



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA

**Facoltà di Medicina e Odontoiatria**  
**Dottorato “Tecnologie avanzate in chirurgia”**  
**XXIX Ciclo**

**Tesi sperimentale**

“Valutazione preoperatoria dell’estensione di malattia in pazienti affette da carcinoma della mammella con Tomosintesi Digitale Mammaria e Risonanza Magnetica: confronto tra metodiche”

**Relatore**

Prof.ssa Federica Pediconi

**Dottorando**

Dott.ssa Francesca Galati

# INDICE

INDICE.....	2
CAPITOLO 1: IL CARCINOMA DELLA MAMMELLA.....	5
1.1 EPIDEMIOLOGIA.....	5
1.1.1 Incidenza e Prevalenza.....	5
1.1.2 Fattori di rischio .....	6
1.1.3 Mortalità.....	7
1.2 ASPETTI MORFO-FUNZIONALI DELLA MAMMELLA .....	8
1.3 INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO .....	13
1.3.1 La classificazione istologica secondo l’OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità).....	13
1.3.2 Il grading e la stadiazione .....	15
1.3.3 La Classificazione TNM dei carcinomi della mammella .....	17
CAPITOLO 2: LE TECNICHE DIAGNOSTICHE.....	22
PREMESSA .....	22

2.1 LA MAMMOGRAFIA.....	23
2.2 ECOGRAFIA MAMMARIA .....	24
2.3 LA TOMOSINTESI DIGITALE MAMMARIA .....	25
2.4 LA RISONANZA MAGNETICA MAMMARIA.....	35
CAPITOLO 3: LO STUDIO SPERIMENTALE .....	46
3.1 INTRODUZIONE ALLO STUDIO SPERIMENTALE .....	46
3.2 MATERIALI E METODI .....	50
3.2.1 RISONANZA MAGNETICA.....	52
3.2.2 TOMOSINTESI DIGITALE MAMMARIA.....	53
3.2.3 Valutazione delle immagini .....	53
3.2.4 Analisi statistica.....	55
3.3 RISULTATI .....	56
3.3.1 RISONANZA MAGNETICA.....	57
3.3.2 TOMOSINTESI DIGITALE MAMMARIA.....	59
3.3.3 TDM vs RM .....	62
3.4 DISCUSSIONE e CONCLUSIONI .....	62
BIBLIOGRAFIA .....	67



# **CAPITOLO 1: IL CARCINOMA DELLA MAMMELLA**

## **1.1 EPIDEMIOLOGIA**

### **1.1.1 Incidenza e Prevalenza**

Si stima che il carcinoma mammario rappresenti quasi un terzo (29%), delle neoplasie che colpiscono le donne; pertanto il tumore al seno è la neoplasia maligna più frequente nel sesso femminile (escludendo i carcinomi cutanei). Considerando la frequenza nelle varie fasce d'età, il tumore della mammella rappresenta la neoplasia più frequentemente diagnosticata tra le donne sia nella fascia d'età 40-49 anni (41%), sia nella fascia 50-69 anni (35%), sia in quella più anziana 70 anni (21%) [1].

La malattia presenta un'ampia variabilità geografica, con tassi fino a 10 volte più alti nei Paesi economicamente più avanzati. L'incidenza del carcinoma mammario ha presentato una flessione in molte aree del mondo intorno al Duemila. In particolare la significativa riduzione di incidenza osservata negli

U.S.A. nel 2003 nelle donne con età post-menopausale, prevalentemente per i tumori ormono-responsivi, è stata messa in relazione alla riduzione di prescrizioni di terapia ormonale sostitutiva in menopausa dopo la pubblicazione dei risultati dello studio WHI (che avevano evidenziato una aumentata incidenza di tumori invasivi mammari e di malattie cardiovascolari con l'uso di una terapia ormonale contenente estro-progestinici) [2]. In Italia tale iniziale riduzione d'incidenza, considerando la minore diffusione della terapia ormonale sostitutiva tra le donne in menopausa, viene principalmente riferita all'effetto di saturazione dell'incidenza determinata dai programmi di screening mammografico che nella seconda metà degli anni '90 hanno interessato ampie aree del Paese. Le differenze tra varie aree osservate nel periodo 2007-2011, che confermano una maggiore incidenza al Nord (118,5 casi/100.000 donne) rispetto al Centro (103,5 casi/100.000 donne) e al Sud-Isole (94,4 casi/100.000 donne), esprimono la somma dei diversi fattori in gioco, dalla diversa diffusione dello screening mammografico alle disomogeneità nella presenza dei fattori di rischio [1].

### **1.1.2 Fattori di rischio**

I fattori di rischio sono molteplici e comprendono l'età, la razza, la familiarità, la storia riproduttiva (gravidanze, allattamento), l'obesità, le abitudini alimentari, l'esposizione a radiazioni ionizzanti e pregresse neoplasie mammarie. Talvolta

risulta pressoché impossibile rintracciare le alterazioni alla base delle fasi precoci della neoplasia. Sebbene i progressivi sviluppi della ricerca abbiano consentito l'individuazione di mutazioni genetiche (BRCA1 e 2) associate ad un aumentato rischio familiare di carcinoma mammario, la percentuale di casi su evidente base genetica risulta ancora bassa [3-4, 7-8].

### **1.1.3 Mortalità**

Dalla fine degli anni Novanta si osserva una moderata, ma continua tendenza alla diminuzione della mortalità per carcinoma mammario (-1,4%/anno), attribuibile a maggiore diffusione dei programmi di diagnosi precoce e quindi all'anticipazione diagnostica ed anche ai progressi terapeutici. Le differenze di mortalità osservate tra le diverse aree italiane sono abbastanza limitate, con un tasso standard di 26,8 casi ogni 100.000 al Nord, 21,8 casi al Centro e 23,9 casi al Sud-Isole.

La sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi, indipendentemente da altre comorbidità, è in moderato e costante aumento da molti anni (78% per le donne ammalate tra il 1990 e il 1992, 87% tra il 2005 e il 2007), in relazione a diverse variabili, tra cui l'anticipazione diagnostica (screening) e il miglioramento delle terapie. La buona prognosi a lungo termine della malattia presenta inoltre un andamento costante nel tempo: ad un anno dalla diagnosi la probabilità di

sopravvivere altri 5 anni aumenta lievemente, così come quella a cinque anni dalla diagnosi. Anche per la sopravvivenza sono presenti differenze geografiche tra le varie aree del Paese, sia pure in misura minore rispetto al passato, ma con la persistenza di una situazione più sfavorevole per le Regioni meridionali (81% a 5 anni contro l'85-87% del Centro-Nord, dati standardizzati per età) [1-4].

## **1.2 ASPETTI MORFO-FUNZIONALI DELLA MAMMELLA**

La ghiandola mammaria adulta è di tipo alveolare composto ed è costituita da un sistema tubulo secretorio e da un sistema duttale. Il sistema secretorio è costituito da strutture ghiandolari dette alveoli, che poggiano su una membrana basale a livello della quale si trovano le cellule mioepiteliali. Le cellule mioepiteliali hanno funzione contrattile, essendo dotate di miofibrille, al fine di trasportare il latte elaborato a livello alveolare verso il dotto prima che, a seguito della suzione del neonato a livello del capezzolo, si abbia la sua eiezione.

La mammella rappresenta il bersaglio di numerose sostanze ormonali che, oltre a determinare la normale fisiologia di questa ghiandola, sono responsabili di alterazioni diverse che si realizzano nelle varie forme di patologia mammaria benigna e che possono assumere il ruolo di lesioni precancerose. L'ipofisi agisce sulla ghiandola mammaria sia con un'azione diretta, mediante l'azione della prolattina (PRL) e dell'ormone della crescita (GH), sia con un'azione indiretta tramite le gonadotropine ipofisarie follicolo-stimolanti (FSH) e luteinizzanti

(LH), destinate all'ovaio, l'ormone tireotropo (TSH), che influisce sulla funzione tiroidea, l'ormone adrenocorticotropo (ACTH), che esplica la sua azione sulle ghiandole surrenali. La produzione degli ormoni ipofisari è inoltre controllata dall'ipotalamo attraverso la liberazione di sostanze ormonali, conosciute come releasing-factors. L'ovaio, stimolato dall'FSH e dall'LH, agisce sulla mammella tramite gli estrogeni e il progesterone ed anche mediante alcuni androgeni; la tiroide influisce con i suoi ormoni triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), mentre le ghiandole surrenali determinano la loro azione non solo attraverso gli androgeni, ma anche con il cortisolo e l'aldosterone. In gravidanza, la placenta, mediante la liberazione di mammatropina corionica, estrogeni e progesterone favorisce modificazioni strutturali alla ghiandola mammaria. Infine, sembra che anche il pancreas svolga un'azione sulla mammella mediante l'insulina. Affinché gli ormoni possano svolgere la loro azione su una cellula bersaglio è necessario che essa possieda i recettori specifici per quell'ormone. A livello delle cellule epiteliali della ghiandola mammaria esistono recettori ormonali di due tipi: citoplasmatici per gli ormoni steroidei (estrogeni, progesterone, androgeni) e di membrana per gli altri ormoni (PRL, GH, T3, T4, insulina). Le modificazioni strutturali fisiologiche della mammella femminile sono legate a stimoli ormonali che agiscono sulla ghiandola in modo assai complesso. Nella fase puberale, in seguito alla stimolazione ormonale, avviene lo sviluppo della ghiandola mammaria nella donna. Contestualmente

alla crescita della porzione ghiandolare, aumenta la quantità di tessuto adiposo a livello del sottocute e dello stroma con una proliferazione di elementi duttali. L'approfondimento dei dotti nei tessuti del sottocutaneo è accompagnato dallo sviluppo dei lobuli terminali. La ghiandola subisce modificazioni, anche dopo la fase di sviluppo puberale, legate al ciclo mestruale, alla gravidanza, all'allattamento e successivamente alla menopausa. Lo sviluppo della mammella può durare diversi anni e può non essere completo fino alla terza decade di vita. Durante la pubertà inizia lo stimolo ipofisario sulle ovaie mediante l'escrezione di gonadotropine, fondamentalmente FSH, che portano alla maturazione dei follicoli oofori i quali, a loro volta, cominciano a produrre estrogeni. Sotto lo stimolo di questi ultimi inizia, nella ghiandola mammaria, la proliferazione dell'epitelio dei tubuli, da cui deriveranno poi gli acini ghiandolari; contemporaneamente si sviluppa il connettivo mantellare e di sostegno responsabile dell'iniziale aumento di dimensioni della mammella in toto. In seguito all'ovulazione, nelle ovaie si sviluppano i corpi lutei che a loro volta producono il progesterone, sotto il cui effetto si ha lo sviluppo dei lobuli e delle strutture acinose della ghiandola. La donna ha raggiunto a questo punto la maturità sessuale ed è pronta per la gravidanza. Durante la fase proliferativa del ciclo mestruale, tra il terzo ed il settimo giorno, si nota un aumento delle mitosi delle cellule acinose dei lobuli, circondati da un denso tessuto connettivo-stromale. Fra l'ottavo ed il quattordicesimo giorno della fase follicolare, a livello

degli acini, le cellule mioepiteliali e ghiandolari cilindriche appaiono più ricche di collagene, mentre l'attività mitotica è diminuita. Nel corso della fase luteinica o secretoria, che avviene fra il quindicesimo ed il ventesimo giorno, nelle cellule dei lobuli si verifica la desquamazione dello stroma seguita da una vera secrezione apocrina nei tubuli. Nei tessuti all'interno dei lobuli si osserva edema accompagnato da una congestione venosa, la mammella diventa turgida e può anche essere notevolmente dolente. Durante la mestruazione i lobuli regrediscono e vanno incontro a fibrosi. La congestione e l'edema si riducono fino a scomparire e la mammella raggiunge nuovamente le minime dimensioni all'ottavo giorno circa dall'inizio delle mestruazioni.

