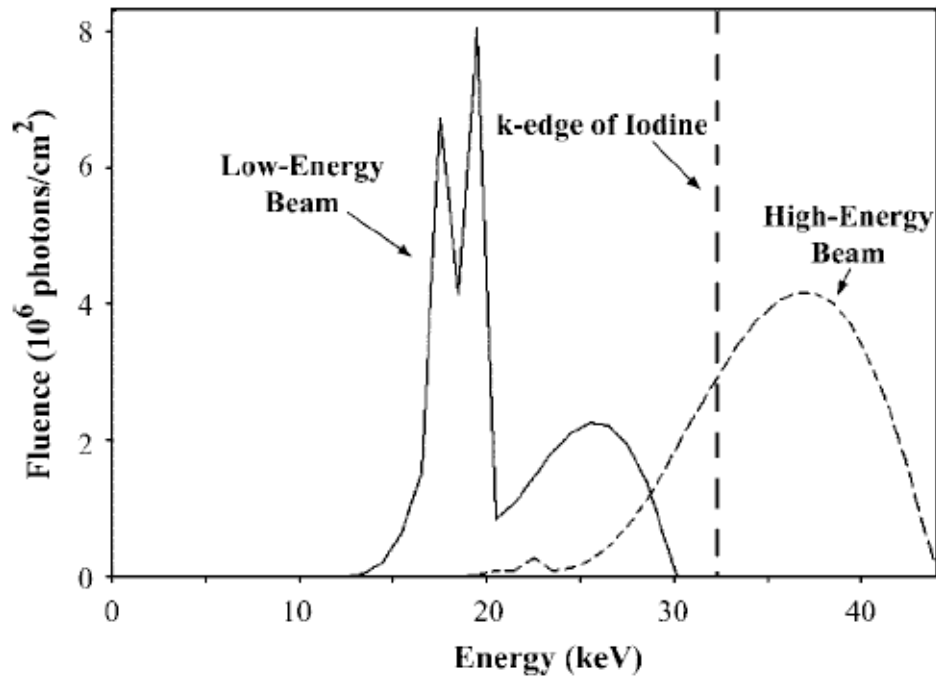
- La seconda immagine con energie preferibilmente di poco superiori

# CEM: dual energy

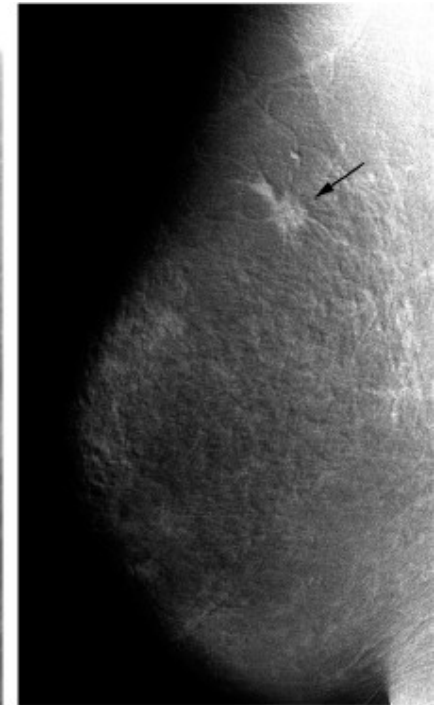
Es. GE - **HOLOGIC**: Filtro  
in dotazione per CEM



# CEM: dual energy



Convenzionale



*Dual-energy*

# CEM: dual energy

## Basi fisiche:

- l'attenuazione dei tessuti molli risulta simile per le due immagini
  - **sottrazione pesata delle due immagini permette di sopprimere il contrasto dei tessuti molli**
- assorbimento dei fotoni X da parte dello iodio aumenta chiaramente nell'immagine ottenuta con energia maggiore così da aumentare, nel complesso, il contrasto dello stesso.

