



A.D. MDLXII

Università degli Studi di Sassari

---

**Corso di Dottorato in Scienze Biomediche**

*Coordinatore del corso: Prof. Andrea Fausto Piana*

**Curriculum: Medicina di genere, della donna, dell'uomo e del bambino**

*Referente di curriculum: Prof. Giampiero Capobianco*

**XXXII ciclo**

**ASPETTI RADIOMICI DEL TUMORE MAMMARIO:  
STUDIO DI ASSOCIAZIONE TRA SIGNATURE RADIOMICA ED  
ISTOTIPO.**

**Tutor:**

Chiar.mo Prof. Giampiero Capobianco

**Tesi di Dottorato di:**

Dott.ssa Paola Crivelli

**Anno Accademico 2017-2018**

## INDICE

1.0	Introduzione	
1.1	<i>Il tumore mammario: generalità</i> .....	pag 3
1.2	<i>Inquadramento istologico del tumore mammario</i> .....	pag 5
1.3	<i>La diagnostica per immagini nel tumore mammario</i> .....	pag 7
2.0	Materiali e metodi.....	pag 12
3.0	Risultati.....	pag 15
4.0	Discussione.....	pag 19
5.0	Iconografia: figure, grafici e tabelle.....	pag 22
6.0	Appendice: casi clinici.....	pag 30
7.0	Bibliografia.....	pag 41

## **Introduzione**

### *1.1. Il tumore mammario: generalità*

Il carcinoma della mammella è il tumore più frequente nel sesso femminile (rappresenta circa il 29% di tutti i tumori), ed è la prima causa di morte per patologia oncologica in tutte le fasce d'età (29% dei decessi tra le giovani sino ai 49 anni, 23% tra le donne tra 50 e 69 anni e 16% tra le donne di età superiore a 70 anni) (Tabella 1) [1,2]. In Italia il trend di incidenza di nuove diagnosi di neoplasia mammaria è rimasto sostanzialmente stabile nell'ultimo decennio, mentre si è assistito ad un netto calo della mortalità, con tassi di sopravvivenza a 5 anni più elevati rispetto alla media europea (85.5% versus 81.1%) [1].

Tali dati sono verosimilmente conseguenza della crescente diffusione dei programmi di screening, attualmente rivolti a donne di età compresa tra 50 e 69 anni, che ha determinato un incremento delle diagnosi di neoplasia mammaria, in particolare in fase precoce, grazie all'introduzione della mammografia digitale che rappresenta la tecnica dotata di maggior accuratezza diagnostica nell'identificare lesioni cancerose, anche in stadi precoci [3-7].

E' ormai dimostrato il ruolo di alcuni fattori che predispongono ad un aumentato rischio di sviluppare carcinoma mammario nel corso della vita. Tra questi, fattori riproduttivi ed ormonali (menarca precoce e menopausa tardiva, terapia ormonale sostitutiva), ambientali (esposizione a radiazioni ionizzanti in età infantile), iatrogeni (irradiazione mediastinica per linfoma in età giovanile), genetici (mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2 che rendono conto di più della metà dei tumori mammari ed ovarici ereditari), familiari

(parente di primo grado con pregresso tumore mammario, familiarità per tumore prostatico, ovarico o pancreatico) rivestono un ruolo fondamentale nella genesi della neoplasia. Le abitudini di vita, in particolare il fumo di sigaretta, l'obesità e la scarsa attività fisica hanno assunto negli anni un ruolo di rilievo quali ulteriori fattori di rischio per lo sviluppo del tumore al seno [8].

Nonostante l'età sia considerata da decenni un fattore di rischio (l'aumento dell'età sembra infatti corrispondere ad un incremento delle diagnosi di carcinoma), negli ultimi decenni, si è assistito ad un incremento della diagnosi di neoplasia mammaria anche in donne in età fertile, a partire dalla terza decade di vita, che non partecipano a programmi di screening organizzato. In tali donne, vengono spesso riscontrati tumori di elevate dimensioni e già localmente avanzati [9].

La diagnosi precoce e il conseguente rapido accesso alle terapie riveste quindi un ruolo fondamentale nel determinare un incremento della sopravvivenza, diretta conseguenza di una maggior precisione diagnostica, che ha permesso a tutte le pazienti (sia alle donne che rientrano sia a quelle che non rientrano nei programmi di screening organizzato) di accedere a trattamenti medico-chirurgici precoci e sempre più "mirati" verso bersagli molecolari della neoplasia, esitando in outcomes favorevoli [3-7].

## *1.2 Inquadramento istologico del tumore mammario.*

Il carcinoma mammario, che origina nell'unità duttulo-terminale dei dotti, può essere morfologicamente classificato sulla base della differenziazione cellulare in duttale e lobulare. Dal punto di vista anatomo-patologico, i carcinomi duttali sono caratterizzati da proliferazione di cellule epiteliali in strutture di tipo duttale, con morfologia regolare ad ampio spettro differenziativo sino a forme di crescita solida, mentre i carcinomi lobulari presentano crescita solida e monomorfa di cellule di minori dimensioni ed infiltrano il parenchima anche mediante propaggini di singole cellule. La possibilità di definire in modo sempre più preciso non soltanto il tipo istologico ma anche il profilo bio-fenotipico e molecolare della neoplasia, ha portato allo sviluppo di una nuova e più articolata classificazione anatomo-patologica del tumore della mammella secondo WHO 2012, che comprende attualmente circa 20 tipi istologici del carcinoma mammario, di cui il duttale infiltrante rappresenta l'istotipo più frequente (circa l'80%) [10].

Il report anatomo-patologico si è quindi progressivamente arricchito di una serie di informazioni relative ai parametri biologici del tumore (quali il profilo recettoriale, la frazione di crescita, lo stato di Her2), che, unitamente al grading istologico, sono indispensabili per orientare il più adeguato percorso clinico-terapeutico della paziente.

Per quanto riguarda il grading del carcinoma mammario, il metodo più comunemente utilizzato è quello proposto da Elston&Ellis [11]. Tale classificazione si basa sulla valutazione di tre parametri morfologici (percentuale di architettura duttale ben differenziata, atipia e polimorfismo citonucleare delle cellule neoplastiche e dalla conta mitotica) cui l'anatomo-patologo assegna uno score da 1 a 3, che rispecchia

rispettivamente il crescente disordine strutturale, il numero di elementi con atipie e/o polimorfismi, e l'aumento di mitosi cellulari. Ne derivano tre scores i cui singoli punteggi si sommano, definendo così il grading della neoplasia (da 1 a 3), che riflette le caratteristiche valutate per i singoli parametri, correlando in tal modo con l'invasività locale del tumore stesso.

### *1.3 La diagnostica per immagini nel tumore mammario*

La diagnostica per immagini svolge un ruolo essenziale nella diagnosi e successiva programmazione del percorso clinico-terapeutico del tumore mammario [4].

La mammografia digitale rappresenta attualmente il gold standard diagnostico per la prevenzione secondaria della neoplasia mammaria e viene pertanto offerta gratuitamente ogni due anni a tutte le donne di età compresa tra i 45 ed i 69 anni (screening organizzato). La mammografia è una tecnica di semplice esecuzione, di basso costo, innocua e bene tollerata; è dotata di elevata sensibilità e specificità consentendo in molti casi un'anticipazione diagnostica [4,12,13]. Sono attualmente disponibili software che consentono l'impiego del mezzo di contrasto, offrendo all'indagine mammografica la possibilità di studiare con maggior dettaglio lesioni "dubbe" [14,15].

La mammografia digitale presenta, tuttavia, dei limiti nello studio delle mammelle "dense", in cui, la più elevata radioopacità dell'organo per la maggior rappresentazione di tessuto fibro-ghiandolare rispetto al tessuto adiposo, riduce notevolmente la sensibilità della tecnica nella individuazione di eventuali lesioni neoplastiche [3,16,17]. Tale condizione viene al momento attuale stimata qualitativamente utilizzando diversi sistemi di classificazione, tra cui il BI-RADS (the Breast Imaging-Reporting and Data System) che contempla 4 categorie distinte (A, B, C, D) in base al grado di densità del tessuto mammario [18-20]. Circa il 43% delle donne che si sottopongono ad esame mammografico presentano mammelle dense e studi recenti hanno dimostrato che tale condizione rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di tumore mammario [3,11,21].