La gravidanza incide profondamente sulla struttura macroscopica e microscopica della mammella. Durante il I trimestre si possono osservare variazioni del tessuto epiteliale. Durante il II trimestre i lobuli aumentano di dimensioni per una proliferazione degli acini lobulari, molti dei quali risultano ripieni di secreto. Tale fenomeno, noto come "adenosi della gravidanza", è influenzato dagli elevati livelli circolanti di estrogeni e progesterone, oltre che dai livelli di prolattina che aumentano costantemente durante la gestazione. La quantità di tessuto connettivo intra- e inter-lobulare nel III trimestre si riduce a tal punto da apparire, all'inizio dell'allattamento, come un sottile setto fibroso che separa i lobuli aumentati di volume e distesi dalla secrezione. Dopo il parto, vi è una repentina scomparsa degli ormoni placentari ed un mantenimento

dell'alto livello di prolattina. Questo risulta essere il principale stimolo all'allattamento. Le cellule mioepiteliali si allungano, consentendo, con la loro capacità contrattile, la progressione del latte verso i dotti; la loro contrazione sembra essere una risposta alla produzione dell'ossitocina di derivazione pituitaria. La stimolazione del capezzolo sembra essere il segnale fisiologico per il proseguimento della secrezione pituitaria di prolattina e per il rilascio acuto di ossitocina. Alla fine dell'allattamento, vi è una caduta dei livelli di prolattina e l'assenza di stimolo per il rilascio di ossitocina. Si assiste quindi, per via dell'involuzione delle strutture ghiandolari, ad una riduzione di volume della mammella che, a causa della permanente dilatazione dei tubuli, non ritorna quasi mai alle dimensioni originarie. Con il passare degli anni cominciano a manifestarsi, in alcuni distretti della ghiandola, dei processi di atrofizzazione apparentemente non in correlazione all'attività ovarica. Questo processo involutivo inizia molto probabilmente fra la terza e la quarta decade di vita della donna e progredisce decisamente con la menopausa. Le cellule di rivestimento degli acini diminuiscono ed i lobuli stessi si riducono di volume. Il tessuto connettivale dei lobuli diventa densamente fibrotico e piccole cisti possono formarsi dalla coalescenza degli acini, che possono anch'essi andare incontro a fenomeni fibrotici. Anche l'epitelio duttale progressivamente si atrofizza, molti dotti si obliterano e vengono via via sostituiti da una notevole quantità di tessuto adiposo. Con l'ulteriore avanzare dell'età avviene una notevole perdita dello

stesso tessuto adiposo che porterà ad una progressiva riduzione del volume della mammella. Ad essa si aggiungeranno le ulteriori modificazioni senili del tessuto connettivo che fanno sì che le mammelle diventino flaccidi e cadenti, mentre i capezzoli si restringono e perdono le loro capacità di erigersi. Tutto questo avviene con il contributo, non secondario, della notevole riduzione della vascolarizzazione del tessuto mammario [5-6, 9].

## **1.3 INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO**

### **1.3.1 La classificazione istologica secondo l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità)**

La classificazione anatomo-patologica del tumore della mammella secondo OMS 2003 è stata rivista nel 2012 e la classificazione OMS 2012 prevede i tipi istologici riportati nella *Tabella 1*.

Il carcinoma invasivo o infiltrante di “istotipo non speciale” (NST), comunemente noto come carcinoma duttale di tipo non altrimenti specificato, comprende il gruppo più ampio di carcinomi invasivi della mammella ( 70%-80% ) e rappresenta una entità non facilmente definibile poiché comprende un gruppo eterogeneo di tumori che non presentano caratteristiche sufficienti per poterli classificare come tipi istologici speciali, così come avviene invece per altri tumori (i.e. carcinoma lobulare o tubulare) [10-12].

Tabella 1:

<b>SINTESI DELLA CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DEL TUMORE DELLA MAMMELLA SECONDO WHO 2012</b>
<b>LESIONI PROLIFERATIVE</b>
<b>INTRADUTTALI</b>
Iperplasia duttale usuale
Lesioni con cellule a colonna comprendenti l'atipia epiteliale piatta
Iperplasia duttale atipica
<b>LESIONI PAPILLARI</b>
Papilloma intraduttale
Carcinoma papillare intraduttale
Carcinoma papillare incapsulato
Carcinoma papillare solido
<b>PROLIFERAZIONI</b>
<b>EPITELIALI BENIGNE</b>
Adenosi sclerosante
Adenosi apocrina
Adenosi microghiandolare
Radial scar/lesione sclerosante complessa
Adenomi
<b>TUMORI MESENCHIMALI</b>
(ad esempio: angiosarcoma, ecc)
<b>TUMORI FIBROEPITELIALI</b>
Fibroadenoma
Tumori fillodi (benigno, borderline, maligno)
Amartoma
<b>TUMORI DEL CAPEZZOLO</b>
Adenoma del capezzolo
Tumore siringomatoso
Malattia di Paget del capezzolo
<b>LINFOMI MALIGNI</b>
<b>TUMORI METASTATICI</b>
<b>TUMORI DELLA MAMMELLA MASCHILE</b>
Ginecomastia
Carcinoma invasivo
Carcinoma in situ
<b>QUADRI CLINICI</b>
Carcinoma infiammatorio
Carcinoma mammario bilaterale

Per alcune di queste forme possono esistere varianti istologiche o forme miste con l'associazione di due o più tipi istologici. Indispensabile è la determinazione del grado di differenziazione che deve essere effettuato per tutti gli istotipi invasivi.

### **1.3.2 Il grading e la stadiazione**

È importante stabilire il grado di differenziazione (grading) dei tumori della mammella, soprattutto per valutare la prognosi. Si usa distinguere tre gradi di differenziazione:

Grado I : tumore maturo e ben differenziato;

Grado II : tumore moderatamente maturo e parzialmente differenziato;

Grado III : tumore immaturo e indifferenziato.

Di un tumore noi possiamo conoscere le dimensioni, il coinvolgimento linfonodale e la presenza o meno di metastasi a distanza. Questi tre parametri sono appunto i cardini di questo sistema di valutazione:

T: tumor (dimensioni e grado di invasione dei tessuti)

N: nodes (coinvolgimento o meno dei linfonodi, numero dei linfonodi coinvolti e sede dei linfonodi coinvolti)

M: metastases (presenza o meno di metastasi a distanza)

La combinazione di questi tre parametri ci consente di raggruppare i tumori in “stadi” diversi, e di poterli quindi classificare in base alla gravità. I linfonodi ascellari clinicamente aumentati di volume sono nel 75% dei casi sede di metastasi al successivo esame istologico, mentre nel 25% dei casi è possibile riscontrare la presenza di micrometastasi in linfonodi ascellari indenni alla palpazione. Eventuali segni di una diffusione metastatica a distanza possono essere caratterizzati dalla presenza di dolori lombo-sciatalgici, da epatomegalia con o senza nodularità, da dispnea a riposo con o senza versamento pleurico. L'estensione della malattia viene descritta con criteri classificativi tradizionali ed il sistema TNM è il più frequentemente adottato.

Dal gennaio 2010 è in uso il sistema di classificazione TNM rivisto dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC-settima edizione); In questa versione viene raccomandata la raccolta di informazioni relativa a fattori prognostici quali il grading istologico, lo stato dei recettori ormonali (ER e PgR) e lo stato di HER2, anche se queste caratteristiche non influenzano l'assegnazione dello stadio di malattia.

Del sistema TNM esiste una classificazione patologica (pTNM) ed una clinica (cTNM), dal 2002 però le due classificazioni coincidono tranne che per alcuni tumori, una di queste eccezioni è il carcinoma della mammella dove il pN ed il

cN sono differenti, in questo testo verrà preso in considerazione soltanto il pN.  
[12-15]

### 1.3.3 La Classificazione TNM dei carcinomi della mammella

Per poter definire la classificazione patologica (p) del T (*Tabella 2*), è necessario l'esame istologico del pezzo operatorio, senza che vi siano infiltrazioni macroscopiche sui margini di resezione. La categoria patologica (p) del T coincide con quella clinica (c).

Tabella 2:

T	Tumore primitivo
TX	Il tumore primitivo non può essere definito
T0	Non segni di tumore primitivo
Tis	Tis (DCIS): Carcinoma duttale in situ, Tis (LICS): Carcinoma lobulare in situ, Tis (Paget's): T. di Paget del capezzolo senza nodulo (la malattia di Paget associata a tumore viene classificata in base alle dimensioni del tumore stesso)
T1	Tumore di 2 cm o meno nella dimensione massima
T1 mic	Microinvasione di 1 mm o meno nel suo diametro maggiore
T1a	Tumore di 0,5 cm o meno nella dimensione massima

T1b	Tumore superiore a 0,5 cm ma non più di 1 cm nella dimensione massima
T1c	Tumore superiore ad 1 cm ma non più di 2 cm nella dimensione massima
T2	Tumore superiore a 2 cm ma non più di 5 cm nella dimensione massima
T3	Tumore superiore a 5 cm nella dimensione massima
T4	Tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica (a) o alla cute (b), (c) presenza di entrambe le condizioni in (a) ed in (b), carcinoma infiammatorio (d)
T4a	Estensione alla parete toracica
T4b	Edema (incluso il quadro di cute “a buccia d’arancia”), o ulcerazione della cute, o noduli satelliti situati nella medesima mammella
T4c	Presenza contemporanea delle caratteristiche di 4a e 4b.
T4d	Carcinoma infiammatorio

L'introduzione della ricerca del linfonodo sentinella ha radicalmente modificato le strategie chirurgiche sul cavo ascellare, infatti qualora l'esame del linfonodo sentinella risulti negativo per metastasi linfonodali, sarà sufficiente quest'unico linfonodo per poter classificare la lesione come N0, per contro si procederà alla dissezione del cavo ascellare, nel caso di linfonodo sentinella positivo per metastasi. In questo caso per poter definire la categoria patologica dell'N

(Tabella 3), sarà necessaria l'asportazione e l'esame istologico di almeno 10 linfonodi del cavo ascellare.

Tabella 3:

N	Linfonodi regionali
Pnx	Linfonodi regionali non definibili ( o perchè non asportati, o asportati in precedenza per altri motivi)
pN0	Assenza di metastasi nei linfonodi regionali
pN1 (mic)	Presenza di micrometastasi (>0,2 mm ed <2 mm)
pN1	Presenza di metastasi in 1-3 linfonodi ascellari omolaterali, e/o in linfonodi mammari interni identificate istologicamente nel linfonodo sentinella ma non clinicamente apparenti
pN1a	Metastasi in 1-3 linfonodi ascellari con almeno una metastasi > 2 mm
pN1b	Metastasi in linfonodi mammari interni identificate istologicamente mediante biopsie del linfonodo sentinella ma non clinicamente apparenti
pN1c	Metastasi in 1-3 linfonodi ascellari ed in linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche identificate mediante biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente apparenti
pN2	Presenza di metastasi in 4-9 linfonodi ascellari omolaterali, oppure in linfonodi mammari interni clinicamente interessati ma con assenza di

	metastasi nei linfonodi ascellari
pN2a	Metastasi in 4-9 linfonodi ascellari (almeno un focolaio > 2 mm)
pN2b	Metastasi in linfonodi mammari interni clinicamente apparenti in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari
pN3	Presenza di metastasi in: 10 o più linfonodi ascellari, o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente apparenti in presenza di 1 o più linfonodi ascellari positivi; oppure in più di 3 linfonodi ascellari positivi, con metastasi microscopiche clinicamente negative in linfonodi mammari interni; oppure in linfonodi sovraclaveari omolaterali
pN3a	Metastasi in 10 o più linfonodi ascellari (con almeno un focolaio metastatico di diametro > 2 mm) o presenza di metastasi in linfonodi infraclavicolari.
pN3b	Metastasi in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente apparenti in presenza di 1 o più linfonodi ascellari positivi; o in più di 3 linfonodi ascellari positivi e con linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche identificate mediante biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente apparenti.
pN3c	Metastasi in linfonodi sovraclaveari omolaterali

NB: Con clinicamente apparente si intende: rilevato mediante valutazione clinica o imaging radiologico esclusa la linfoscintigrafia.

La categoria M (*Tabella 4*) corrisponde alla presenza di metastasi ematiche a distanza.

Tabella 4:

M	Metastasi a distanza
M0	Nessuna evidenza di metastasi a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza
MX	Assenza di requisiti minimi per definire la presenza di metastasi a distanza

Combinando opportunamente i valori di T, N ed M, possiamo classificare il carcinoma mammario in 4 stadi, a seconda della gravità della lesione.

Appare dunque chiaro come la prognosi sia condizionata dallo stadio della lesione, e quanto sia importante ottenere una diagnosi precoce per poter sconfiggere questa malattia. I concetti di guarigione e di cura sono assai differenti, ma sia l'una che l'altra dipendono dallo stadio in cui è stata fatta la prima diagnosi.

## **CAPITOLO 2: LE TECNICHE DIAGNOSTICHE**

### **PREMESSA**

Il primo passo nella diagnosi della patologia della mammella è costituito sempre da anamnesi ed esame obiettivo.

Durante l'anamnesi è importante indagare su familiarità per patologie della mammella, età al momento del menarca, regolarità o meno dei flussi mestruali, pregresse gravidanze e allattamento.

Un elemento di estrema importanza è poi l'esame obiettivo. Nel 70-80% dei casi il carcinoma della mammella si presenta sotto forma di un nodulo non dolente, in circa il 12 % dei casi è presente anche dolore, nell'11% dei casi sono presenti retrazione del capezzolo o secrezione da esso, nel 4 % dei casi la malattia è già avanzata con metastasi ascellari. All' ispezione è importante ricercare 1) asimmetria di volume o forma tra le due mammelle; 2) modificazioni del capezzolo: deviazioni dell'asse o introflessioni; 3) ulcerazioni di areola o capezzolo; 4) secrezione dal capezzolo (indice di crescita del cancro all'interno di un dotto escretore maggiore); 5) introflessioni della cute in corrispondenza della neoplasia (indice di invasione neoplastica del derma); 6) vene turgide nella

zona del tumore (per infiltrazione venosa); 7) edema cutaneo o aspetto a buccia d'arancia (infiltrazione neoplastica dei linfatici dermici e subdermici).