# CEM: dual energy

## Vantaggi:

- 2 immagini acquisite quasi contemporaneamente
- ↓
1. riduce l'entità e la possibilità del verificarsi di eventuali artefatti da movimento
  2. facilita l'allineamento delle immagini per la sottrazione
  3. permette di acquisire entrambe le mammelle in 2 proiezioni (t a disposizione circa 7- 8 minuti)

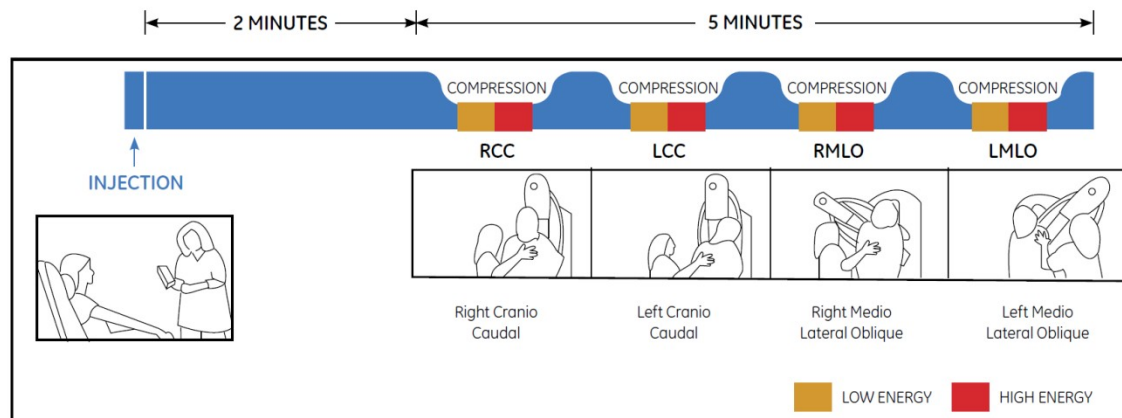
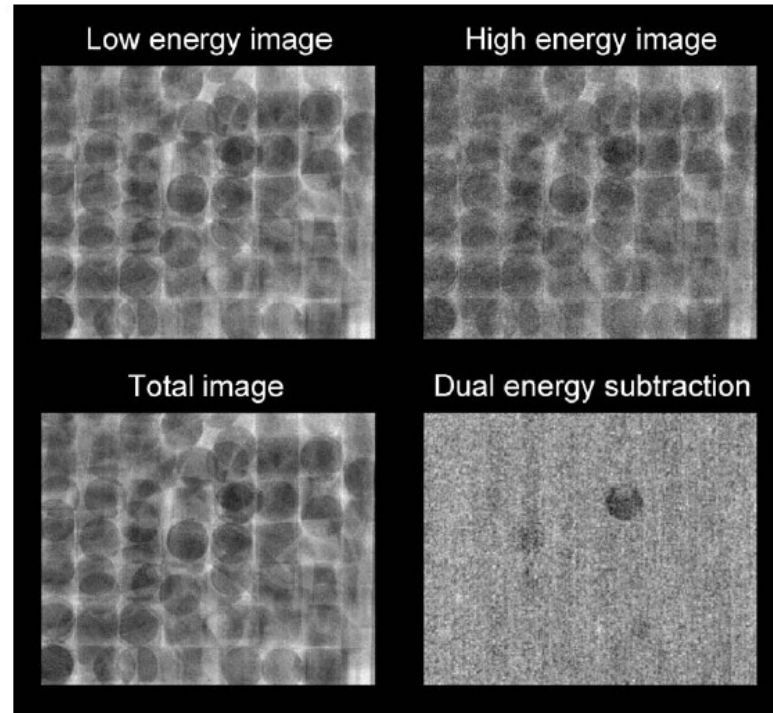