La più elevata densità mammografica appare inoltre correlata con l'età, risultando più frequente nelle donne giovani in cui, pertanto, la diagnosi precoce di lesioni neoplastiche diviene più problematica e comporta spesso un ritardo diagnostico con il riscontro di neoplasie di grado istologico più avanzato [9]. Per ovviare a tale limite diagnostico, negli ultimi anni si sta sviluppando interesse crescente nell'impiego di altre tecniche di imaging, in particolare la Tomosintesi 3D (Digital Breast Tomosynthesis, DBT) e la Risonanza Magnetica (RM), in grado di consentire una diagnosi precoce ed accurata di neoplasia anche in pazienti con mammella densa [16,18,22,23].

La DBT, evoluzione tridimensionale della mammografia digitale, consente di ottenere immagini 3D della mammella partendo da un numero finito di proiezioni bidimensionali *low-dose*, che si ottengono mediante angolazioni differenti del tubo radiogeno. Al variare della posizione del tubo radiogeno si acquisiscono quindi serie di immagini 2D differenti, che vengono successivamente combinate mediante complessi algoritmi, per ricostruire un'immagine simil-tridimensionale. Tale ricostruzione volumetrica consente di superare il limite determinato dalla sovrapposizione di tessuti, offrendo la possibilità di studiare l'architettura mammaria e di riconoscere con maggior precisione i dettagli della struttura in esame [24-26].

La RM mammaria, tecnica versatile ed in crescente diffusione, presenta un'elevatissima sensibilità nella valutazione delle dimensioni del tumore, nel riscontro di neoplasie multicentriche o multifocali. Tale tecnica si avvale dell'utilizzo del mezzo di contrasto paramagnetico, in grado di rilevare la neo-angiogenesi, consentendo studi di perfusione e di sequenze "funzionali" (quali ad esempio la diffusione), che consentono una accurata

caratterizzazione delle lesioni rilevate con l'imaging convenzionale, anche se di piccole dimensioni o localizzate in mammelle dense (BI-RADS C-D) [23,27].

L'ecografia si affianca alla mammografia digitale ed alla DBT quale tecnica di primo livello, essenziale complemento diagnostico in grado di differenziare lesioni solide da lesioni a contenuto fluido. L'implementazione con color-Doppler consente inoltre una preliminare caratterizzazione dei fenomeni neo-angiogenetici della lesione e l'esplorazione del cavo ascellare rende possibile una prima stadiazione linfonodale loco-regionale [28]. Inoltre l'ecografia si affianca alle tecniche di imaging convenzionale come guida per procedure biotiche.

Appare quindi evidente come la diagnostica per immagini rivesta un ruolo fondamentale, non soltanto nella *detection* della lesione, ma soprattutto fornire una preliminare caratterizzazione, consentendo un rapido accesso alle terapie medico-chirurgiche.

Recentemente sono stati condotti studi volti ad elaborare, mediante software dedicati, degli algoritmi matematici che, utilizzando le caratteristiche morfo-strutturali proprie di una lesione, consentano di calcolare delle *features*, che rappresentano l'espressione delle caratteristiche intrinseche della lesione stessa. Viene pertanto definita "Radiomica" la conversione di immagini radiologiche, acquisite mediante esame TC, RM o PET, in dati che possono essere di supporto nelle decisioni clinico-terapeutiche [29-32]. Tale processo si effettua mediante contornamento e successiva estrazione, utilizzando software dedicati (IBEX, 3D-Slicer), di un'area o volume di interesse (l'intera lesione o parti di essa), acquisito con esame convenzionale. Su tale volume il software è capace di calcolare, mediante algoritmi matematici, numerose *features*, che riflettono caratteristiche

proprie della lesione stessa (densità, tessitura, forma, volume, entropia, etc.), ricavate attraverso l'analisi di un enorme volume di dati grezzi acquisiti e che sono sottesi ad ogni immagine radiologica, pertanto non esplorabili dall'occhio umano [29-35]. A differenza di una valutazione qualitativa effettuata routinariamente durante la refertazione convenzionale dell'esame, la radiomica consente una quantificazione di alcune grandezze (forma, volume, etc), non influenzata dall'operatore, affidabile e, conseguentemente, più riproducibile. Diversi studi hanno indagato la possibilità di utilizzare *features* radiomiche per la caratterizzazione delle lesioni mammarie; in particolare utilizzando immagini RM [36-43]. Tali studi sono rivolti ad individuare caratteristiche radiomiche che possano predire l'istotipo, la risposta terapeutica e quindi la prognosi delle diverse lesioni mammarie. La letteratura recente ha inoltre cercato di superare il limite rappresentato dall'enorme mole di dati che la radiomica riesce ad estrapolare, tentando di individuare e selezionare le *features* più significative, ottenendo così una “*signature* radiomica”. Sono state individuate diverse e numerose *signature*, che offrono il vantaggio di una maggiore praticità di utilizzo che le renderebbe disponibili anche nella pratica clinica quotidiana. In particolare, sono emersi dati incoraggianti circa l'utilizzo singolo o combinato di tre *features* radiomiche, sia di primo sia di secondo ordine (entropia, 90° percentile e *skewness*), applicabili anche nelle immagini ottenute su DBT, nella previsione di malignità di una lesione mammaria [40]. Tali dati sembrano incoraggiare l'implementazione di studi radiomici su più ampie casistiche, allo scopo di poter individuare una *signature* definitiva che possa affiancare l'imaging convenzionale nella pratica clinica quotidiana [36-44].

Scopo dello studio è l'individuazione su immagini di RM delle *features* che possano costituire una “signature radiomica” in grado di fornire informazioni circa la possibile malignità di una lesione mammaria, l'istotipo tumorale ed, eventualmente, il grading della lesione.

## 2. Materiali e Metodi

E' stato condotto uno studio di tipo retrospettivo della durata di 9 mesi. Sono state retrospettivamente incluse nello studio tutte le pazienti afferite consecutivamente presso la sezione di Senologia dell'UOC di Diagnostica per Immagini 2 dell'AOU di Sassari in un periodo di tempo compreso tra Gennaio 2018 e Settembre 2018, sottoposte ad esame RM con mezzo di contrasto (mdc) per lo studio di lesione mammaria riscontrata con mammografia digitale, DBT o ecografia.

Tutte le pazienti sono state sottoposte a prelievo bioptico per caratterizzazione istologica; in tutti i report anatomo-patologici è stato specificato l'eventuale grading della neoplasia secondo il metodo di Elston&Ellis [11].

L'indagine RM è stata effettuata utilizzando un apparecchio ad alto campo (1,5 Tesla), Philips Achieva. L'esame è stato effettuato sia prima sia dopo somministrazione di mezzo di contrasto. A tutte le pazienti è stato somministrato con iniettore automatico il mezzo di contrasto paramagnetico con chelati del Gadolinio alla dose di 0.1 mmol /kg di peso corporeo alla velocità di 2ml/s, seguito da 20 ml di soluzione salina.

Lo studio RM delle mammelle è stato condotto sul piano assiale secondo il seguente protocollo:

- sequenze T2-pesate STIR (spessore 3 mm)
- sequenze Diffusione (DWI) (spessore 3 mm)

- sequenze T1-pesate, una pre-contrasto e ripetute 5 volte dopo iniezione e.v. di mdc (spessore 1 mm)

Sono state contornate le lesioni sulle immagini RM acquisite nelle sequenze T1-pesate dopo somministrazione del mezzo di contrasto. E' stato utilizzato un software dedicato (3DSlicer) e sono stati in tale modo estrapolati dei volumi di interesse. Su tali volumi sono state calcolate attraverso il modulo "Radiomics" incluso nella versione estesa del software 3DSlicer le *features* radiomiche, sia di primo sia di secondo ordine. In accordo con la letteratura corrente, sono state selezionate tre tra le *features* più significative, sia di primo sia di secondo ordine (entropia, 90° percentile e *skewness*).

Sono state escluse le pazienti:

- di età < ai 18 anni
- in stato di gravidanza o in allattamento,
- che presentavano controindicazioni assolute all'esecuzione di indagine RM (portatrici di presidi medico-chirurgici non compatibili e/o corpi estranei metallici ritenuti in organi "vitali");
- che presentavano controindicazioni assolute alla somministrazione di mezzo di contrasto (mdc) paramagnetico (anamnesi positiva per pregresse gravi reazioni allergiche, compromissione della funzionalità renale con ridotta filtrazione glomerulare).