La presenza di aderenze con la cute può essere evidenziata o ulteriormente precisata con la palpazione, o facendo flettere il torace in avanti, in modo che le mammelle pendano, o innalzando gli arti superiori; essa deve essere eseguita con i polpastrelli delle dita, sistematicamente quadrante per quadrante, con paziente in decubito supino e con la mano, omolaterale alla mammella in esame, sotto la testa. Il tumore in genere non è palpabile finché non ha superato il diametro massimo di 1 cm e prima di tale dimensione è considerato in fase pre-clinica. A questa deve seguire un approfondito esame delle stazioni linfonodali; vanno esplorate le stazioni ascellari, sostenendo il braccio delle pazienti con il proprio in modo da detendere i muscoli pettorali; e l'esplorazione delle stazioni linfonodali sovraclaveari e laterocervicali. In caso di tumefazione linfonodale è importante verificarne la consistenza, la dimensione e la mobilità sui piani sottostanti [16].

## **2.1 LA MAMMOGRAFIA**

Le linee guida dell'American Cancer Society per lo screening del carcinoma mammario prevedono l'esecuzione della mammografia, una volta l'anno, a partire dai 40 anni di età. La mammografia è inoltre indicata ogni volta esista

una massa palpabile o un nuovo segno o sintomo che richieda una diagnosi. Lo scopo della mammografia in pazienti sintomatiche è diverso da quello in pazienti asintomatiche sottoposte a screening. Nel caso di una paziente con un nodulo infatti, la mammografia mira a dare informazioni sulla sede e le caratteristiche della massa e su altre eventuali lesioni omolaterali o controlaterali. L'effettuazione di una mammografia in donne di età < 35 anni dipende dal grado di sospetto di malignità dell'alterazione palpabile.

L'integrazione con ecografia può fornire utili informazioni distinguendo, per esempio, una massa solida da una cistica. La mammografia evidenzia solo l'85-90% dei cancri istologicamente accertati. Pertanto, in presenza di una massa palpabile, una mammografia normale non esclude la presenza di un cancro. [17-25]

## **2.2 ECOGRAFIA MAMMARIA**

L'ecografia è una tecnica facilmente reperibile e di basso costo, che può essere eseguita indipendentemente dall'età della paziente.

È un esame molto accurato (> 95%) nella diagnosi delle cisti mammarie. Può integrare la mammografia in caso di reperto dubbio. È una tecnica eccellente per valutare lesioni in mammelle con tessuto fibrogliandolare denso, nelle quali la sensibilità della mammografia può essere ridotta anche più del 40%. L'ecografia

è più precisa della mammografia nella misurazione delle masse neoplastiche, rivelandosi quindi molto utile nella valutazione della risposta alla chemioterapia primaria. Il limite dell'esame ecografico è rappresentato senza dubbio dalla sua operatore-dipendenza.

## **2.3 LA TOMOSINTESI DIGITALE MAMMARIA**

### *Caratteristiche tecniche, principi e limiti della Tomosintesi*

I limiti della Mammografia Digitale (MD) sono ben noti. MD fornisce un'immagine bidimensionale (2D) di una struttura tridimensionale (3D), e la sovrapposizione del tessuto mammario normale può nascondere masse o altri tipi di lesioni maligne. Gli effetti della sovrapposizione del tessuto mammario nelle immagini mammografiche comportano una riduzione della sensibilità per l'individuazione di cancro, alto tasso di richiamo in casi falsi positivi, e basso valore predittivo positivo delle biopsie richieste in casi dubbi, in particolare per le donne con seno denso.

L'utilizzo della Tomosintesi Digitale Mammaria (TDM) nell'imaging senologico si sta diffondendo rapidamente in tutto il mondo, in quanto, come dimostrano i primi risultati clinici, questa tecnica innovativa è in grado di minimizzare alcuni dei tradizionali limiti della mammografia convenzionale. L'acquisizione delle immagini con la Tomosintesi consente infatti di esplorare il

tessuto mammario in modo tridimensionale, minimizzando gli effetti di sovrapposizione [26]; già i dati iniziali hanno dimostrato che l'utilizzo di TDM migliora l'accuratezza sia nello screening che nella diagnostica senologica.

Le origini della Tomosintesi possono essere ricondotte sia alla stratigrafia che alla tomografia computerizzata (TC); come tale, la TDM ha molte caratteristiche in comune con entrambe queste metodiche. In tutti i sistemi di Tomosintesi attualmente in commercio, le immagini radiologiche vengono acquisite a bassa dose mentre il tubo radiogeno ruota su un definito angolo di pendolamento intorno alla mammella compressa. Queste immagini vengono utilizzate per ottenere ricostruzioni tridimensionali del seno, riducendo al minimo gli effetti della sovrapposizione del tessuto mammario e migliorando la visibilità di eventuali lesioni .

Il posizionamento della paziente è del tutto simile a quello della MD, anche con la TDM vengono eseguite le proiezioni standard cranio-caudale (CC) e medio-laterale-obliqua (MLO), e, come con MD, è possibile fare delle proiezioni aggiuntive (ad esempio laterali, rolled, compressioni mirate, ed ingrandimenti), purtroppo attualmente non è possibile eseguire il particolare di dettaglio.

Durante l'acquisizione delle immagini in TDM, il tubo radiogeno ruota su un piano allineato con la parete toracica, compiendo un arco la cui ampiezza varia tra 15° e 60° (a seconda della casa di produzione). Il compressore ed il supporto

per il seno rimangono fermi; a seconda dei modelli, il detettore può ruotare durante l'acquisizione, seguendo il tubo radiogeno, o rimanere fermo. Inoltre il tubo radiogeno può avere un movimento continuativo durante l'acquisizione delle immagini, o può fermarsi ad ogni proiezione (metodo d'acquisizione chiamato "step-and-shoot").

Le immagini tridimensionali di tomosintesi vengono ricostituite dalle proiezioni acquisite. Esistono vari metodi di ricostruzione, tra cui la retroproiezione filtrata e le tecniche iterative. In tutti i casi, l'immagine 3D ottenuta consiste in multiple sezioni 2D intervallate da uno spessore fisso (generalmente di 1 mm).

Attualmente sono disponibili in commercio quattro sistemi di Tomosintesi in Europa (Senographic Essential, GE Healthcare; Selenia Dimensions, Hologic; Giotto Image, IMS; Mammomat Inspiration, Siemens) e solo uno negli Stati Uniti (Selenia Dimensions, Hologic). Con i sistemi disponibili in Europa è possibile ottenere immagini di tomosintesi da sole o in combinazione con le immagini mammografiche ("combo mode"). Il sistema in uso negli Stati Uniti opera esclusivamente in modalità combinata, con questa tecnica durante la stessa compressione si ottengono sia le immagini 2D che le 3D .

### ***Principali trials clinici sulla tomosintesi e caratterizzazione delle calcificazioni***

Già nel 2007, Poplack et al, valutando 99 casi con la tomosintesi, richiamati dopo un primo screening mammografico, rilevò che nel 51% dei casi tomosintesi e mammografia 2D erano equivalenti, nel 37% dei casi la TDM venne giudicata superiore e nel 11% dei casi inferiore, probabilmente perché si trattava di casi con microcalcificazioni e concluse che se le pazienti in corso di screening fossero state studiate direttamente con tomosintesi, il tasso di richiamo si sarebbe ridotto addirittura del 40%. Helvie et al., utilizzando 4 lettori e un pool di casi di lesioni candidate alla biopsia, rilevò che la tomosintesi aveva identificato circa il 100% delle neoformazioni, mentre la mammografia convenzionale ne aveva messo in evidenza solo il 71% , con un incremento netto del 40%. Andersson et al., usando lettori esperti e 40 casi di formazioni occulte, dimostrò che nel 55% dei casi la qualità dell'immagine di tomosintesi era nettamente superiore, nel 32% dei casi equivalente alla mammografia ed inferiore solo nel 2% dei casi. Nel 2011 il Dr. Per Skaane ha presentato alla RSNA (Radiological Society of North America) uno studio sull'utilizzo della tomosintesi nello screening. I risultati ottenuti hanno dimostrato che la mammografia convenzionale associata alla tomosintesi digitale è nettamente superiore alla mammografia 2D utilizzata da sola; la sensibilità è più elevata, il tasso di richiamo è ridotto e che l'aggiunta della proiezione CC in tomosintesi alla MLO consente di ottenere risultati nettamente superiori. Skaane ha rilevato

un aumento nella capacità d'identificazione di cancro con la tomosintesi rispetto alla mammografia vicino al 47%. Successivamente anche Gur e la sua equipe hanno dimostrato che abbinare la tomosintesi ad una mammografia di screening potrebbe ridurre i tassi di richiamo del 28%. Purtroppo nello studio delle microcalcificazioni non è stata dimostrata una significativa superiorità della tomosintesi rispetto alla mammografia convenzionale e a tal proposito Elizabeth Rafferty notò che gli esami di tomosintesi erano eseguiti con tempi di acquisizione relativamente lunghi, compresi tra i 10 ed i 18 secondi. Questo consentiva alla paziente di muoversi, determinando una ridotta capacità di visualizzare le microcalcificazioni. Attualmente, il tempo di acquisizione delle immagini è stato sensibilmente ridotto ed ulteriori pubblicazioni hanno evidenziato che la TDM è uno strumento utile per caratterizzare le microcalcificazioni, come per le masse e le distorsioni architetture. In conclusione, pur essendo evidente in letteratura una resa almeno simile in termine di valutazione delle microcalcificazioni tra le due metodiche, saranno necessari ancora altri lavori prima di poter affermare con certezza la potenzialità diagnostica della tomosintesi nel rivelare le calcificazioni; una soluzione che si sta ipotizzando è di utilizzare la Computer Aided Detection già ampiamente in uso in mammografia. La tomosintesi è senza dubbio una metodica molto promettente in quanto l'aumento della sensibilità in termini sia di screening che di diagnostica della mammella è ormai un dato di fatto. L'aumento costante

dell'impiego di questo esame nello screening della popolazione ha determinato una sostanziale riduzione del tasso di richiamo ed un trend significativo verso l'incremento delle capacità di individuare i tumori. Usando la TDM l'aumento della detection rate è considerevole, in particolare delle masse e delle distorsioni architetture. Inoltre è possibile la localizzazione spaziale 3D di ogni singola lesione, il che consente di ridurre la compressione della mammella e la necessità di proiezioni aggiuntive, quindi la dose di radiazioni cui la paziente dovrebbe essere esposta con la mammografia 2D. Tutti i trial clinici spingono fortemente verso l'utilizzo della tomosintesi nello screening e nella diagnostica senologica [27-31].

### ***2.3.1 Il Sistema Siemens Mammomat Inspiration***

#### ***Acquisizione delle immagini***

La procedura per ottenere immagini TDM è simile a quella per la DM. Il seno viene compresso su di un supporto contenente un detettore full-field digitale con le seguenti caratteristiche: il direct-to-digital amorphous selenium (aSe) che converte l'energia radiante in carica elettrica; elevata Detective Quantum Efficiency (DQE), l'elevata velocità riduce il tempo tra le esposizioni consentendo di ottimizzare il workflow del paziente; una matrice di 2816 x 3584 pixel; un aumento della risoluzione spaziale di 85 $\mu$ m, quindi un'area attiva di

2,9 cm x 30,5 cm, e immagini digitali a bassa rumorosità ottenute con estrema velocità. Il tempo di lettura del detettore è ottimizzato per l'imaging di tomosintesi e nella versione attuale le 25 proiezioni ottenute su un arco di 50° possono essere acquisite a risoluzione piena in circa 20 secondi. Il filamento di tungsteno / rodio del tubo radiogeno ad alta energia impiegato nel sistema Siemens garantisce un'elevata qualità delle immagini con una bassa dose di radiazioni per la paziente.

La dose di radiazioni per una scansione di tomosintesi nella proiezione CC o MLO è generalmente paragonabile a quella di uno screening mammografico in due proiezioni: 1-2 mGy di dose ghiandola media (AGD).

Il sistema di tomosintesi Siemens, come accennato, acquisisce 25 proiezioni con brevi scatti durante una scansione continua che va da - 25° a + 25° rispetto alla posizione 0°, con un incremento di 2° a detettore fermo. Durante la scansione l'angolo esatto viene misurato on-line ogni 2° per assicurarsi una geometria perfetta nella ricostruzione 3D, essenziale nella fase retroproiezione.

Il centro di rotazione è 4,7 cm al di sopra della superficie del detettore.

La distanza tra la sorgente di raggi X e la superficie del detettore è circa 66 cm, come nel normale screening mammografico. Questi parametri di acquisizione d'immagine sono il risultato di un'analisi approfondita e forniscono il compromesso ottimale tra qualità d'immagine, dose, e campo di vista.

### ***Ricostruzione dell'immagine 3D***

Come accennato prima, facendo ruotare il tubo radiogeno su un arco di  $\pm 25^\circ$  si generano i dati per la ricostruzione. La serie di 25 proiezioni subisce poi un processo di filtrazione e retroproiezione. Questo limitato numero di proiezioni, disponibile per la ricostruzione 3D, presenta infatti degli artefatti che possono essere ridotti regolando ed ottimizzando l'algoritmo di ricostruzione.