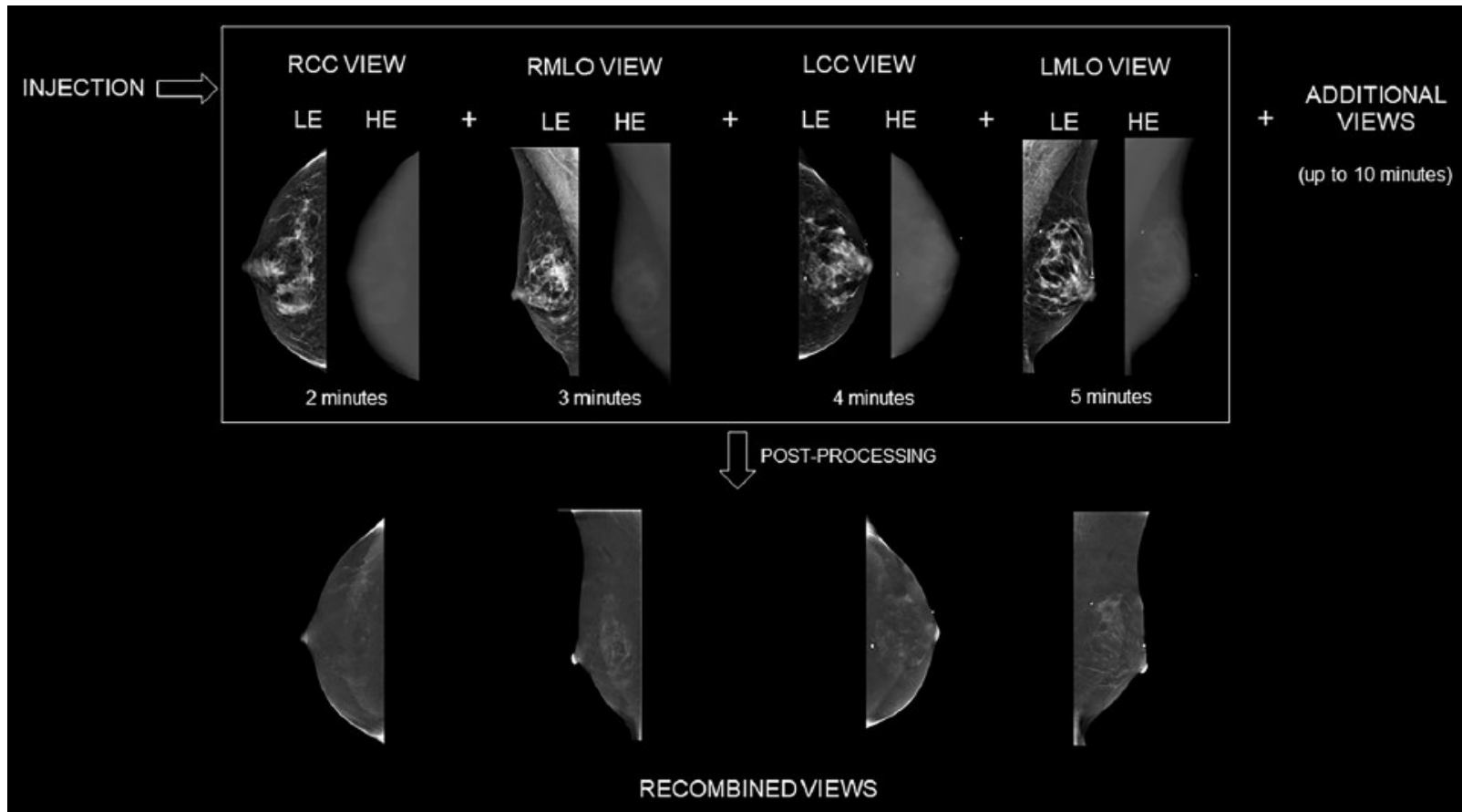
Figure 3. Typical CEM imaging procedure for a bilateral examination with two views per breast.

# CEM: dual energy



- Immagini ottenute con tecnica a doppia energia di un fantoccio con contrasti di iodio;
- nell'immagine di sottrazione appare, più scuro, lo iodio