Le informazioni riguardanti le pazienti incluse nello studio, comprendenti le variabili demografiche, cliniche ed epidemiologiche, sono state ricavate dalle cartelle cliniche delle Paola Crivelli. *Aspetti radiomici del tumore mammario: studio di associazione tra signature radiomica ed istotipo.* Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Università degli Studi di Sassari.

stesse. Le variabili quantitative sono state riassunte utilizzando medie e deviazione standard (DS) o mediane e range interquartile (IQR), in caso di distribuzione parametrica o non parametrica rispettivamente, mentre le variabili qualitative sono state descritte utilizzando frequenze assolute e percentuali. Le differenze tra le variabili clinico-istologiche e radiomiche sono state analizzate mediante test t di Student o di Mann-Whitney in funzione della distribuzione parametrica delle variabili. Un p-value  $<0.05$  è stato considerato per identificare la significatività statistica nei test a due code. L'analisi statistica dei dati è stata condotta utilizzando il software statistico Stata 14.0 (StataCorp, College Station, TX, USA).

### 3. Risultati

Sono state retrospettivamente arruolate 51 pazienti di sesso femminile. L'età media (DS) al momento dell'arruolamento era 55 (+/-11) anni. La lesione sottoposta a successiva tipizzazione istologica era localizzata nella mammella sinistra in 26 (51%) pazienti. In 6 (12%) pazienti la neoplasia era localizzata in sede retro-areolare, in 7 (13%) nel quadrante supero-esterno, in 3 (6%) nel quadrante supero-interno, in 5 (10%) nel quadrante infero-esterno, in 5 (10%) nel quadrante infero-interno; in 7 (13%) tra i quadranti superiori, in 1 (2%) tra i quadranti inferiori, in 7 (14%) tra i quadranti esterni, ed in 10 (20%) tra i quadranti interni (Fig. 1). L'esame istologico evidenziava un carcinoma duttale in situ in 7 (14%) pazienti, un carcinoma duttale infiltrante in 36 (70%), un carcinoma lobulare infiltrante in 4 (8%), ed una lesione papillare di tipo benigno in 4 (8%) (Fig. 2). Tra le pazienti con carcinoma duttale infiltrante, 3 (8%) mostravano grading 1, 24 (67%) grading 2 e 9 (25%) grading 3 (Fig. 3). Le pazienti con carcinoma lobulare infiltrante mostravano grading 1 in 1 caso (25%), grading 3 in 3 (75%) (Fig. 4).

Lo studio RM di ogni singola paziente è stato quindi utilizzato per estrapolare le *features* radiomiche proprie di ciascuna lesione. Sono state utilizzate le sequenze T1-pesate dopo somministrazione del mezzo di contrasto paramagnetico. Sono state contornate tutte le lesioni mammarie, e successivamente estrapolate 15 *features* radiomiche (volume, sfericità, rapporto superficie/volume, disproporzione sferica, area di superficie esterna, flatness, *skewness*, curtosi, mediana, deviazione standard, entropia, 90°percentile, 10°percentile,

energia, dissimilarity). In accordo con la letteratura corrente, sono state analizzate tre tra le *features* radiomiche più significative: entropia (espressione della disomogeneità dei valori di grigio della texture lesionale), 90° percentile (espressione della distribuzione dei valori di grigio della texture lesionale) e skewness (espressione dell'asimmetria della distribuzione dei valori di grigio della texture lesionale). In particolare, sia l'entropia sia la *skewness* ben descrivono la distribuzione dei livelli di grigio nelle immagini RM delle lesioni esaminate. In tale modo si è cercato di individuare una possibile “*signature* radiomica” in grado di predire la malignità di una lesione mammaria, il suo istotipo ed, eventualmente, il grading.

Non esistono differenze statisticamente significative tra i valori medi di entropia della lesione mammaria tra le pazienti con lesione benigna e le pazienti con lesione maligna (entropia media [DS] 2.7 [0.73] vs 2.7 [0.4] nei papillomi e nelle lesioni maligne, rispettivamente;  $p=0.75$ ). Non esistono differenze statisticamente significative tra i valori medi di 90° percentile della lesione mammaria tra le pazienti con lesione benigna e le pazienti con lesione maligna (valore medio del 90° percentile [DS] 233.7 [70.4] vs 241.1 [35.0] nei papillomi e nelle lesioni maligne, rispettivamente;  $p=0.71$ ). Esiste una differenza statisticamente significativa tra i valori medi di *skewness* della lesione mammaria tra le pazienti con lesione benigna e le pazienti con lesione maligna (*skewness* media [DS] -0.1 [0.2] vs -0.6 [0.4] nei papillomi e nelle lesioni maligne, rispettivamente;  $p=0.01$ ) (Tabella 2).

Non esistono differenze statisticamente significative tra i valori medi di entropia di

carcinoma mammario tra l'istotipo lobulare e duttale (entropia media [DS] 2.9 [0.4] vs 2.7 [0.4] nei carcinomi lobulari e duttali, rispettivamente;  $p=0.22$ ). Non esistono differenze statisticamente significative tra i valori medi di 90° percentile di carcinoma mammario tra l'istotipo lobulare e duttale (valore medio del 90° percentile [DS] 227.4 [34.3] vs 244.5 [36.9] nei carcinomi lobulari e duttali, rispettivamente;  $p=0.38$ ). Esiste una differenza statisticamente significativa tra i valori medi di *skewness* di carcinoma mammario tra l'istotipo lobulare e duttale (*skewness* media [DS] -0.1 [0.2] vs -0.7 [0.4] nei carcinomi lobulari e duttali, rispettivamente;  $p=0.01$ ) (Tabella 3).

Non esistono differenze statisticamente significative tra i valori medi di entropia dei carcinomi duttali tra la forma in situ ed infiltrante (entropia media [DS] 2.7 [0.3] vs 2.7 [0.4] nei carcinomi in situ ed infiltrante, rispettivamente;  $p=0.99$ ). Non esistono differenze statisticamente significative tra i valori medi di 90° percentile dei carcinomi duttali tra la forma in situ ed infiltrante (valore medio del 90° percentile [DS] 231.3 [23.2] vs 244.5 [36.9] nei carcinomi in situ ed infiltrante, rispettivamente;  $p=0.37$ ). Non esistono differenze statisticamente significative tra i valori medi di *skewness* dei carcinomi duttali tra la forma in situ ed infiltrante (*skewness* media [DS] -0.6 [0.4] vs -0.7 [0.4] nei carcinomi in situ ed infiltrante, rispettivamente;  $p=0.01$ ) (Tabella 4).

Per quanto riguarda il grading dei carcinomi duttali infiltranti, non esistono differenze statisticamente significative tra i tumori con grado 1, 2 o 3 secondo Elston&Ellis tra i valori medi di entropia (entropia media [DS] 2.9 [0.4] vs 2.7 [0.4] vs 2.7 [0.5] nei carcinomi con grading 1, 2 e 3, rispettivamente;  $p=0.96$ ), tra i valori medi di 90°

percentile (valore medio del 90° percentile [DS] 213.7 [17.6] vs 249.3 [35.2] vs 241.8 [43.7] nei carcinomi con grading 1, 2 e 3, rispettivamente;  $p=0.40$ ), e tra i valori medi di *skewness* (*skewness* media [DS] -0.3 [0.4] vs -0.7 [0.4] vs -0.8 [0.4] nei carcinomi con grading 1, 2 e 3, rispettivamente;  $p=0.94$ ) (Tabella 5).

Per quanto riguarda il grading dei carcinomi lobulari infiltranti, non esistono differenze statisticamente significative tra le neoplasie con grado 1 e 2 secondo Elston&Ellis tra i valori medi di entropia (entropia media 3.3 vs 2.9 nei carcinomi con grading 1 e 2, rispettivamente), tra i valori medi di 90° percentile (valore medio del 90° percentile 243 vs 221.1 nei carcinomi con grading 1 e 3, rispettivamente), e tra i valori medi di *skewness* (*skewness* media -0.3 vs -0.0 nei carcinomi con grading 1 e 2, rispettivamente) (Tabella 6).