Sulla base di una vasta esperienza di Siemens in algoritmi di ricostruzione CT, dopo un'intensa ricerca, è stato elaborato un algoritmo di ricostruzione dedicato di retroproiezione filtrata (FBP). Il processo completo di filtrazione consiste nella combinazione ottimale di tre filtri: un filtro di intensificazione, un filtro spettrale e un filtro cosiddetto "slice-thickness". Il filtro di intensificazione compensa la sfocatura indotta dalla retroproiezione, mentre il filtro spettrale riduce il rumore. Entrambi questi filtri sono simili a quelli utilizzati nella ricostruzione CT standard. Il terzo filtro, chiamato " slice-thickness filter" introdotto dal Lauritsch e Haerer, garantisce una profondità di risoluzione costante. Esso controlla la risoluzione spaziale della fetta e sopprime gli artefatti da fuori fuoco tipici della tomosintesi.

Questo speciale algoritmo di equalizzazione FBP pre-elabora le acquisizioni generando immagini ottimizzate e bilanciate, con aumento della visione di

profondità e riduzione della sovrapposizione dei tessuti. Ciò permette una migliore e più chiara separazione delle lesioni. Evidenzia inoltre i bordi e i dettagli della massa migliorandone la visione a occhio nudo. La caratterizzazione e la differenziazione tra lesioni benigne e maligne sono pertanto facilitate.

I parametri del filtro possono essere modificati per ottimizzare l'immagine. Il sistema consente all'utente inoltre di scegliere tra diverse impostazioni, per esempio di mettere in risalto le lesioni rispetto ai tessuti circostanti o le microcalcificazioni.

### ***Visualizzazione e lettura delle immagini***

Il sistema Siemens di tomosintesi prende spunto dal mammografo digitale Mammomat Inspiration. Il posizionamento del seno e il funzionamento dell'apparecchio sono gli stessi del sistema mammografico, ciò rende la macchina facile da usare per tecnici e radiologici abituati al sistema Mammomat Inspiration.

Le immagini di tomosintesi ottenute sono visualizzabili su una workstation di lettura e refertazione. E' importante seguire gli standard DICOM in modo che le immagini possano essere visualizzate su qualsiasi workstation collegata al PACS.

Le immagini di tomosintesi Siemens vengono storate come i file DICOM della CT, in modo che la maggior parte delle workstation esistenti siano in grado di visualizzare correttamente le immagini. Per ottimizzare la lettura il sistema è fornito di una workstation dedicata, il syngo MammoReport. Il cosiddetto TomoViewer è specificamente progettato per il caricamento veloce dei dati ed il rapido scorrimento delle immagini di tomosintesi. Il medico refertatore può scorrere facilmente le fette ricostruite e visualizzare l'intera mammella, a prescindere dalla grandezza e quindi dallo spessore del seno (la visualizzazione di seni grandi sarà composta da più fette rispetto ai seni piccoli). Al fine di consentire una lettura facile e veloce sono disponibili tutte le applicazioni di routine come la lente di ingrandimento, strumenti di misurazione, ed altre applicazioni configurabili. Poiché l'elaborazione delle immagini è stata ottimizzata per il tessuto mammario, si è riusciti ad ottenere un'eccellente qualità di immagine che consente al medico di identificare facilmente reperti importanti come masse spiculate, microcalcificazioni, ecc.

In casi particolari è anche possibile ottenere ricostruzioni MIP o 3D per una valutazione più facile del tessuto.

## **2.4 LA RISONANZA MAGNETICA MAMMARIA**

### *Introduzione alla metodica*

L'avvento della RM nello studio della mammella ha suscitato un notevole interesse, quando fu dimostrato che il carcinoma della mammella mostrava un significativo enhancement in seguito alla somministrazione del mezzo di contrasto, che di fatto aprì la strada per lo studio della neo-angiogenesi.

Con il termine neo-angiogenesi, in oncologia, si intende la nascita di una rete vascolare che nutra e supporti la rapida proliferazione delle cellule tumorali.

Nei tumori benigni i vasi si sviluppano con un certo ordine, mentre nei tumori maligni la proliferazione vascolare si presenta fitta e disordinata, con vasi grossi, struttura contorta e con aree di necrosi al suo interno.

Questa sarà evidenziata da un accumulo di mdc o enhancement che risulterà come un segnale iperintenso nelle sequenze T1 post-contrastografiche.

Esistono però delle caratteristiche RM che possono risultare identiche sia per le lesioni benigne e sia per quelle maligne, perciò non è possibile distinguerle in maniera sicura.

La RM della mammella è una metodica ad alta sensibilità ma a bassa specificità. L'utilizzo del mezzo di contrasto per l'identificazione e la caratterizzazione di lesioni focali mammarie è legato al suo accumulo in tessuti nei quali è presente un aumento della vascolarizzazione, caratteristica che peraltro è dimostrabile nella maggior parte dei carcinomi. La Risonanza Magnetica valuta la densità e la permeabilità vascolare di una lesione mediante parametri morfologici e dinamici e la RM della mammella con mezzo di contrasto è attualmente l'esame più adeguato per risolvere problematiche di tipo clinico-diagnostico che spesso non si riescono a risolvere con le tecniche di imaging della mammella convenzionali, parliamo ovviamente di mammografia ed ecografia. La RM rappresenta un esame radiologico aggiuntivo complementare e non sostitutivo rispetto all'imaging tradizionale e deve sempre essere interpretato in base ai precedenti esami strumentali mammo-ecografici e di tomosintesi digitale, senza tralasciare mai i dati forniti dalla storia anamnestica della paziente e gli eventuali reperti clinici rilevati durante la visita senologica con l'esame obiettivo. La RM non è limitata dalla densità del tessuto mammario e si è dimostrata altamente sensibile nella diagnosi del carcinoma duttale e lobulare invasivo; essa inoltre dimostra un'elevata sensibilità anche nel carcinoma duttale in situ (DCIS), precedentemente visualizzato o eventualmente sospettato alla mammografia o alla tomosintesi digitale, nella valutazione dell'estensione della lesione, particolarmente di fronte alla presenza della variante ad alto grado (G3).

Tuttavia l'utilizzo della RM come tecnica di screening è limitato per la sua scarsa specificità, ma la risonanza magnetica risulta di estrema utilità nelle donne considerate ad alto rischio di sviluppare un carcinoma mammario: ricordiamo che in questa categoria sono incluse le pazienti portatrici di alterazioni genetiche come le mutazioni del BRCA1 e del BRCA 2 (il rischio di cancro stimato oscilla tra l'85 ed il 90%) e quelle sottoposte a procedura radioterapica per il linfoma di Hodgkin in giovane età. Potrebbero giovare della RM di screening le donne con storia familiare di carcinoma mammario, quelle con precedenti biopsie in cui sono state riscontrate atipie e quelle con mammografie estremamente dense. La scelta di effettuare Risonanze Magnetiche di screening va valutata caso per caso. Secondo il position paper del 2010 del gruppo EUSOMA [37], le indicazioni ad effettuare una RM di stadiazione preoperatoria sono le seguenti: 1) diagnosi di neoplasia lobulare; 2) pazienti ad alto rischio; 3) pazienti con discrepanza <1 cm tra i reperti mammografici ed ecografici; 4) pazienti candidate alla PBI (partial breast irradiation). [32-37]

### ***Principi fisici della metodica***

Diversamente dalla mammografia e dagli ultrasuoni, la RM produce una serie di immagini contigue che danno una rappresentazione tridimensionale di entrambe

le mammelle; tale rappresentazione permette di visualizzare lesioni, determinandone la misura, la forma e i rapporti con le strutture circostanti. La RM fornisce una migliore risoluzione dei tessuti molli rispetto a tutte le altre metodiche d'imaging, offrendo un modello del seno molto diverso dalla mammografia, sia nella natura geometrica che nelle proprietà fisiche misurate. Questa metodica utilizza onde di radiofrequenza (RF) per produrre informazioni e, conseguentemente, immagini del corpo umano, attraverso l'interazione di queste onde con le proprietà magnetiche dei nuclei atomici, in modo particolare dei nuclei di idrogeno, a seconda del loro variare di densità e di legami chimici nei tessuti. Il segnale in risonanza è generato dai protoni delle molecole di idrogeno (H); la differenza del contenuto di acqua e dell'ambiente molecolare circostante crea il contrasto tra i diversi tipi di tessuti.

I protoni degli atomi di H immersi in un campo magnetico  $B_0$  (misurato in Tesla T), sottoposti ad onde elettromagnetiche di radiofrequenza (RF) vengono eccitati emettendo un segnale di intensità sufficiente ad essere rilevato da opportuni sistemi di ricezione di onde radio (antenne o bobine di ricezione).

Dopo l'effetto di eccitazione delle onde di RF, il ritorno di ciascun nucleo al primitivo livello energetico avviene in tempi misurabili definiti dal T1 (o tempo di rilassamento longitudinale o spin-reticolo) e dal T2 (o tempo di rilassamento trasversale o spin-spin).

## ***Metodiche applicate alla RM***

### La Diffusione e la Perfusione

Nei protocolli clinici di RM, oltre alle sequenze standard, sono sempre più frequentemente inserite anche le sequenze pesate in diffusione (DWI). L'applicazione di queste sequenze, ormai affermata in ambito neuroradiologico, si sta diffondendo anche in ambito senologico, dimostrandosi, per esempio, un utile strumento nella cancer detection, nella caratterizzazione delle lesioni mammarie e, dunque, aumentando la specificità della RM e nella valutazione di risposta a trattamenti chemioterapici. In un tessuto biologico le molecole d'acqua non sono libere di muoversi a causa della presenza delle membrane biologiche, delle strutture cellulari e intracellulari: si parla, infatti, di diffusione isotropica, cioè molecole d'acqua che non si muovono in una direzione particolare, ma lo fanno in ugual misura in tutte e tre le direzioni. Il moto, dovuto all'agitazione termica, è casuale (movimento browniano) e le distanze percorse sono dello stesso ordine di grandezza delle dimensioni cellulari (micron). Pertanto, misure riguardanti la mobilità delle molecole d'acqua possono fornire informazioni sulla struttura dei tessuti, sull'integrità e sulla funzionalità cellulare sia in condizioni normali sia in presenza di eventuali alterazioni patologiche. La DWI produce immagini che dipendono dai movimenti microscopici delle molecole dell'acqua negli interstizi tra le cellule,

nei capillari tissutali, attraverso le membrane cellulari e tra i diversi comparti tissutali. Il grado di diffusione dell'acqua nei tessuti biologici è inversamente proporzionale alla cellularità tissutale e all'integrità delle membrane. La DWI è in grado di fornire informazioni qualitative e quantitative che riflettono la cellularità e l'integrità delle membrane e completa, quindi, le informazioni morfologiche ottenute alla RM convenzionale.

La RM di perfusione permette lo studio della vascolarizzazione di specifiche lesioni contribuendo alla loro caratterizzazione: natura e grading.

Nello specifico la perfusione in T1 può essere eseguita nello studio RM della mammella, e ha lo scopo di studiare nel tempo l'enhancement dei differenti tessuti e delle eventuali lesioni che magari tardivamente potrebbero avere la stessa presa di contrasto dell'organo ma che nei primi minuti potrebbero avere delle curve di accumulo differenti, e quindi essere meglio caratterizzate.

### ***Aspetti Tecnico-Methodologici della RM***

Prima di effettuare un esame RM è fondamentale preparare ed informare adeguatamente la paziente al fine di escludere eventuali controindicazioni potenzialmente in grado di limitare l'indagine, come ad esempio la presenza di materiale ferro-magnetico, pacemaker non magneto-compatibile, stent coronarici o sui vasi del collo e di ridurre il rischio di eventuali artefatti di

movimento; da qui deriva l'importanza della posizione prona della paziente per mantenere fissa la mammella e consentirne una valutazione ottimale. L'esame adeguato deve essere semplice, veloce e panoramico, consentendo uno studio simultaneo bilaterale, deve garantire immagini di buona qualità e consentire l'esecuzione di uno studio dinamico con possibilità di elaborazione successiva delle immagini (sottrazione, MIP, MPR, misurazione di curve intensità di segnale-tempo). I requisiti tecnici delle apparecchiature RM di ultima generazione includono elementi dell'hardware e del software condizionanti la qualità d'immagine. Il rispetto dei parametri d'imaging rappresenta l'unica possibilità di ottenere immagini multiplanari a strato sottile con dimostrazione diretta della struttura anatomica mammaria. Schematizzando, quindi, si raccomanda l'impiego di:

- magneti ad elevato campo magnetico (1-1,5 Tesla);
- bobine dedicate (multicanale) per uno studio simultaneo bilaterale e completo del seno;
- sequenze dinamiche rapide (60-80 sec) per seguire i tempi contrastografici;
- tecnica di acquisizione 3D con strati sottili (2-3 mm) e contigui.