# CEM: dual energy





# CEM: dosimetria

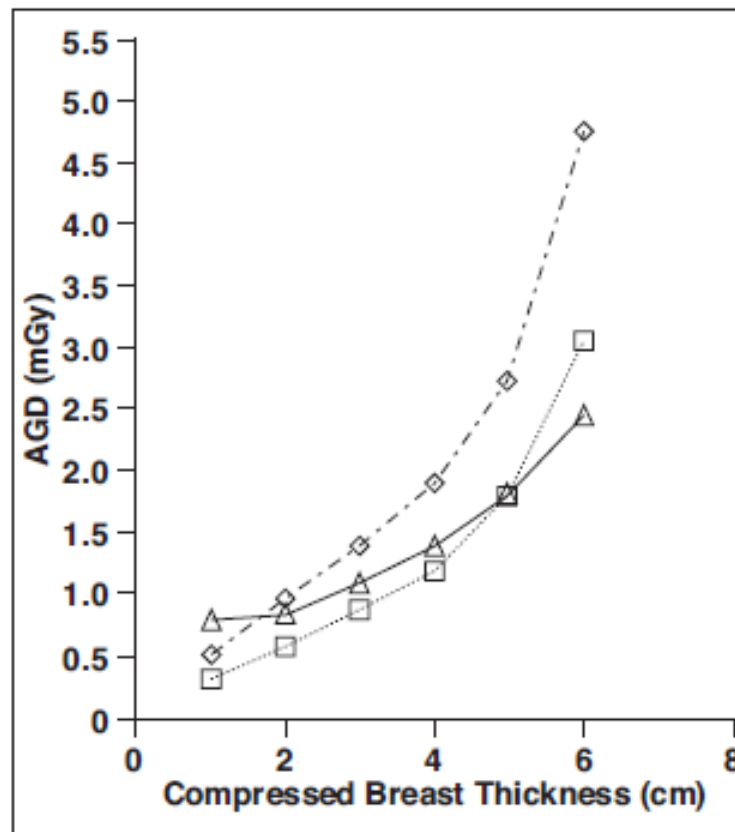
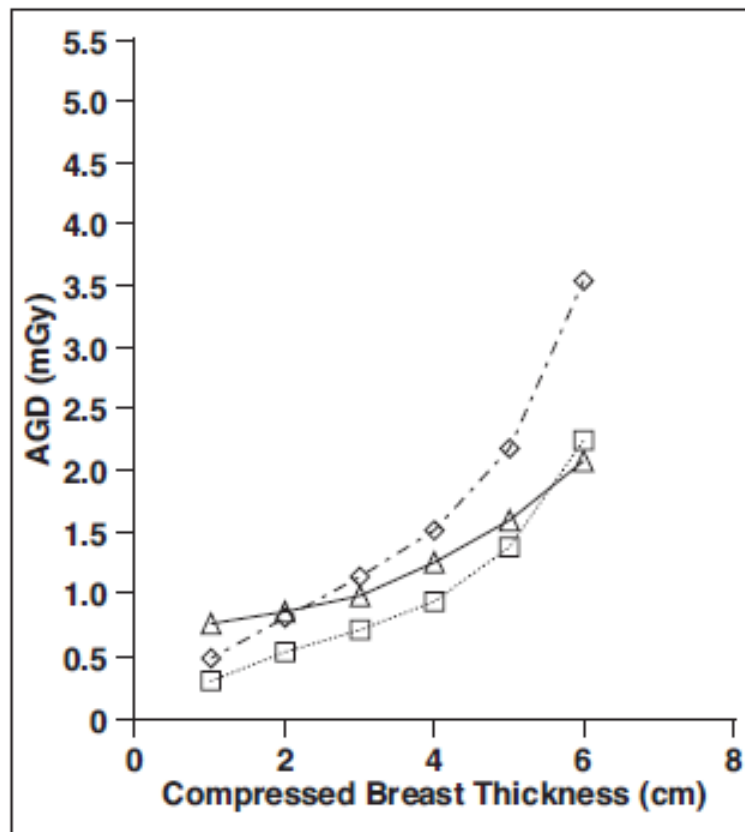
◇ CEM