#### 4. Discussione

I risultati dello studio radiomico condotto in pazienti con lesione mammaria individuata con imaging convenzionale, studiata mediante esame RM e caratterizzata successivamente dal punto di vista anatomo-patologico, hanno confermato le potenzialità della radiomica nella fase diagnostica, prognostica, e terapeutica. La radiomica è uno strumento di relativa recente introduzione e, potenzialmente, dotato di illimitate applicazioni non soltanto nella ricerca, ma soprattutto nella pratica clinica oncologica e nello studio del tumore mammario in particolare [44]. Lo studio radiomico, indagando le caratteristiche texturali dell'intera neoplasia, potrebbe infatti consentire in modo non invasivo, una valutazione completa, accurata ed esaustiva dell'intero volume tumorale, non possibile con prelievi biotipici che analizzano soltanto “una parte” della neoplasia. Tale approccio, potenzialmente possibile su tutte le immagini radiologiche, potrebbe rivestire un ruolo di primaria importanza nel definire gli elementi più utili per la pianificazione della terapia più efficace già al momento della diagnosi radiologica, consentendo alle pazienti un più rapido accesso alle terapie. In letteratura alcuni studi tentano inoltre di correlare le *features* radiomiche non soltanto con la previsione di malignità o di istotipo, ma anche con la prognosi e la risposta alla terapia neo-adiuvante, con risultati incoraggianti seppur preliminari.

Per quanto riguarda la nostra casistica, pur non riscontrando per tutte le *features* prese in considerazione differenze statisticamente significative che permettano di definire una *signature* radiomica di previsione di malignità, di istotipo e di grading, sono emersi alcuni dati rilevanti. In particolare, sono emerse differenze statisticamente significative tra i

Paola Crivelli. *Aspetti radiomici del tumore mammario: studio di associazione tra signature radiomica ed istotipo*. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Università degli Studi di Sassari.

valori medi di *skewness* tra le forme benigne e le maligne, e tra i carcinomi duttali e lobulari. Questo dato riveste una certa importanza, in quanto la *skewness* (che rappresenta il grado di asimmetria della distribuzione dei valori di grigio nel contesto della texture lesionale), si sarebbe dimostrata in grado di poter predire la malignità di una lesione mammaria ed il suo istotipo, duttale piuttosto che lobulare. Il valore medio di entropia, invece, non sembra variare né in relazione alla malignità lesionale, né all'istotipo, né al grading, e tale dato potrebbe essere espressione di una disomogeneità lesionale intrinseca texturale sostanzialmente indistinguibile tra le varie lesioni. Anche se il valore medio del 90° percentile non mostra differenze statisticamente rilevanti tra le varie lesioni, appare lievemente superiore nelle forme maligne rispetto alla benigne, nei carcinomi duttali rispetto ai lobulari e nelle lesioni duttali infiltranti rispetto a quelle in situ. Per quanto riguarda il grading, la scarsa numerosità del campione in esame non consente di definire chiare associazioni tra le *features* e le caratteristiche tumorali.

I dati emersi dallo studio, anche se alcuni non significativi dal punto di vista statistico, verosimilmente a causa dell'esiguità del campione in esame, sembrerebbero porre le basi per l'individuazione di *features* radiomiche in grado di costituire una *signature* radiomica semplice, rapida e di facile utilizzo che potrebbe fornire un prezioso ausilio diagnostico nella pratica clinica quotidiana.

Il presente studio mostra diverse limitazioni:

1. la natura retrospettiva dello studio ed il mancato aggiustamento per variabili confondenti;

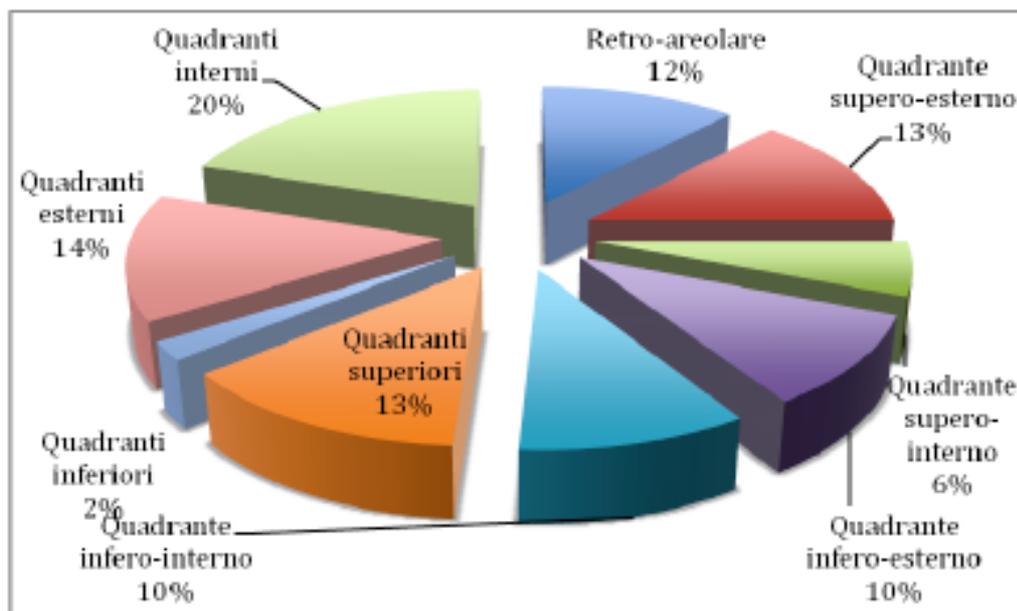
2. la scarsa potenza campionaria, legata al basso numero di pazienti arruolati che potrebbe, verosimilmente, non aver fatto emergere alcune differenze statisticamente significative;

In conclusione, la definizione di una signature radiomica sembrerebbe poter offrire un valido supporto nella pratica clinica quotidiana, consentendo, in un'epoca di medicina di precisione, diagnosi sempre più rapide ed accurate e ponendo il radiologo al centro di un processo che ha come finalità l'individuazione del miglior percorso diagnostico-clinico-assistenziale della paziente affetta da tumore mammario, migliorandone l'outcome.

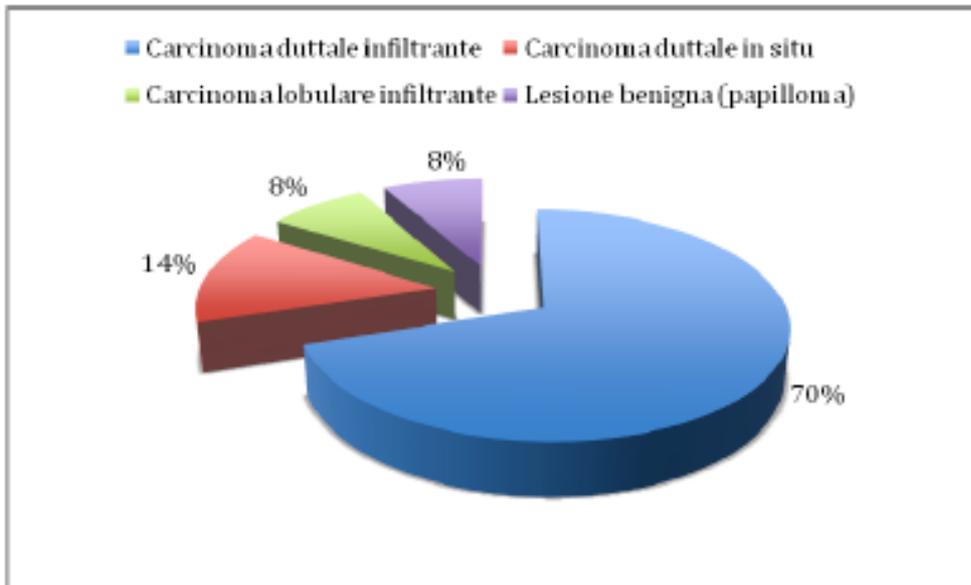
## 5. Iconografia: figure, grafici e tabelle

<i>Maschi (%)</i>	<i>Femmine (%)</i>	<i>Tutta la popolazione</i>
Polmone (26%)	<b>Mammella (17%)</b>	Polmone (19%)
Colon-retto (10%)	Colon-retto (12%)	Colon-retto (11%)
Prostata (8%)	Polmone (11%)	Mammella (7%)
Fegato (7%)	Pancreas (7%)	Stomaco (6%)
Stomaco (6%)	Stomaco (6%)	Pancreas (6%)