Ci sono tre piani utilizzati nell'acquisizione delle immagini: assiale, sagittale e coronale. L'assiale divide le mammelle in porzioni superiori ed inferiori; il piano sagittale divide il seno in sezioni destre e sinistre e il piano coronale lo

divide in porzioni anteriori e posteriori. Le scansioni assiali, attualmente, sono quelle più utilizzate, perché meno soggette a problemi di artefatti e in quanto maggiormente confrontabili con il piano cranio-caudale utilizzato nella mammografia; esse permettono, inoltre, di valutare i vasi, potendone seguire meglio il decorso, mentre sequenze su altri piani possono ancora essere indicate, per esempio, per studiare la parete toracica (le sagittali) o a completamento per la valutazione delle linfadenopatie e dei cavi ascellari (le coronali). Le immagini acquisite vengono successivamente elaborate (sottrazione, MIP, MPR) e su eventuali focalità presenti, si costruiscono curve delle variazioni di intensità di segnale/tempo. L'interpretazione dell'esame si basa sull'integrazione dei dati riguardanti le caratteristiche morfologiche delle focalità (forma, contorni, dimensioni), la cinetica di potenziamento (morfologia ed intensità della curva intensità di segnale/tempo) ed il pattern del potenziamento stesso (omogeneo, disomogeneo, centripeto, centrifugo). Nella valutazione delle lesioni mammarie la RM prevede due tempi sequenziali di imaging: **morfologico** e **dinamico**, seguiti dalla valutazione in **post-processing**. Lo studio morfologico della mammella ha lo scopo di rendere evidente l'anatomia di tutta la ghiandola mammaria, dell'ascella e dei muscoli. Sono acquisite sequenze TSE T2-W (Turbo Spin Echo T2-Weighted) e sequenze pesate in diffusione. Spesso, per esaltare tali differenze di contrasto, la sequenza TSE T2-W è acquisita con la soppressione del tessuto adiposo mediante tecnica STIR (Short Time with

Inversion Recovery), tecnica che si avvale della differenza fra le frequenze di risonanza dell'acqua e del grasso. La caratterizzazione delle lesioni mammarie è basata soprattutto sulla dinamica dell'enhancement dopo somministrazione di mdc paramagnetico (Chelati di Gadolinio). Le sequenze più appropriate per eseguire studi dinamici devono essere sensibili al mezzo di contrasto e avere elevata risoluzione temporale e spaziale. La sequenza dinamica è acquisita con una prima sequenza pre-contrasto, definita anche maschera e ripetuta 5 volte dopo il contrasto. Dopo l'acquisizione, lo studio dinamico prevede una fase di elaborazione delle immagini acquisite, il post-processing, per favorire l'identificazione e la caratterizzazione di eventuali lesioni: sottrazione di immagini, ricostruzioni 3D con MIP, MPR ed elaborazione delle curve intensità segnale/tempo. La **sottrazione** di immagini consiste nel sottrarre la sequenza precontrasto dalle singole sequenze ottenute dopo somministrazione endovena di mdc; questo permette di far risaltare quelle aree (lesioni o parenchima) impregnate di mdc, che risultano bianche rispetto al resto che, essendo sottratto, è nero. A seconda delle macchine, la sottrazione può essere praticata automaticamente quasi in tempo reale, oppure può richiedere l'elaborazione da parte dell'operatore una volta trasferite le sequenze alla workstation. Le sottrazioni vengono effettuate per ogni acquisizione post-contrasto. Le elaborazioni MIP e MPR permettono rispettivamente rapida visualizzazione

delle immagini in 3D e ricostruzione secondo piani diversi da quello di acquisizione, facilitando la visualizzazione e la localizzazione delle lesioni.

L'acquisizione dinamica è fondamentale per lo studio della cinetica dell'enhancement delle lesioni, che viene misurata attraverso le modificazioni dell'intensità di segnale della lesione tramite il posizionamento di una regione di interesse (ROI, Region Of Interest) nell'area della lesione, così da ottenere la curva intensità segnale/tempo. Si valutano, quindi: 1) il wash-in, ossia l'entità dell'enhancement nella fase precoce ovvero nei primi 2 minuti dall'iniezione che può essere lento, medio o rapido; e 2) andamento dell'intensità di segnale nel tempo, che può essere caratterizzato da graduale continuo enhancement progressivo (tipo I), fase di rapido e intenso enhancement, seguita da fase di plateau (tipo II) o da rapida discesa o wash-out (tipo III); la curva di tipo I di solito è tipica di lesioni benigne, mentre lesioni francamente maligne tendono a mostrare un rapido wash-in e una curva di tipo II o III.

L'analisi semiquantitativa consiste nella misurazione numerica dell'intensità del segnale in rapporto al tempo di diffusione del mezzo di contrasto (curva IS/T = Intensità Segnale/Tempo) attraverso il posizionamento di una ROI (regione di interesse) nell'area di maggiore potenziamento della lesione. La valutazione dell'incremento del segnale rispetto al tempo viene analizzata attraverso l'elaborazione grafica computerizzata di curve IS/T che si differenziano nel

profilo per la ripidità di ascesa (wash-in) e di discesa (wash-out), in funzione della concentrazione del contrasto. Le curve sono state classificate a seconda della loro forma in: tipo I, indicativa di lesione benigna, con potenziamento costante con una linea intensità-tempo retta (Ia) o curva ( Ib); tipo II suggestiva di malignità, con un plateau dell'intensità del segnale dopo una fase precoce inizialmente rapida; tipo III ( indicativa di malignità ), con un washout rapido del mezzo di contrasto.

## **CAPITOLO 3: LO STUDIO SPERIMENTALE**

### **3.1 INTRODUZIONE ALLO STUDIO SPERIMENTALE**

L'estensione del tumore mammario rappresenta uno dei fattori prognostici principali, nonché il parametro determinante nella pianificazione del trattamento chirurgico-terapeutico. L'accuratezza della valutazione delle dimensioni della neoplasia alla diagnosi, mediante le metodiche di imaging, è dunque indispensabile per una corretta scelta terapeutica. Nella pratica clinica le misurazioni pre-operatorie delle lesioni vengono effettuate con la mammografia e/o con l'ecografia e in casi selezionati, secondo le indicazioni delle linee guida europee, con la Risonanza Magnetica (RM) [15, 16].

Ad oggi, la sola metodica di imaging di cui è documentata la significativa capacità di ridurre la mortalità per cancro al seno è la mammografia di screening a cui si devono sottoporre le donne asintomatiche in età compresa tra 50 e 70 anni. Purtroppo la sensibilità della mammografia può essere fortemente limitata nei seni con struttura ghiandolare densa, ciò a causa della presenza di sovrapposizioni di tessuto fibro-ghiandolare che riduce in maniera cospicua la capacità di visualizzare eventuali alterazioni. Altri importanti fattori in grado di influenzare la visualizzazione di una lesione neoplastica sono il pattern di crescita del tumore e la sua morfologia, i tumori che non si manifestano come masse infatti sono spesso di difficile identificazione con la mammografia. Proprio a causa di questi fattori, il tasso di falsi negativi oscilla tra il 10% ed il 66%. Nell'ultimo decennio la Risonanza Magnetica mammaria ha guadagnato un ruolo importante come metodica diagnostica ad integrazione dell'imaging convenzionale, sebbene il suo utilizzo in fase preoperatoria rimanga tuttora controverso. La possibilità di studiare contemporaneamente entrambe le mammelle con elevata risoluzione, la sensibilità compresa tra il 90 e il 100% nell'individuazione di lesioni anche di pochi millimetri e la possibilità di effettuare uno studio dinamico mediante la somministrazione endovenosa del mezzo di contrasto paramagnetico, sono i principali vantaggi della Risonanza Magnetica mammaria. Attualmente la RM è

l'esame più accurato per risolvere problematiche diagnostico-cliniche rispetto alle tecniche di studio convenzionale, in più fornisce una miglior definizione dei tessuti molli rispetto alle altre metodiche. L'elevato costo e il tempo di esecuzione dell'esame ne limitano l'utilizzo come test di screening per la popolazione generale. Le principali indicazioni della RM della mammella sono: la stadiazione preoperatoria, la valutazione delle protesi mammarie, la valutazione post-chirurgia conservativa e post-radioterapia, la valutazione della risposta alla chemioterapia neoadiuvante, la "Cup Syndrome" o sindrome del carcinoma primitivo ignoto e la sorveglianza in donne con rischio genetico-familiare, ossia con mutazione del gene BRCA1 e/o BRCA2, oppure sottoposte a radioterapia mediastinica. Grazie all'elevata sensibilità può essere utile nei casi di difficile interpretazione ecografica e/o mammografica di lesioni mammarie dubbie. La RM non ha alcuna limitazione nei seni densi, ma a causa della bassa specificità, il riscontro occasionale di foci di potenziamento dopo somministrazione di mezzo di contrasto può fornire problemi nell'orientamento diagnostico e determinare un aumento del tasso di procedure di tipizzazione istologica tramite biopsia non necessarie [37].

L'utilizzo della Tomosintesi Digitale Mammaria (TDM) nell'imaging senologico si sta diffondendo rapidamente in tutto il mondo, questa tecnica innovativa è in grado di minimizzare alcuni dei tradizionali limiti della

mammografia convenzionale. L'acquisizione delle immagini con la Tomosintesi consente infatti di esplorare il tessuto mammario in modo tridimensionale, minimizzando gli effetti di sovrapposizione; già i dati iniziali hanno dimostrato che l'utilizzo di TDM migliora l'accuratezza sia nello screening che nella diagnostica senologica.

In tutti i sistemi di Tomosintesi attualmente in commercio, le immagini radiologiche vengono acquisite a bassa dose mentre il tubo radiogeno ruota su un definito angolo di pendolamento intorno alla mammella compressa.

Queste immagini vengono utilizzate per ottenere ricostruzioni tridimensionali del seno, che consistono in multiple sezioni 2D intervallate da uno spessore fisso (generalmente di 1 mm), riducendo al minimo gli effetti della sovrapposizione del tessuto mammario e migliorando la visibilità di eventuali lesioni.

In letteratura vi sono numerosi studi che valutano e confrontano l'accuratezza della mammografia digitale (MD), dell'ecografia e della risonanza magnetica (RM) nello staging pre-operatorio del carcinoma mammario [38-48]; attualmente, invece, vi sono pochi studi che comparino la tomosintesi digitale mammaria (TDM) alla RM nella valutazione dell'estensione delle lesioni mammarie.

La nostra ipotesi è che la TDM possa dimostrarsi più precisa rispetto alla mammografia digitale e all'ecografia nell'identificazione e la misurazione delle lesioni mammarie, avvicinandosi all'accuratezza della RM. In particolare lo scopo del nostro studio è stato confrontare le potenzialità diagnostiche della TDM e della RM nella valutazione pre-operatoria dell'estensione tumorale di neoplasie mammarie di nuova insorgenza, rispetto all'esame istologico definitivo che abbiamo utilizzato come gold standard.

Siamo convinti che il confronto tra TDM e RM della mammella in questo momento sia necessario per comprendere a pieno il ruolo che la TDM potrebbe assumere come metodica di imaging aggiuntiva ed emergente nella stadiazione pre-operatoria.

### **3.2 MATERIALI E METODI**

Il nostro è uno studio prospettico monocentrico svolto presso la sezione di Senologia del Dipartimento di Scienze Radiologiche. Da Maggio 2014 ad Aprile 2016 sono state arruolate 50 pazienti di età compresa tra 43 ed 83 anni (età media 54,9 anni) con una nuova diagnosi di carcinoma mammario provata istologicamente e candidate alla stadiazione con RM pre-operatoria secondo le indicazioni dell'EUSOMA o le decisioni collegiali prese dal nostro Team Multidisciplinare dedicato (Breast Unit). Gli obiettivi e le metodologie dello

studio sono stati spiegati preliminarmente alle pazienti e l'assenso al loro arruolamento è stato fornito mediante la sottoscrizione di un apposito modulo di consenso informato. Ciascuna donna arruolata ha avuto la facoltà di recedere liberamente dallo studio in qualunque momento.

Ogni paziente è stata sottoposta all'esame clinico, alla RM mammaria con mdc e alla TDM prima dell'intervento chirurgico. Per quanto riguarda la RM, abbiamo deciso di escludere dallo studio le pazienti claustrofobiche, portatrici di pacemaker o di altri device metallici non compatibili con la RM; per la TDM abbiamo escluso le pazienti di età inferiore ai 35 anni, le pazienti con mutazioni genetiche BRCA 1 o 2 e quelle con possibile gravidanza in atto.

La chirurgia definitiva è stata praticata su tutte le pazienti da 24 ore ad 1 mese dopo gli esami diagnostici di RM e TDM; i pezzi operatori sono stati inviati presso il dipartimento di Anatomia Patologica del nostro Istituto per l'analisi istologica.

Tutte le pazienti sono state sottoposte a completa escissione chirurgica della neoplasia e alla biopsia del linfonodo sentinella, eventualmente seguita dalla dissezione dei linfonodi ascellari in caso di positività.