△ DBT

□ 2D FFDM

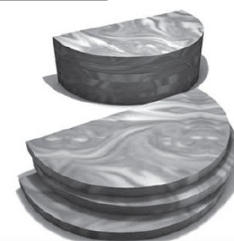


Hologic  
Selenia  
Dimension



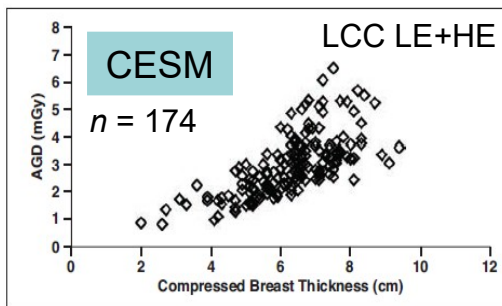
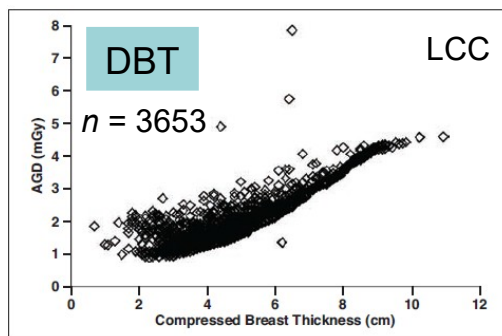
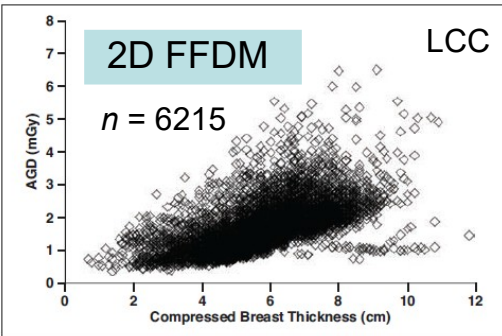
Fantoccio **seno standard**:  
50 t. ghiandolare  
50 t. adiposo (in peso)

Fantoccio **seno denso**:  
70 t. ghiandolare  
30 t. adiposo (in peso)