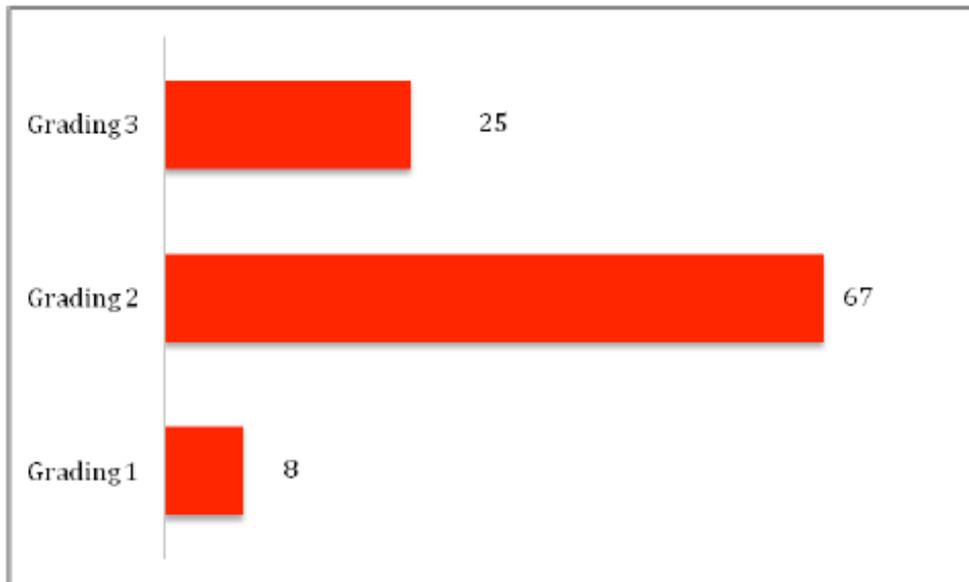
**Tabella 1.** Cause di morte oncologica più frequenti e proporzione sul totale dei decessi oncologici distribuiti per sesso (Pool AIRTUM 2008-2012): il carcinoma mammario rappresenta la prima causa di morte oncologica nella popolazione femminile.



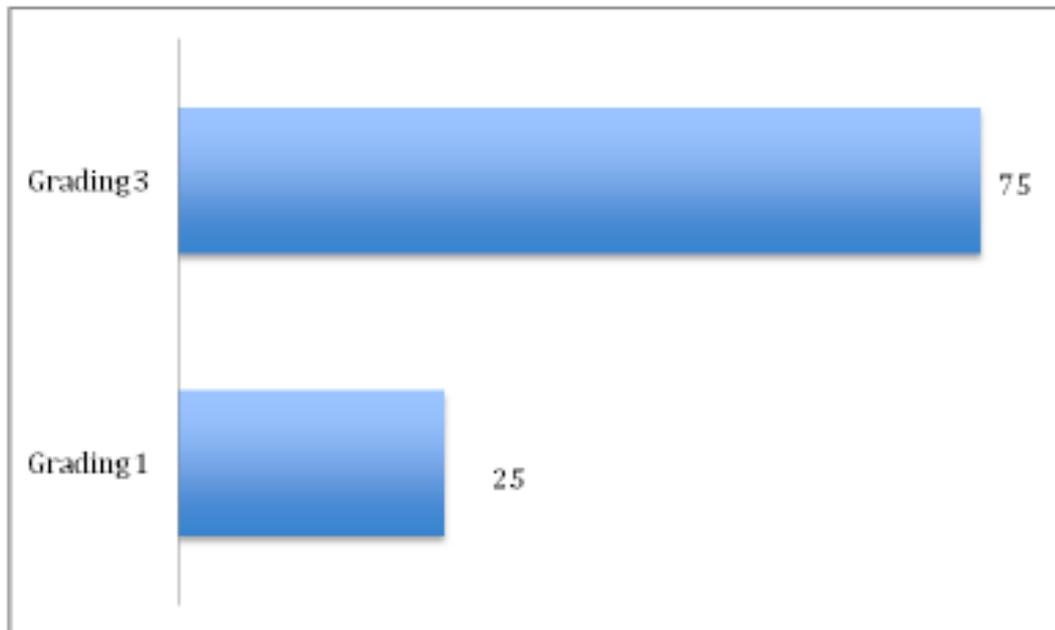
**Fig.1.** Distribuzione di frequenza delle localizzazioni lesionali nel contesto del tessuto mammario.



**Fig.2.** Distribuzione di frequenza degli istotipi tumorali.



**Fig.3.** Distribuzione di frequenza del grading istologico dei carcinomi duttali infiltranti.



**Fig.4.** Distribuzione di frequenza del grading istologico dei carcinomi lobulari infiltranti.

	<b>Lesione benigna</b>	<b>Lesione maligna</b>	<b>p-value</b>
<i>Entropia media (DS)</i>	2.7 (0.73)	2.7 (0.4)	0.75
<i>90° percentile medio (DS)</i>	233.7 (70.4)	241.1 (35.0)	0.71
<i>Skewness media (DS)</i>	-0.1 (0.2)	-0.6 (0.4)	0.01

**Tabella 2.** Features delle lesioni mammarie in relazione alla malignità.

	<b>Carcinoma lobulare</b>	<b>Carcinoma duttale</b>	<b>p-value</b>
<i>Entropia media (DS)</i>	2.9 (0.4)	2.7 (0.4)	0.22
<i>90° percentile medio (DS)</i>	227.4 (34.3)	244.5 (36.9)	0.38
<i>Skewness media (DS)</i>	-0.1 (0.2)	-0.7 (0.4)	0.01

**Tabella 3.** Features delle lesioni mammarie in relazione all'istotipo.

	<b>Carcinoma duttale in situ</b>	<b>Carcinoma duttale infiltrante</b>	<b>p-value</b>
<i>Entropia media (DS)</i>	2.7 (0.3)	2.7 (0.4)	0.99
<i>90° percentile medio (DS)</i>	231.3 (23.2)	244.5 (36.9)	037
<i>Skewness media (DS)</i>	-0.6 (0.4)	-0.7 (0.4)	0.47

**Tabella 4.** Features delle lesioni mammarie in relazione alla forma in situ o infiltrante.

	Grading Carcinoma duttale			
	1	2	3	p-value
<i>Entropia media (DS)</i>	2.9 (0.4)	2.7 (0.4)	2.7 (0.5)	0.96
<i>90° percentile medio (DS)</i>	213.7 (17.6)	249.3 (35.2)	241.8 (43.7)	0.40
<i>Skewness media (DS)</i>	-0.3 (0.4)	-0.7 (0.4)	-0.8 (0.4)	0.94

**Tabella 5.** Features dei carcinomi duttali infiltranti in relazione al grading.

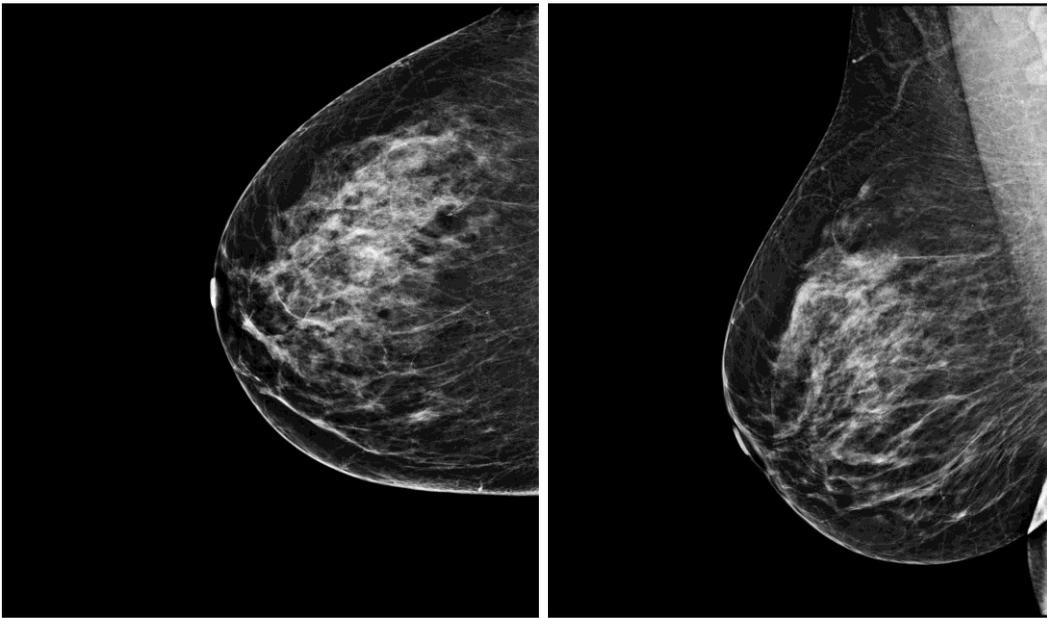
	Grading Carcinoma lobulare			
	1	2	3	p-value
<i>Entropia media (DS)</i>	3.3 (-)	2.9 (0.4)	-	-
<i>90° percentile medio (DS)</i>	243 (-)	222.1 (40.1)	-	-
<i>Skewness media (DS)</i>	-0.3 (-)	-0.0 (0.1)	-	-