### 3.2.1 RISONANZA MAGNETICA

Tutti gli esami di RM sono stati eseguiti su uno scanner a 3T (GE Discovery MR750) dotato di una bobina dedicata a 8 canali compatibile con il parallel imaging e la paziente in posizione prona. Il protocollo di studio RM comprendeva sequenze 2D assiali T2 pesate, una sequenza assiale eco-planare pesata in diffusione e la sequenza assiale 3D dinamica T1 pesata. Le sequenze 2D assiali T2 pesate (IDEAL) sono state acquisite con tecnica DIXON (tempo di ripetizione 9000ms, tempo di eco 120ms, FOV 38x38cm, matrice 320x224). Le sequenze eco-planari assiali pesate in diffusione sono state acquisite con valori di b di 0, 800, 1000; i parametri delle immagini erano : tempo di ripetizione 5314 ms, tempo di eco 74 ms, FOV 34x34cm, flip angle di 90 °, matrice 96x96; è stata acquisita anche la mappa ADC. Le sequenze assiali 3D dinamiche T1 pesate con soppressione del segnale del tessuto adiposo (VIBRANT) sono state eseguite prima e quattro volte dopo la somministrazione del mezzo di contrasto, ogni 2 minuti. Il tempo totale di acquisizione per la sequenza 3D T1 pesata è stata di 120 secondi. I parametri delle le sequenze T1 pesate erano identici per tutte le pazienti: tempo di ripetizione 8 ms, tempo di eco 4.3 ms, FOV 38x38cm, flip angle di 15 °, matrice 512x256. Le immagini dinamiche 3D T1 pesate sono state acquisite dopo la somministrazione di mezzo di contrasto paramagnetico (Gadolinio BOPTA – MultiHance, Bracco Imaging SpA, Milano, Italia) mediante una cannula da 18 gauge posizionata in un accesso venoso

antecubitale, con un iniettore automatico (Spectris, Medrad, Indianola, Pa), ad una velocità di 2 mL / sec, seguita dalla somministrazione di 10 mL di soluzione fisiologica allo stesso flusso. L'acquisizione pre-contrastografica è stata sottratta da ognuna delle acquisizioni post-contrastografiche e la valutazione delle immagini, per la presenza di eventuali potenziamenti, è stata eseguita sulle immagini sottratte.

### **3.2.2 TOMOSINTESI DIGITALE MAMMARIA**

Le immagini TDM sono state acquisite nelle proiezioni MLO e CC bilaterali per tutte le pazienti, utilizzando il sistema dedicato FFDM Siemens MAMMOMAT Inspiration (Siemens AG Healthcare, Erlangen, Germania).

Le ricostruzioni TDM sono state riesaminate in modalità “cine ” o con scorrimento manuale su una workstation dedicata, dotata di due monitor BARCO MDI-6121 Nio 5 mega-pixel (NYSE Euronext Brussels: BAR).

### **3.2.3 Valutazione delle immagini**

Il lettore, un radiologo specialista di imaging senologico con 15 anni di esperienza (F.P.), ha interpretato le immagini RM e TDM in cieco. Il radiologo era a conoscenza dello scopo dello studio, ma non della localizzazione e delle dimensioni delle lesioni rilevate all'esame istologico, considerato il gold standard. Per l'accesso ai dati e alle immagini di entrambe le metodiche oggetto

del nostro studio è stato utilizzato il sistema PACS (Picture Archiving and Data System). La valutazione delle immagini RM è stata eseguita direttamente alla console del sistema utilizzando il software automatico disponibile. Al momento di questa valutazione, il radiologo non aveva a disposizione le immagini di TDM. Queste ultime sono state interpretate utilizzando una workstation dedicata dopo un periodo di 2-4 settimane per evitare di influenzare interpretazione delle immagini.

La valutazione delle immagini MR si è basata sulle caratteristiche morfologiche della lesione e sui pattern di enhancement post-contrastografico (mass o non-mass, ACR BI-RADS [13]); le immagini acquisite sono state inoltre valutate attraverso studi di post-processing (immagini di sottrazione e MIP). La valutazione delle immagini TDM si è basata sulla densità ghiandolare della mammella (ACR BI-RADS a, b, c, d [13]), sulle caratteristiche morfologiche della lesione (forma, margini e radiopacità), sulla morfologia e distribuzione delle microcalcificazioni e sulla presenza di distorsioni o asimmetrie parenchimali. Per ogni lesione visibile alla RM e TDM è stata misurata la dimensione massima del tumore; le misurazioni sono state considerate concordi con l'esame istologico con un range di  $\pm 3$  mm.

### **3.2.4 Analisi statistica**

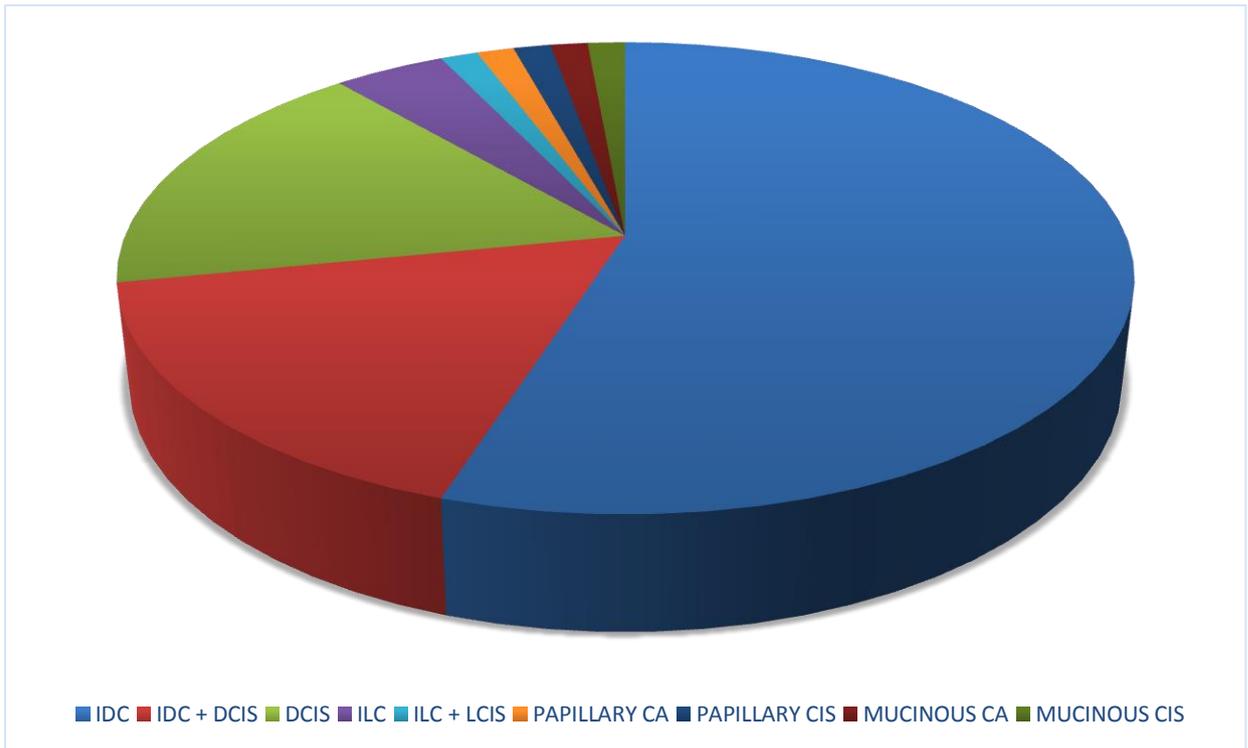
L'analisi dei dati è stata condotta utilizzando il software R (R: A Language and Environment for Statistical Computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2016, URL <https://www.Rproject.org/>). Sono stati calcolati sensibilità, VPP e accuratezza di RM e TDM utilizzando l'istologia come gold standard. E' stato utilizzato il test McNemar per confrontare la sensibilità di RM e TDM. L'accuratezza della misurazione delle lesioni con la RM e con la TDM rispetto all'esame istologico è stata calcolata mediante il pacchetto R DTComPair, che confronta test diagnostici diversi negli studi di comparazione in cui è presente un gold standard.

Sono stati utilizzati un test di correlazione (Pearson) ed un'analisi di regressione per valutare la corrispondenza delle misurazioni delle lesioni alla RM vs l'istologico, TDM vs l'istologico ed RM vs la TDM. Un'analisi di regressione separata è stata condotta per studiare in particolare le lesioni mass e non-mass. Infine, è stato applicato un modello logistico sui casi positivi per valutare la detection rate della TDM rispetto alla densità del seno ed alla dimensione della lesione.

### **3.3 RISULTATI**

Delle 50 pazienti arruolate, in 37 pazienti è stato riscontrato un tumore unifocale, in 5 multifocale ed in 8 multicentrico, con un totale di 70 lesioni mammarie complessive.

Le 70 lesioni maligne identificate all'esame istologico definitivo sono state classificate rispettivamente come Carcinoma Duttale (n = 38), Carcinoma Duttale in Situ (n = 12), Carcinoma Duttale Infiltrante con componente in Situ (n = 12), Carcinoma Lobulare Infiltrante (n =3), Carcinoma Lobulare in situ con componente Infiltrante (n =1), Carcinoma Mucinoso (n =1), Carcinoma Mucinoso in situ (n = 1), Carcinoma Papillare (n =1), Carcinoma Papillare in situ (n =1); (*Figura 1*). La dimensione media delle lesioni è stata di 18,8 mm.

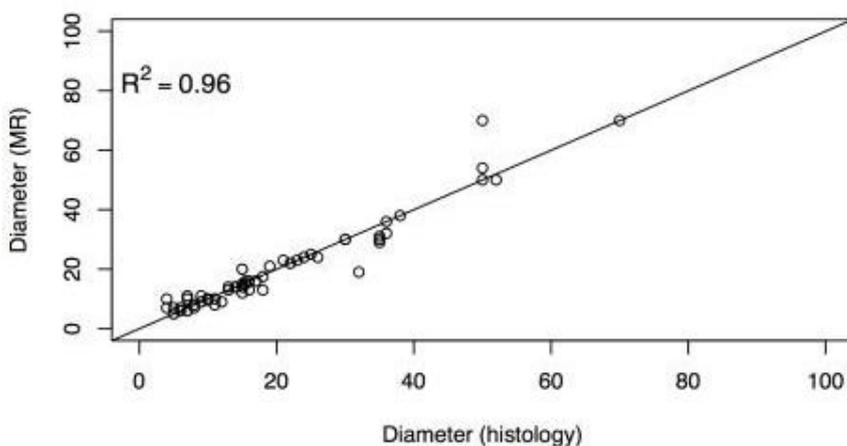


*Figura 1. Risultati istologici (70 lesioni)*

### **3.3.1 RISONANZA MAGNETICA**

La risonanza magnetica ha permesso di identificare 73 lesioni, 3 delle quali non sono state confermate dall'esame istologico definitivo. La RM ha mostrato un alto livello di concordanza con l'esame istologico per quanto riguarda la dimensione delle lesioni. In particolare, la RM ha stimato correttamente 57 lesioni (81.4%), 6 lesioni sono state sottostimate (8.6%) e 7 sovrastimate (10%). La sensibilità è risultata del 100% (ricordiamo che tutti i casi erano cancro accertati), il VPP 96% e l'accuratezza 96%. Il coefficiente di correlazione lineare di Pearson della RM vs Esame Istologico, calcolato solo sui casi positivi,

è stato di 0.97 (p-value < 0.0001). Il coefficiente di regressione in un modello in cui la dimensione della lesione rilevata alla RM è la variabile dipendente e la misura reale è la covariata, è stato pari a 1 (R-squared = 0.96, *Figura 2*). Dividendo i casi veri positivi in due gruppi (lesioni mass e non mass) non abbiamo riscontrato variazioni significative nel coefficiente di correlazione (MR vs gold standard, *Figura 3*). Tuttavia la variabilità dell'errore con cui la RM misura il diametro della lesione è risultata significativamente minore per il campione “mass”, suggerendo una valutazione più accurata in questo gruppo di lesioni (*Figura 4*).