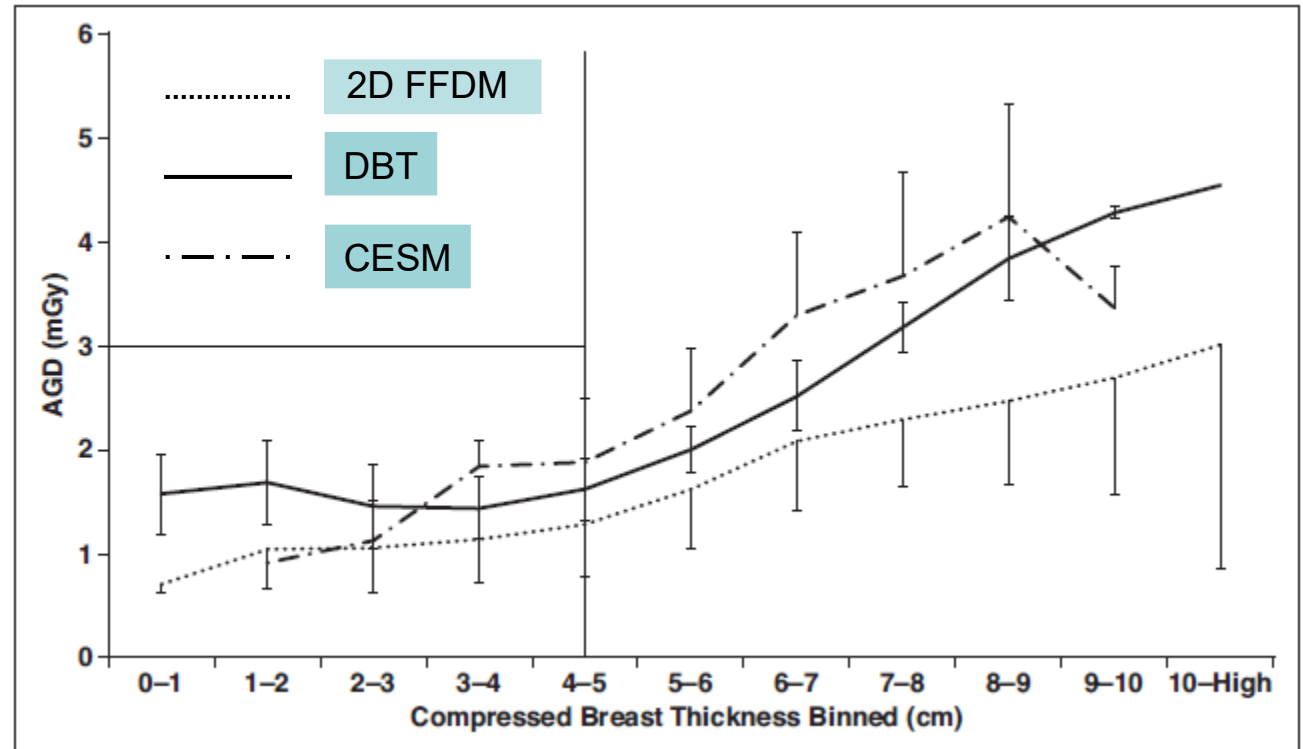


# CEM: dosimetria

## AGD su LCC



## Distribuzione AGD su pazienti



	Spessore medio (cm)	AGDs $\pm$ SD (mGy)
<b>2D FFDM</b>	5.7	1.74 $\pm$ 0.75
<b>DBT</b>	5.7	2.23 $\pm$ 0.74
<b>CEM</b>	6.3	2.99 $\pm$ 1.07

# CEM: dual energy

## Hologic Selenia Dimension - Screening SGAS



proiezione	PMMA nominale	filter	kVp	mAs	AGD (mGy)	AGD tot CEDM	AGD lim	Test
L CC LE	20	RHODIUM	26	31	0,48	0,64	1,2	OK
L CC HE	20	COPPER	45	30	0,16			
L CC LE	30	RHODIUM	26	53	0,64	0,85	1,5	OK
L CC HE	30	COPPER	45	42	0,21			
L CC LE	40	RHODIUM	28	66	0,91	1,2	2	OK
L CC HE	40	COPPER	45	58	0,29			
L CC LE	45	RHODIUM	28	85	1,11	1,46	2,5	OK
L CC HE	45	COPPER	45	70	0,35			
L CC LE	50	SILVER	29	93	1,31	1,82	3	OK
L CC HE	50	COPPER	49	64	0,51			
L CC LE	60	SILVER	30	143	2,11	2,91	4,5	OK
L CC HE	60	COPPER	49	103	0,8			

PMMA (mm)	A/F	kVp	mAs	AGD (mGy)	AGD desid
20	W/Rh	25	44	0,62	<b>0,6</b>
30	W/Rh	26	64	0,79	<b>1,0</b>
40	W/Rh	28	77	0,97	<b>1,6</b>
45	W/Rh	28	99	1,16	<b>2,0</b>
50	W/Rh	29	117	1,41	<b>2,4</b>
60	W/Rh	31	135	1,73	<b>3,6</b>

GE Pristina	MGD/view (mGy)	Dose contribution	%
Centro 1	2.33 (2.19-2.51)	LE	64 – 77
Centro 2	2.46 (2.32-2.70)	HE	23 – 36

**two-view  
bilateral CEM**

**MGD = 4.9mGy**

**30% di più di 2D FFDM**

# CEM: stato dell'arte

Vendor	Anode/Filter		Filter thickness (mm)		Tube voltage range (kV)	
	LE	HE	LE	HE	LE	HE
GE Healthcare Senographe Essential and Senobright	Mo/ Mo; Mo/Rh; Rh/Rh	Mo/Al plus Cu; Rh/Al plus Cu	Mo 0.03; Rh 0.025	Al 0.3; Cu 0.3	26–31	45–49
GE Healthcare Pristina and Senobright HD	Mo/ Mo; Rh/Ag	Mo/ Cu; Rh/Cu	Mo 0.03; Ag 0.03	0.25	26–34	49
Hologic Selenia Dimensions and 3Dimensions I-View	W/Rh; W/Ag	W/Cu	0.05	0.3	25–33	45–49
Siemens Healthineers Mammomat Revelation Titanium CEM	W/Rh	W/Ti	0.05	1.0	28–34	49

Ag = silver; Al = aluminum; Cu = copper; LE = low energy imaging; HE = high energy imaging; Mo = molybdenum; Rh = rhodium; Ti = titanium; W = tungsten.

# CEM: stato dell'arte

## FUJI: **DECEM** su Amulet Innovality

Recombined image

LE + HE (kVp)

28 + 45  
28 + 47  
28 + 49  
30 + 45  
30 + 47  
30 + 49  
32 + 45  
32 + 47  
32 + 49

Solo W/Rh



AGD più elevate

Acta Radiologica Open (2022) 11(8) 1–8, Niroshani et al.