**Tabella 6.** Features dei carcinomi lobulari infiltranti in relazione al grading.

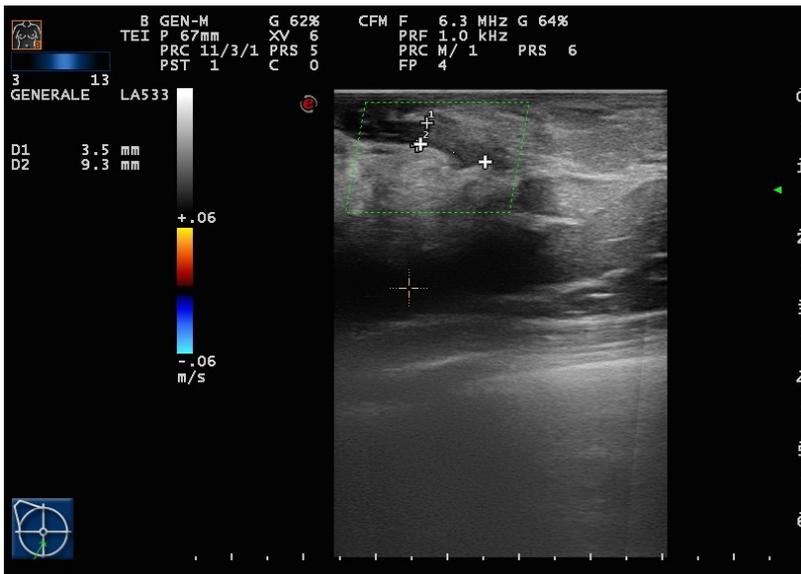
## 6. Appendice: casi clinici.

## Caso 1.

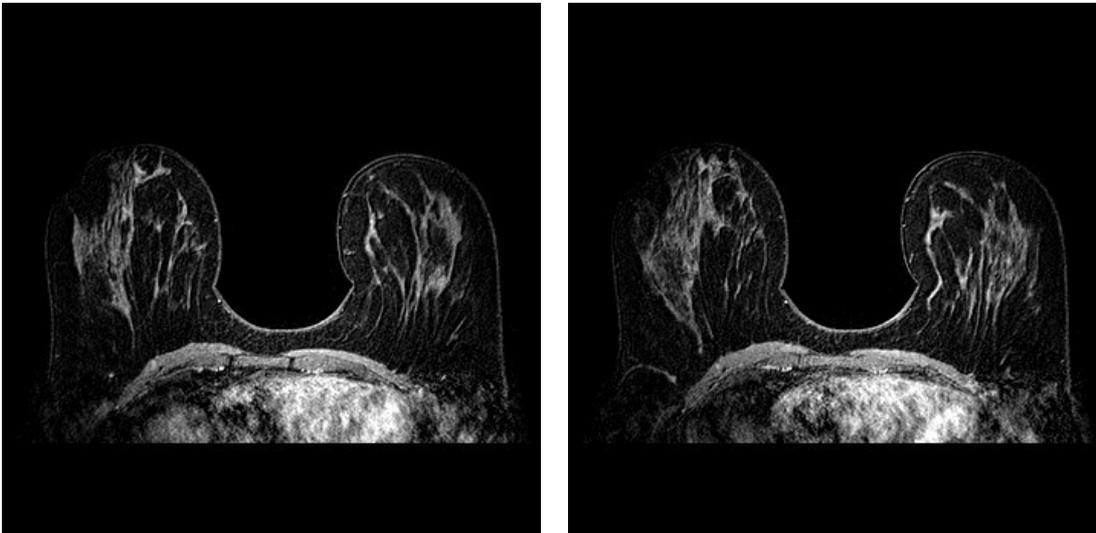
Paziente di 52 anni, che si presentava per secrezione ematica spontanea dal capezzolo destro. L'esame clinico non evidenziava masse palpabili.



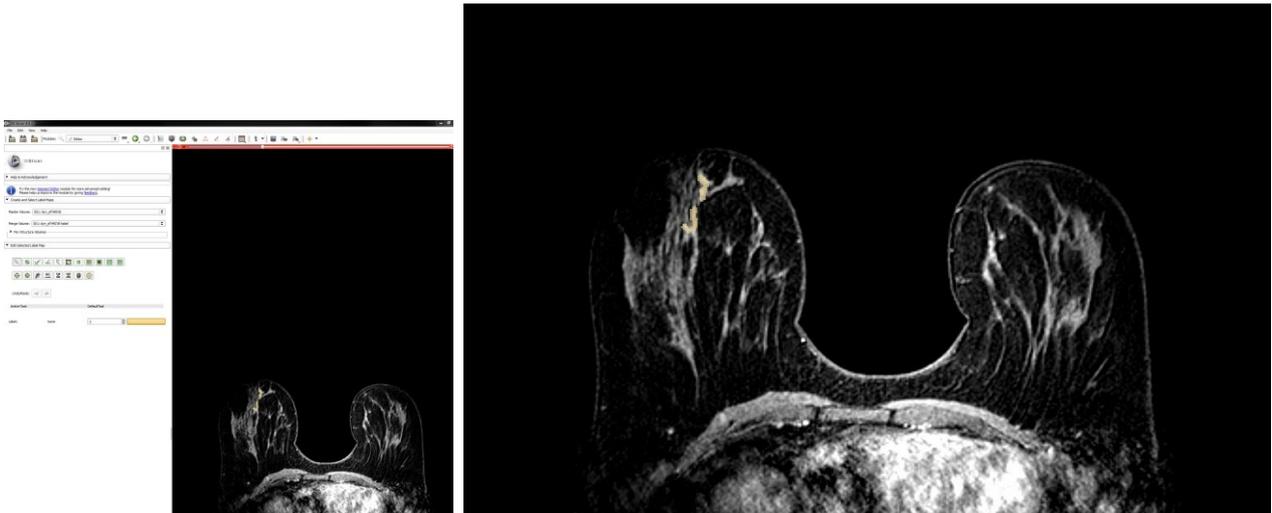
**Fig.1.** L'esame mammografico della mammella destra, eseguito nelle proiezioni assiale ed obliqua, non evidenziava dati patologici.



**Fig.2.** L'esame ecografico mostrava un dotto (diametro circa 3.5 mm) con contenuto ipoecogeno esteso per 9 mm.



**Fig. 3.** L'esame RM evidenziava a destra, in sede retro-areolare, un enhancement tubulare esteso per circa 8 mm (sequenze T1-W dopo mdc).