*Figura 2.* Analisi di regressione RM vs esame istologico sulle dimensioni delle lesioni

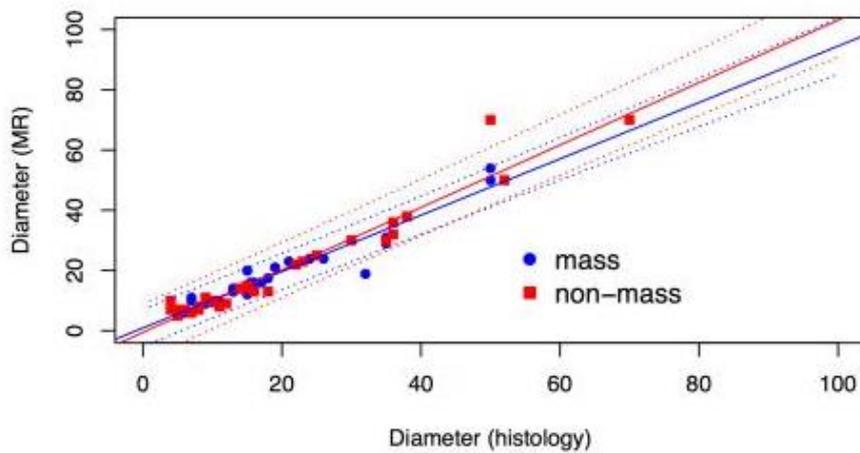


Figura 3. Regressione lineare per i gruppi mass e non mass

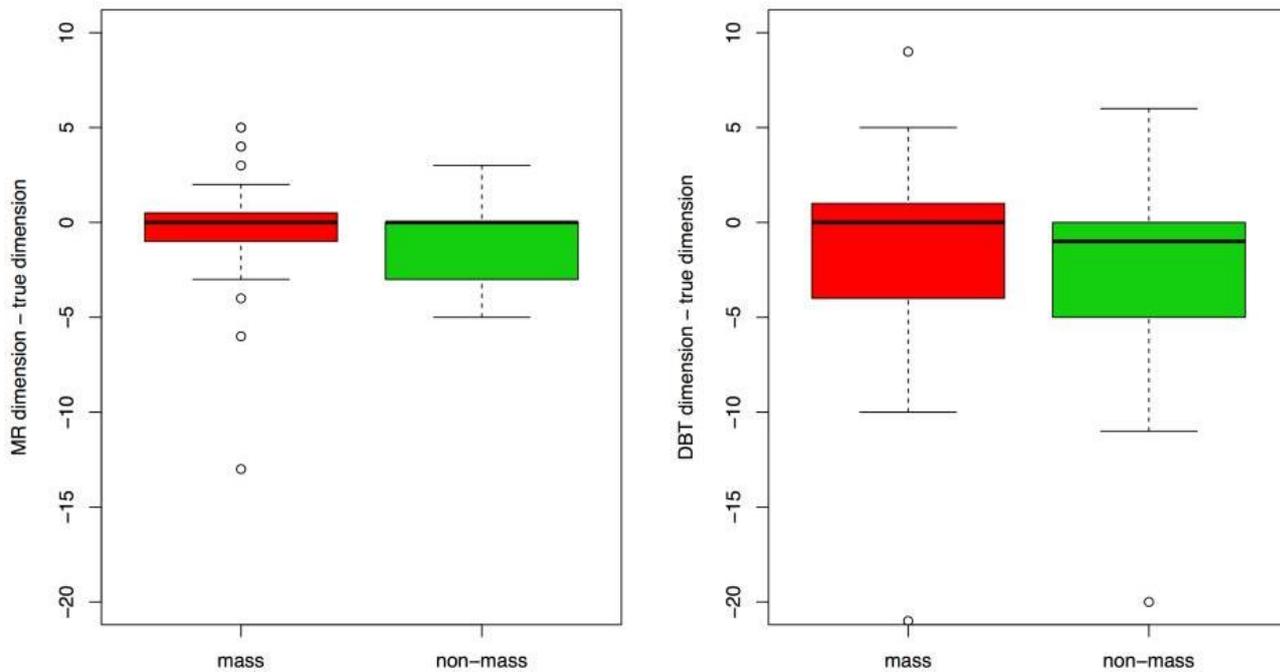


Figura 4. Analisi della variabile mass e non mass

### 3.3.2 TOMOSINTESI DIGITALE MAMMARIA

La TDM ha identificato 62 lesioni totali, 5 delle quali non sono state confermate dall'esame istologico definitivo, erano pertanto casi falsi positivi. Un totale di

57 lesioni sono state confermate all'esame istologico, mentre 13 lesioni, effettivamente presenti, non sono state identificate dalla TDM. La sensibilità è pertanto risultata del 81%, il VPP 92% e l'accuratezza 77%. In merito alla misurazione delle lesioni, la TDM ha mostrato il 58% di concordanza con l'esame istologico (33 casi), 18 lesioni sono state sottostimate (31.6%) e 5 sovrastimate (10.5%).

Il coefficiente di correlazione lineare di Pearson della TDM vs esame istologico, calcolato solo sui casi positivi, è stato di 0.92 ( $p\text{-value} < 0.0001$ ). Il coefficiente di regressione in un modello in cui la dimensione della lesione TDM è la variabile dipendente e la misura reale è la covariata, si è rivelato pari a 0,8 ( $R\text{-squared} = 0,85$ , *Figura 5*). Valutando due modelli di regressione separati rispetto ai gruppi mass e non-mass, abbiamo dimostrato che non c'è una riduzione significativa della variabilità dell'errore per il gruppo mass (*Figura 4*).

La *Figura 6a* illustra un modello di regressione logistica sui casi positivi alla TDM, che assume come variabile dipendente la diagnosi con TDM e come covariate la vera dimensione della lesione e i valori di "densità" mammaria secondo la classificazione ACR (a,b,c,d). E' stato riscontrato che la detection rate aumenta all'aumentare del diametro delle lesioni e si riduce all'aumentare della densità mammaria. Tuttavia questi ultimi dati non hanno mostrato significatività statistica.

Allo stesso modo è stato osservato che l'errore relativo nella misurazione delle lesioni con TDM diminuisce all'aumentare della dimensione reale della lesione, ed aumenta all'aumentare della densità mammaria. (Figura 6b).

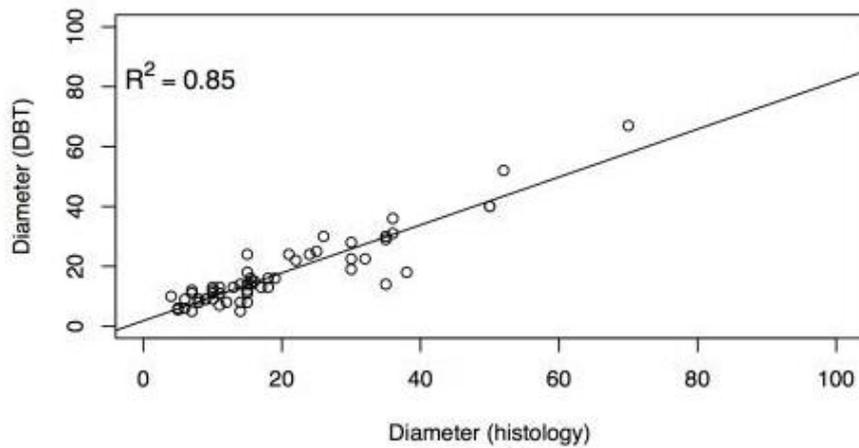


Figura 5. Analisi di regressione TDM vs esame istologico sulle dimensioni delle lesioni

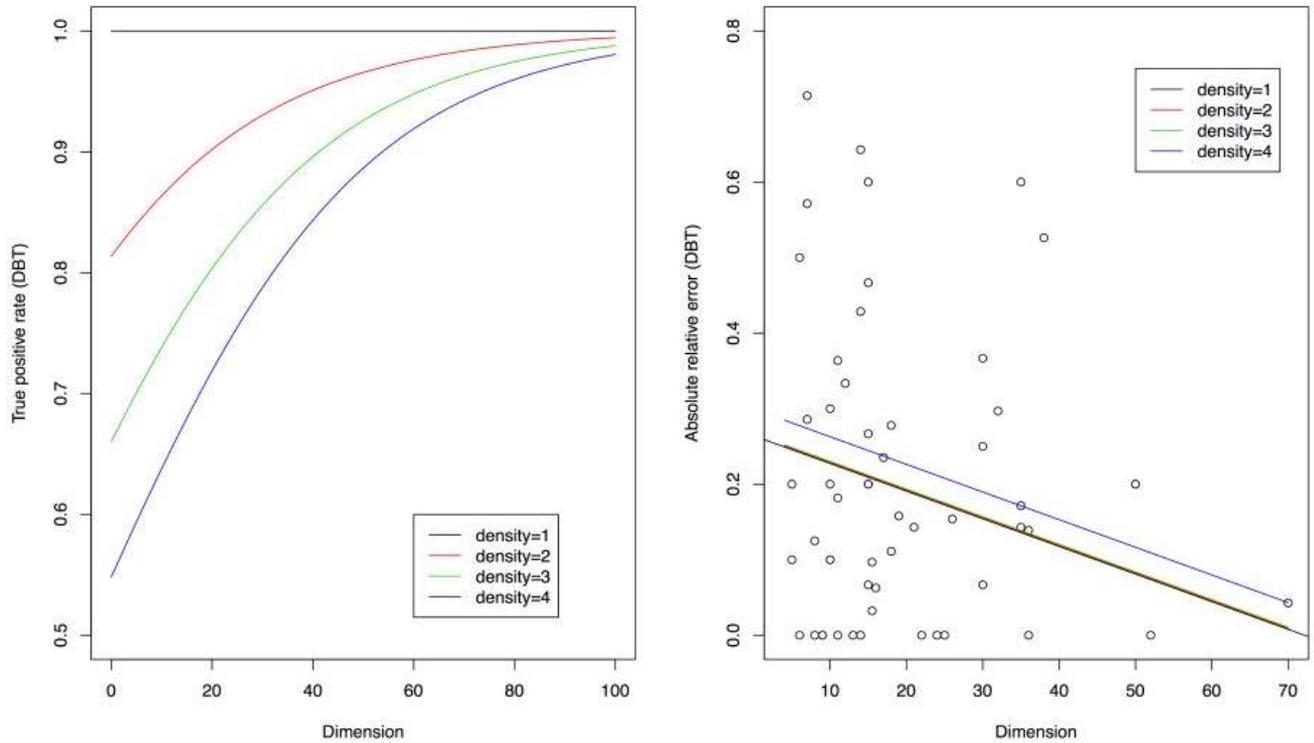
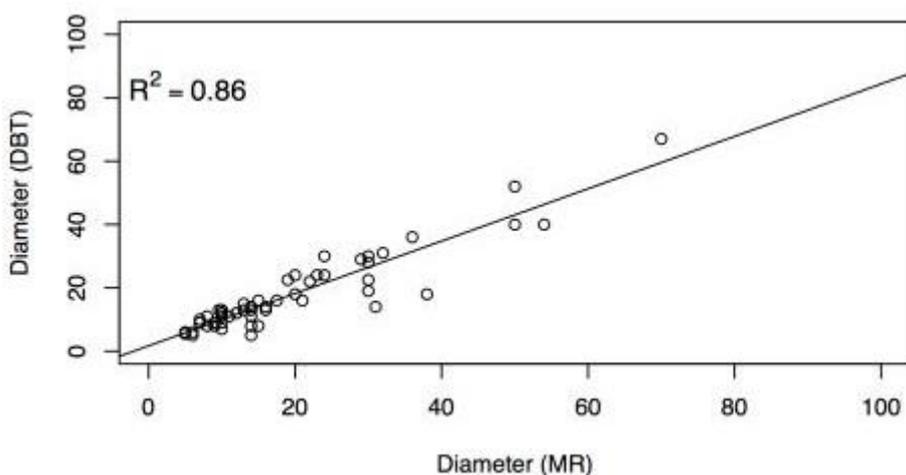


Figura 6 a,b. Analisi della variabile densità.

### 3.3.3 TDM vs RM

La differenza di sensibilità tra RM e TDM si è dimostrata statisticamente significativa (p-value di Mc Nemar <0,001). La concordanza generale tra MR e TDM si è rivelata statisticamente significativa (Mc-Nemar p-value <0,001). Il coefficiente di regressione in un modello in cui la dimensione della lesione alla TDM è la variabile dipendente e la misura alla RM è la variabile indipendente, è 0.83 (R-squared = 0.86), mostrando una buona correlazione tra le due metodiche (*Figura 7*).



*Figura 7.* Analisi di regressione TDM vs RM sulle dimensioni delle lesioni

## 3.4 DISCUSSIONE e CONCLUSIONI

L'estensione del tumore mammario è uno dei principali indicatori prognostici e rappresenta un punto cardine nel pianificare la corretta strategia chirurgica, in particolare quando la paziente è candidata alla chirurgia conservativa della mammella.

Infatti, la chirurgia conservativa come la nodulectomia o la quadrantectomia seguita da radioterapia, è considerata l'approccio migliore e da preferire rispetto alla mastectomia nei tumori di dimensioni  $\leq 3$  cm [54]. Pertanto, la stadiazione pre-operatoria dovrebbe essere quanto più accurata possibile, al fine di garantire alla paziente la chirurgia meno invasiva e più efficace. Nel corso degli ultimi anni numerosi studi hanno indagato il ruolo della RM mammaria in aggiunta all'imaging convenzionale (mammografia ed ecografia) nella valutazione dell'estensione di malattia e nella stadiazione preoperatoria, rivelandone il grande valore diagnostico.

Tuttavia, secondo le linee guida dell'EUSOMA [37], solo alcuni sottogruppi di pazienti traggono un reale beneficio dalla RM mammaria preoperatoria, cui si dovrebbe ricorrere solo in casi selezionati: carcinoma lobulare invasivo, neoplasia diagnosticata in pazienti ad alto rischio, discrepanza  $>1$  cm tra i reperti ecografici e mammografici, pazienti candidate alla PBI (partial breast irradiation).

La TDM è una tecnica diagnostica più rapida ed economica rispetto alla RM, non presenta controindicazioni legate alla somministrazione del mdc né all'esposizione a campi magnetici, ma utilizza radiazioni ionizzanti. Numerosi studi hanno evidenziato il valore della TDM nell'identificazione e nella

caratterizzazione delle lesioni mammarie in aggiunta o in sostituzione alla mammografia.

Benché molti studi abbiano dimostrato il ruolo della RM nella stadiazione preoperatoria, solo pochi autori hanno valutato la TDM in questo ambito ed ancor meno hanno effettuato un confronto tra le due metodiche. In particolare, alcuni studi hanno utilizzato un'analisi retrospettiva, mentre altri hanno indagato l'uso della TDM nel second look di lesioni aggiuntive identificate con la RM [55-61].

Il nostro studio ha voluto approfondire, in modo prospettico, il ruolo della TDM nella stadiazione preoperatoria, confrontandola con la RM ed utilizzando l'esame istologico definitivo come gold standard.