### LE acquisition

kVp	MGD (mGy)		
	50% glandular	100% adipose	100% glandular
28	0.91	0.77	1.29
30	0.88	0.56	1.22
32	0.86	0.54	1.19

### HE acquisition

kVp	MGD (mGy)		
	50% glandular	100% adipose	100% glandular
45	0.88	0.68	1.27
47	0.86	0.54	1.22
49	0.84	0.52	1.17

## IMS: **CEDM** su GIOTTO Class

## GE: **CESM** su SenoBright

## HOLOGIC: **CEDM** su Selenia Dimension

## SIEMENS: **TiCEM** Titanium Contrast Enhanced Mammography (Titanium filter)

# CEM: realtà clinica

CEM dual energy è ormai realtà clinica:

## PRO

- Immagini Low Energy = standard mammo 2D
- Immagini ricombinate= enhancement analogo a immagini RMI
- Evidente superiorità rispetto alla FFDM+US in seni densi
- "compete" con la RMI con importanti vantaggi quali maggior accessibilità, minor costo e miglior tolleranza per le pazienti.

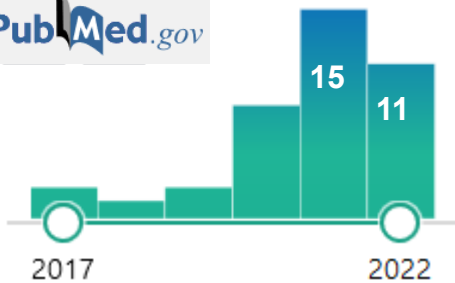
## CONTRO

- Dose lievemente maggiore rispetto a FFDM: CEM bilaterale 2 viste = 4.9 mGy, circa 30% di più di mammo 2D(\*)
- Possibile reazione al mezzo di contrasto (rischio basso, come in TC, 0.2 – 0.7% reazioni allergiche, 0.04% severe)

(\*) Cancers 2022, 14, 1774, Gennaio

# CESM & radiomica

PubMed.gov






## Contrast Enhanced Mammography and Radiomics Analysis for Non-invasive Breast Cancer Characterization: Initial Results

Maria Adele Marino, MD<sup>1,2,\*</sup>, Katja Pinker, MD, PHD<sup>1,3,\*</sup>, Doris Leithner, MD<sup>1,4</sup>, Janice Sung, MD<sup>1</sup>, Daly Avendano, MD<sup>1,5</sup>, Elizabeth A. Morris, MD<sup>1</sup> [Attending], Maxine Jochelson, MD<sup>1</sup> [Attending]

<sup>1</sup>Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Department of Radiology, Breast Imaging Service, New York, NY, USA




*Mol Imaging Biol.* 2020 June ; 22(3): 780–787. doi:10.1007/s11307-019-01423-5.

## Radiomics and Artificial Intelligence Analysis with Textural Metrics Extracted by Contrast-Enhanced Mammography in the Breast Lesions Classification

Roberta Fusco <sup>1</sup>, Adele Piccirillo <sup>2</sup>, Mario Sansone <sup>2</sup>, Vincenza Granata <sup>1,\*</sup>, Maria Rosaria Rubulotta <sup>1</sup>, Teresa Petrosino <sup>1</sup>, Maria Luisa Barretta <sup>1</sup>, Paolo Vallone <sup>1</sup>, Raimondo Di Giacomo <sup>3</sup>, Emanuela Esposito <sup>3</sup>, Maurizio Di Bonito <sup>4</sup> and Antonella Petrillo <sup>1</sup>

*Diagnostics* 2021, 11, 815. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11050815>

## Radiomics for Tumor Characterization in Breast Cancer Patients: A Feasibility Study Comparing Contrast-Enhanced Mammography and Magnetic Resonance Imaging

Maria Adele Marino <sup>1,2</sup>, Doris Leithner <sup>1,3</sup>, Janice Sung <sup>1</sup>, Daly Avendano <sup>1,4</sup>, Elizabeth A. Morris <sup>1</sup>, Katja Pinker <sup>1,5</sup> and Maxine S. Jochelson <sup>1,\*</sup>

*Diagnostics* 2020, 10, 492; doi:10.3390/diagnostics10070492



**GRAZIE  
PER  
L'ATTENZION  
E**