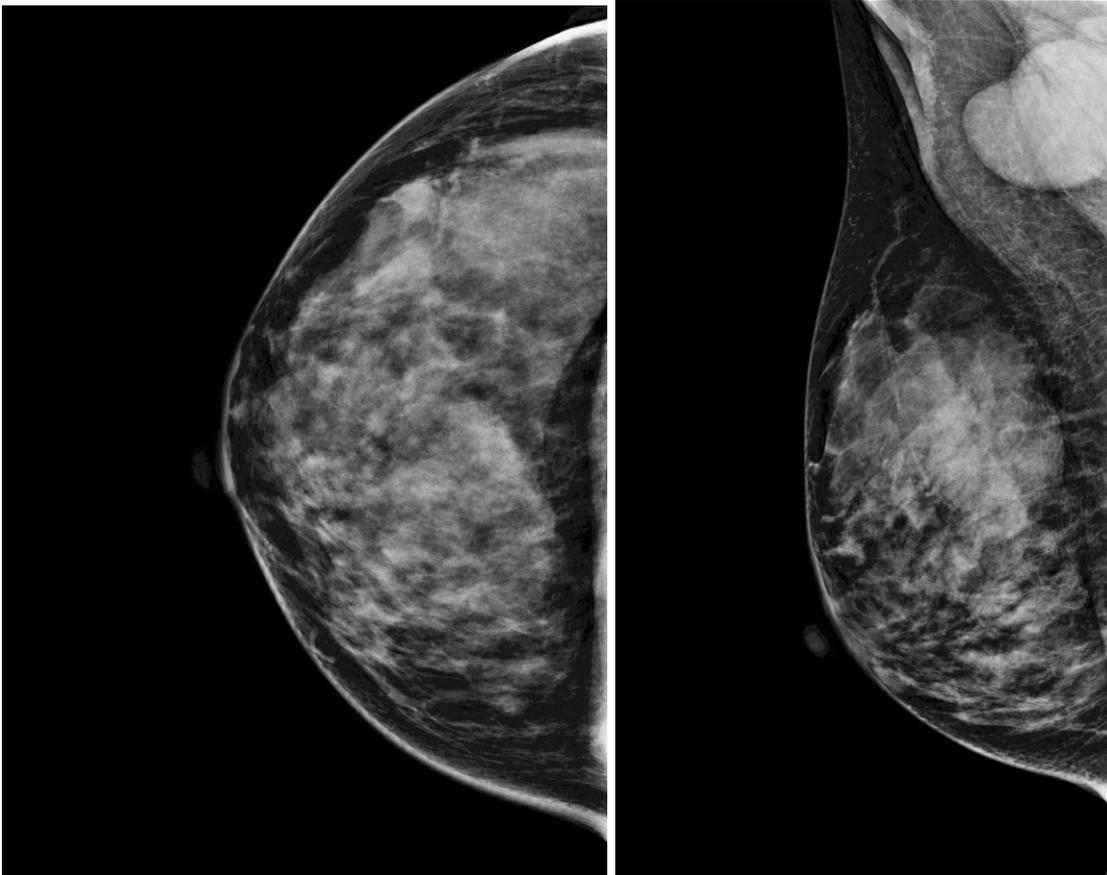


**Fig.4.** Contornamento su sequenze T1-W dopo mdc della lesione retro-areolare. E' stato utilizzato il software 3DSlicer.

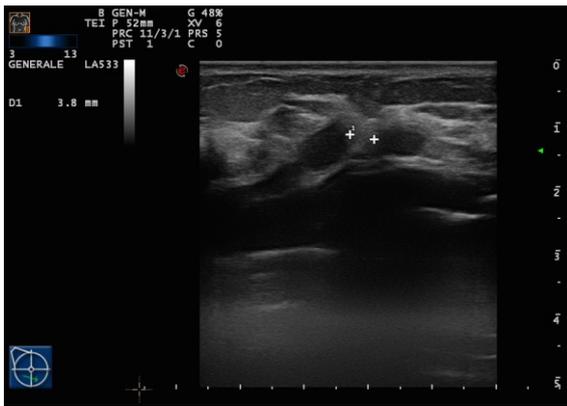
All'esame istologico eseguito successivamente tale lesione risultava essere una formazione benigna (papilloma intra-duttale).

## Caso 2.

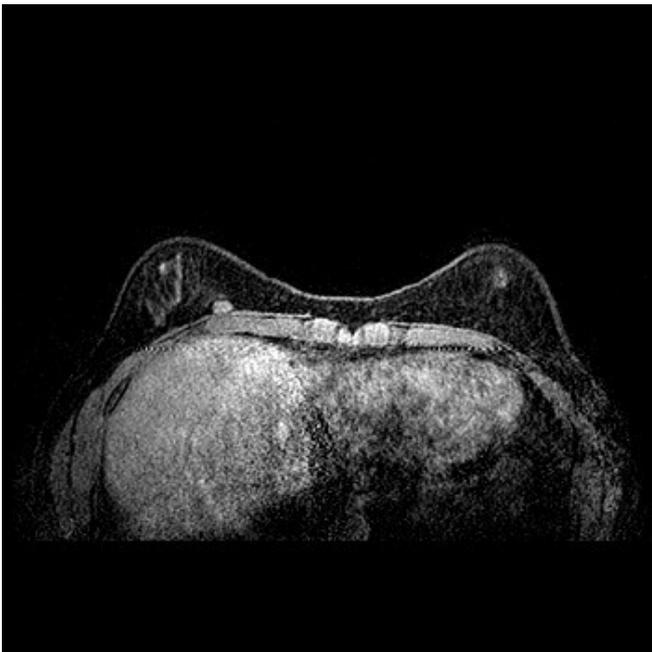
Paziente di 39 anni, che si presentava per tumefazioni linfonodali nell'ascella destra. All'esame clinico si evidenziava una massa palpabile in corrispondenza del cavo ascellare destro, non lesioni palpabili nella mammella omolaterale.



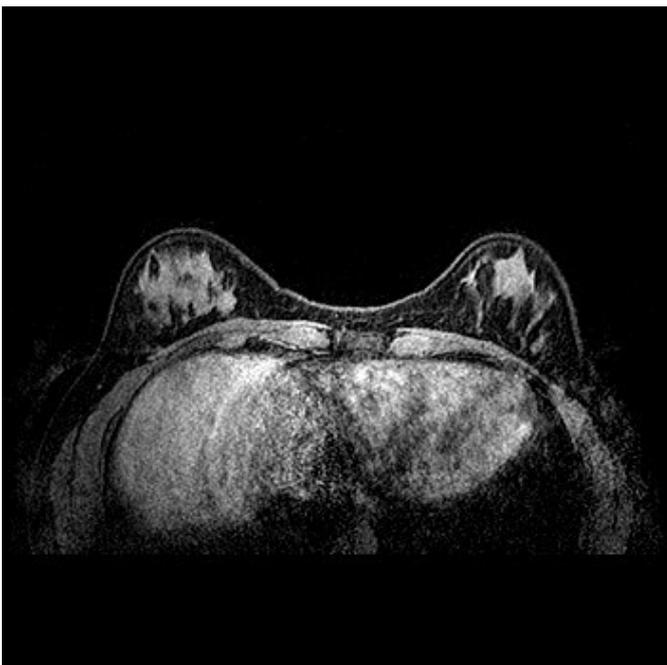
**Fig.1.** L'esame mammografico della mammella destra, eseguito nelle proiezioni assiale ( $0^\circ$ ) e medio-laterale obliqua ( $45^\circ$ ), evidenziava grossolane formazioni linfonodali nel cavo ascellare ed una struttura mammaria densa (BI-RADS C).