Nel nostro studio la RM ha mostrato una sensibilità molto alta, identificando tutte le lesioni (100%, ricordando che tutte le pazienti erano positive per neoplasia mammaria), ma ha riportato alcuni falsi positivi (3 lesioni non confermate all'istologia). La TDM ha mostrato una buona sensibilità (81%), sebbene inferiore a quella della RM. I nostri dati risultano sostanzialmente in linea con quelli della letteratura [55-61].

La RM ha mostrato una migliore accuratezza nella misurazione delle lesioni di tipo mass rispetto a quelle non mass, e ha mostrato in generale una correlazione più forte con l'esame istologico (coefficiente di correlazione 0.97, per la TDM

0.92). La tomosintesi ha evidenziato una tendenza a sottostimare le lesioni, soprattutto quelle di grandi dimensioni (T2 o maggiori) dove la concordanza con l'esame istologico è risultata più scarsa.

Per quanto riguarda la densità mammaria il nostro studio ha osservato che la detection rate nella TDM è maggiore nei seni non-densi (ACR a,b) ed in questi casi anche l'errore di misurazione è risultato minore; pertanto la TDM ha ottenuto una performance diagnostica peggiore nelle mammelle dense (ACR c,d), in accordo con i dati della letteratura [55-61]. Tuttavia non tutti i dati relativi alla densità sono risultati statisticamente significativi; verosimilmente tale risultato è dovuto alle piccole dimensioni del campione valutato. Ulteriori studi su un numero maggiore di lesioni potranno confermare statisticamente tale ipotesi.

In conclusione, la RM ha confermato di essere la metodica migliore nella stadiazione preoperatoria in termini di sensibilità (100%), VPP (96%) e accuratezza (96%); tuttavia la TDM ha ottenuto dei risultati soddisfacenti, stimando quasi correttamente le dimensioni delle lesioni (sensibilità 81%, VPP 92%, accuratezza 77%). Nei casi in cui siano controindicazioni o impossibilità ad effettuare un esame di risonanza magnetica quindi, la TDM potrebbe essere considerata come valida alternativa nella stadiazione preoperatoria del carcinoma mammario. Questi risultati inoltre aprono la strada a futuri studi sulla

stadiazione mediante la tomosintesi con mdc, soprattutto alla luce dell'attuale dibattito sull'utilizzo del gadolinio circa la sua deposizione nei tessuti. [62]

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1) I numeri del cancro in Italia 2016. AIOM-AIRTUM.
- 2) Ravdin Pm, Cronin Ka, Howlader N et al. The decrease in breast cancer incidence in 2003 in Unites States. N Engl J med 2007; 356:1670-1674.
- 3) Berrino F, Micheli A. Ormoni, fattori costituzionali, dieta e carcinoma mammario. Attualità in Senologia 2005; 44:12-21.
- 4) Petracci E, Decarli A, Schairer C et al. Risk factor modification and projections of absolute breast cancer risk. J Natl Cancer Inst 2011;103:1037-1048.
- 5) Proliferative and secretory activity in human breast during natural and artificial menstrual cycles. J.J Going, T.J.Anderson, Sharon Battersby and C.C. A. Macintyre. American Journal of Pathology, Vol.130 n 1, January 1998.
- 6) Morphological changes in breast tissue with menstrual cycle. Rathi Ramakrishnan, Seema A Khan and Sunil Badve. Mod. Pathol 2002, 15 (12).1348-1356.
- 7) Chen S, Parmigiani G. Meta-Analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. J Clin Oncol 2007; 25:1329-1333.

- 8) Melchor L, Benitez J. The complex genetic landscape of familial breast cancer. *Hum Genet* 2013; 132:845-863.
- 9) *Fisiologia medica*. Guyton & Hall.
- 10) Tavassoli FA, Devilee P editors. World Health classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC press, Lyon 2003.
- 11) Lakhani S, Ellis IO, Schnitt SJ et al, editors. WHO classification of tumour of the breast, 4th edition. IARC: Lyon 2012.
- 12) Edge SB, Byr DR, Compton CC, et al, editors. American Joint Committee on cancer (AJCC). Cancer Staging manual. Seventh edition. New York, Springer 2009.
- 13) Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:966-978.
- 14) Meattini I, Desideri I, Saieva C, et al. Impact of sentinel node tumor burden on outcome of invasive breast cancer patients. *European Journal of Surgical Oncology*, 40 1195-1202, 2014.
- 15) Lyman GH, Giuliano AE, Mark R. Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703-7720.
- 16) Baines CJ, Miller AB, Bassett AA. Physical examination. Its role as a single screening modality in the Canadian National Breast Screening Study. *Cancer* 1989;63:1816-1822.
- 17) Berg WA. Benefits of screening mammography. *JAMA* 2010;303:168-169.
- 18) Goel A, Littenberg B, Burack RC. The association between the pre-diagnosis mammography, screening interval and advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007;102:339.
- 19) Tabar L, Vitak B, Chen TH, et al; Swedish Two-County Trial: Impact of Mammographic Screening on Breast Cancer Radiology, 2011.
- 20) Gotzsche PC, Nielsen M; Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006.
- 21) Fletcher SW, Elmore JG. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 1672-80.
- 22) Smith-Bindman R, Chu P, Miglioretti DL et a. Physician predictors of mammographic accuracy. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 358-67.

- 23) Buist DSM, Porter PL, Lehman C, Taplin SH, White E. Factors contributing to mammography failure in women aged 40-49 years. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1432-40.
- 24) Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC et al. Individual and combined effect of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med* 2003;138: 168-75.
- 25) Rafferty E, Niklason L, Halpern E, et. al. Assessing radiologist performance using combined full-field digital mammography and breast tomosynthesis versus full-field digital mammography alone: results of a multi-center multi-reader trial. *Radiological Society of North America annual meeting. Chicago, IL, 2007.*
- 26) Gur D, Sumkin J, Zuley R, et. al. Recall rate reduction with tomosynthesis during baseline examinations – preliminary assessment from a prospective screening trial. *Radiological Society of North America annual meeting. Chicago, IL, 2011.*
- 27) Skaane P, Bandos AI, Gullien R, et al. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology.* 2013 Apr;267(1):47-56.
- 28) Poplack SP, Tosteson TD, Kogel CA, Nagy HM. Digital Breast Tomosynthesis: Initial Experience in 98 Women with Abnormal Digital Screening Mammography. *Am J Roentgenol.* 2007; 189:616–623.
- 29) Helvie, MA.; Hadjiiski, L.; Goodsitt, MM.; Roubidoux, MA.; Carson, PL.; Chan, H-P. Characterization of benign and malignant breast masses by digital breast tomosynthesis mammography. *Radiological Society of North America 94th Scientific Assembly and Annual Meeting; Chicago, IL. 2008.*
- 30) Helvie, MA.; Chan, H-P.; Hadjiiski, L.; Sahiner, B.; Carson, PL.; Schmitz, A. Digital breast tomosynthesis mammography: successful assessment of benign and malignant microcalcifications. *Radiologic Society of North America 95th Scientific Assembly and Annual Meeting; Chicago, IL. Meeting; Chicago, IL. 2008.*
- 31) Gennaro G, di Maggio C, Baldan E, Bezzon E: Mammografia digitale 3D. In: “Mammografi a Digitale”, Poletto Editore 2007.
- 32) A. del Maschio, A. de Gasperi, P.Panizza, “Risonanza magnetica in senologia”,*Radiol.med.* 104:253-261,2002.

- 33) "IMAGING IN SENOLOGIA Testo atlante 3/Ed ".Autore : Giuseppetti Gian Marco; Panizza Pietro; Baldassarre Silvia .
- 34) Fiaschetti V, Pistolese C, Funel V ET Al : Breast MRI artefacts: evaluation and solutions in 630 consecutive patients. Clin Radiol 68(11): e601-e608, 2013.
- 35) Orel SG, Schnall MD: MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. Radiology 220:13–30,2001.
- 36) Fischer U, Kopka L, Grabbe E,Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. Radiology 213:881–888, 2009.
- 37) Sardanelli F. et al., Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 46 (2010) 1296 – 1316
- 38) Yang WT, Lam WW, Cheung H et al (1997) Sonographic, magnetic resonance imaging and mammographic assessments of preoperative size of breast cancer. J Ultrasound Med 16:791–797
- 39) Wasif N, Garreau J, Terando A et al (2009) MRI versus ultrasonography and mammography for preoperative assessment of breast cancer. Am Surg 75:970–975
- 40) Davis PL, Staiger MJ, Harris KB et al (1996) Breast cancer measurements with magnetic resonance imaging, ultrasonography, and mammography. Breast Cancer Res Treat 37:1–9
- 41) Onesti JK, Mangus BE, Helmer SD et al (2008) Breast cancer tumor size: correlation between magnetic resonance imaging and pathology measurements. Am J Surg 196:844–850
- 42) Hieken TJ, Harrison J, Herreros J et al (2001) Correlating sonography, mammography, and pathology in the assessment of breast cancer size. Am J Surg 182:351–354
- 43) Uematsu T, Yuen S, Kasami M et al (2008) Comparison of magnetic resonance imaging, multidetector row computed tomography, ultrasonography and mammography for tumor extension of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 112:461–474
- 44) Bosch AM, Kessels AG, Beets GL et al (2003) Preoperative estimation of the pathological breast tumour size by physical examination, mammography and ultrasound: a prospective study on 105 invasive tumours. Eur J Radiol 48:285–292

- 45) Mann RM, Veltman J, Barentsz JO et al (2008) The value of MRI compared to mammography in the assessment of tumour extent in invasive lobular carcinoma of the breast. *Eur J Surg Oncol* 34:135–142
- 46) Fasching PA, Heusinger K, Loehberg CR et al (2006) Influence of mammographic density on the diagnostic accuracy of tumor size assessment and association with breast cancer tumor characteristics. *Eur J Radiol* 60:398–404
- 47) Vrtelová P, Coufal O, Fait V et al (2010) Accuracy of preoperative establishment of invasive breast carcinoma size using ultrasound and mammography. *Rozhl Chir* 89:599–603
- 48) Dummin LJ, Cox M, Plant L (2007) Prediction of breast tumor size by mammography and sonography – A breast screen experience. *Breast* 16:38–46
- 49) Kopans DB: Digital breast tomosynthesis from concept to clinical care. *AJR Am J Roentgenol* 202:299–308, 2014.
- 50) Gur D, Abrams GS, Chough DM et al (2009) Digital breast tomosynthesis: observer performance study. *AJR Am J Roentgenol* 193:586–591
- 51) Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL et al (2014) Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA* 311:2499–2507
- 52) Lee CI, Cevik M, Alagoz O et al (2015) Comparative effectiveness of combined digital mammography and tomosynthesis screening for women with dense breasts. *Radiology* 274:772–780
- 53) DurandMA, HaasBM, Yao X et al (2015) Early clinical experience with digital breast tomosynthesis for screening mammography. *Radiology* 274:85–92
- 54) Jatoi I, Proschan MA. Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results. *Am J Clin Oncol* 2005;28:289–94.
- 55) Mariscotti G, Houssami N, Durando M et al: Accuracy of mammography, digital breast tomosynthesis, ultrasound and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Anticancer Res* 34:1219–1225, 2014.
- 56) Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS et al (2013) Bilateral contrastenhanced dual-energy digitalmammography: feasibility and comparison with conventional digital mammography and MR imaging in women with known breast carcinoma. *Radiology* 266:743–751

- 57) Roganovic D, Djilas D. ,Vujnovic S, Pavic D , Stojanov D., Breast MRI, digital mammography and tomosynthesis: Comparison of three methods for early detection of breast cancer. *Bosn J Basic Med Sci.* 2015;15(4):64-68.
- 58) Won Hwa Kim, Jung Min Chang, Hyeong-Gon Moon, Ann Yi, Hye Ryoung Koo, Hye Mi Gweon et Woo Kyung Moon: Comparison of the diagnostic performance of digital breast tomosynthesis and magnetic resonance imaging added to digital mammography in women with known breast cancers. *European Society of Radiology*, 2015.
- 59) Batohi V, Vinci C, Peacock MJ, Michell A, Evans D et Wasan R: Comparison of MRI and digital breast tomosynthesis in the pre-operative evaluation of multifocal breast cancer. Department of Radiology and National Breast Screening Training Centre King's College Hospital, London 2015.
- 60) Mariscotti G., Houssami N., Durando M., Campanino P., Regini E. Fornari A. et Castellano I., Digital Breast Tomosynthesis (DBT) to Characterize MRI-Detected Additional Lesions Unidentified at Targeted Ultrasound in Newly Diagnosed Breast Cancer Patients. *Eur Radiol* 25:2673–2681,2015.
- 61) Luparia A., Mariscotti G., Durando M. , Ciatto S., Campanino P., Castellano I., Sapino A., Gandini G., Valutazione dell'estensione del carcinoma mammario: confronto tra mammografia digitale, tomosintesi, ecografia e risonanza magnetica nella diagnosi pre-operatoria. *Radiol med* 118:1119–1136,2013.
- 62) Documento della Commissione SIRM-AINR-AIRO-AIRB per la deposizione di gadolinio nei tessuti. Milano, 20 Marzo 2017.