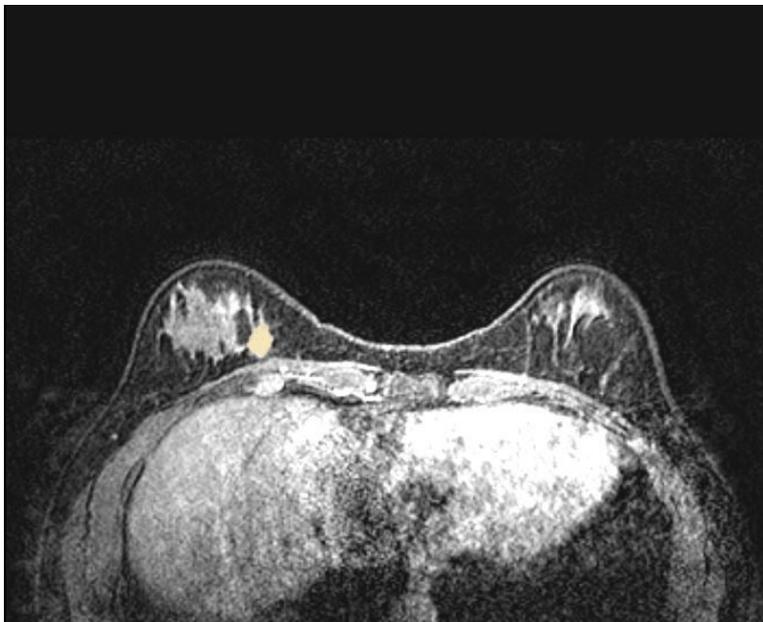
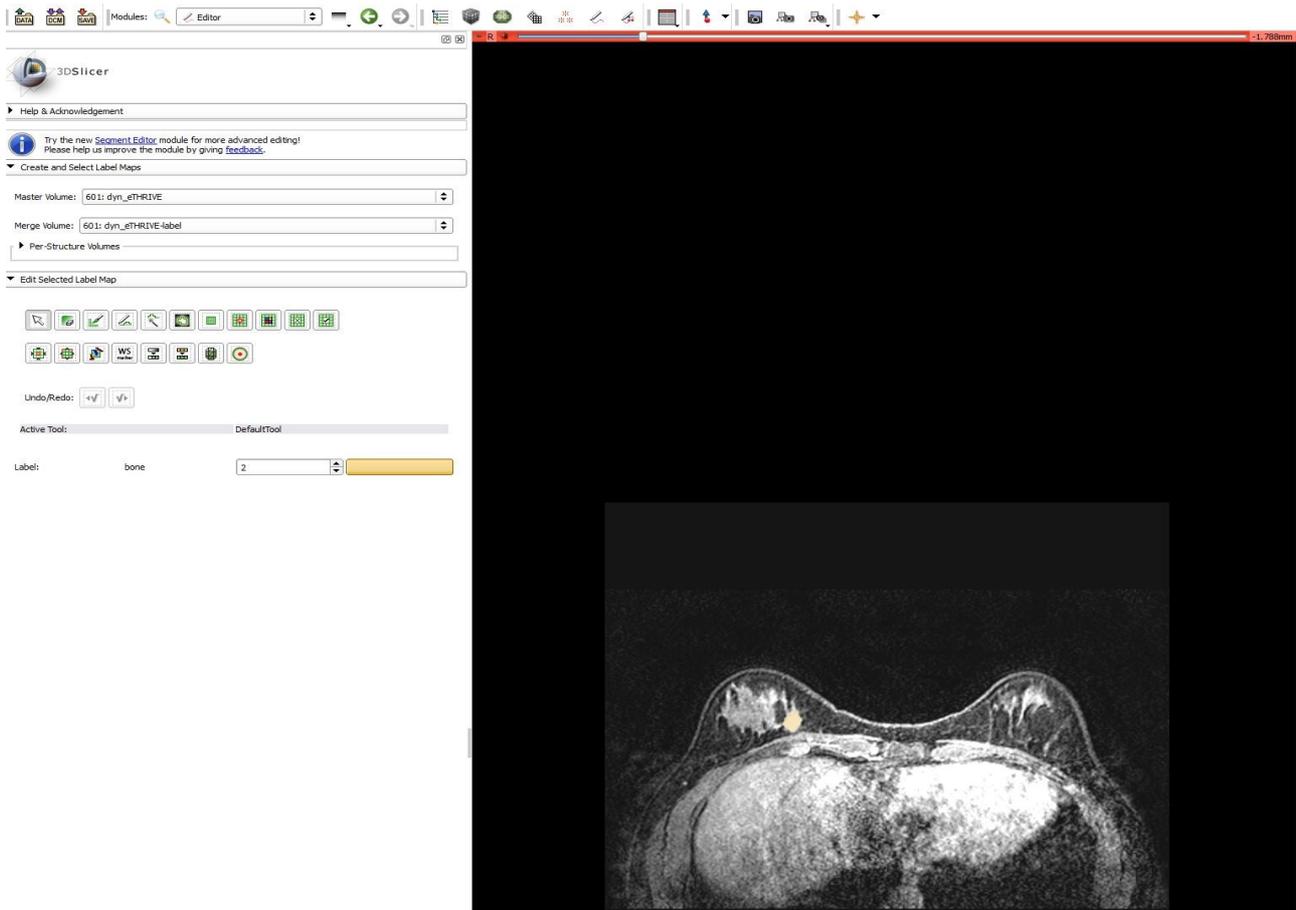


**Fig.2.** L'esame ecografico documentava nel quadrante infero-interno due lesioni nodulari a contorni regolari, ipoecogene, adiacenti alla parete toracica.



**Fig.3.** Lo studio RM evidenziava a destra due neoformazioni nodulari contigue, nel quadrante infero-interno in sede profonda adiacenti alla parete toracica (sequenze T1-W dopo mdc).





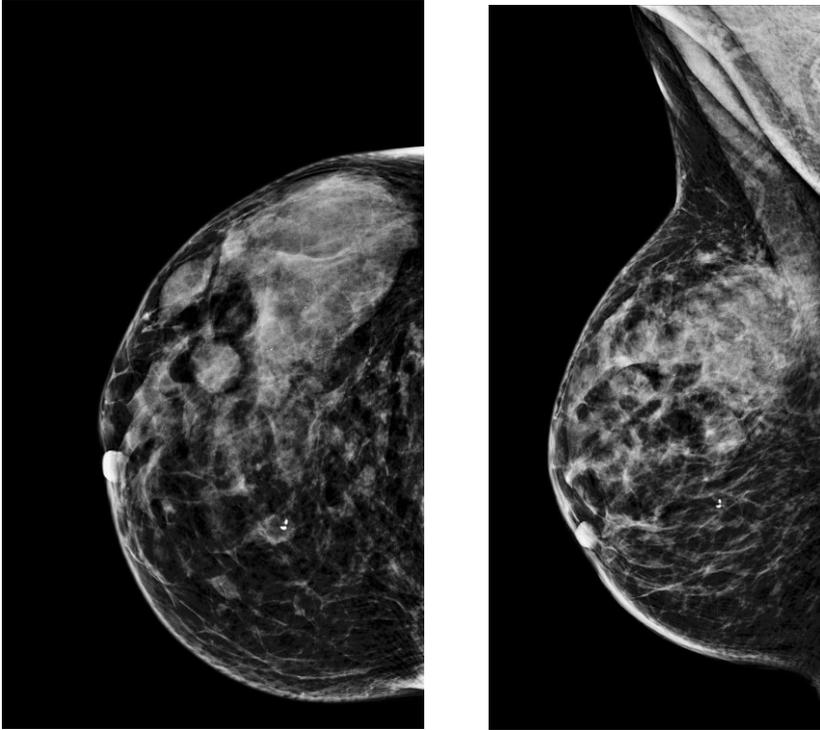
**Fig.4.** Contornamento delle lesioni (su sequenze T1-W dopo mdc) mediante software 3DSlicer per successiva estrapolazione delle *features* radiomiche.

All'esame istologico veniva diagnosticato un carcinoma duttale infiltrante di grado 3 secondo Elston&Ellis (triplo negativo).

Paola Crivelli. *Aspetti radiomici del tumore mammario: studio di associazione tra signature radiomica ed istotipo.* Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Università degli Studi di Sassari.

### Caso 3.

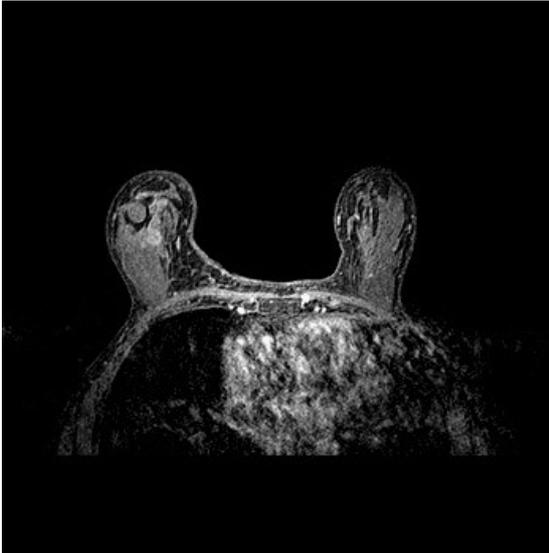
Paziente di 58 anni asintomatica, si presentava per controllo di routine.



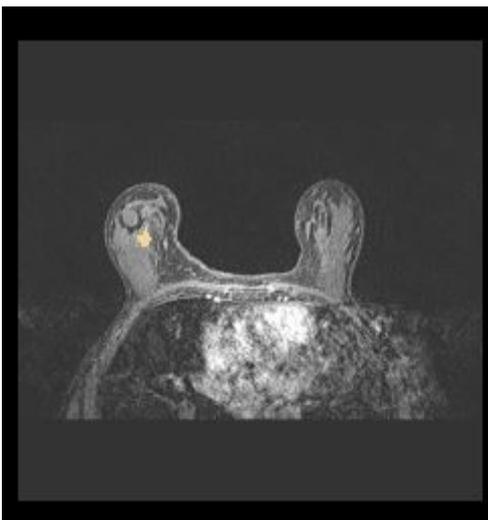
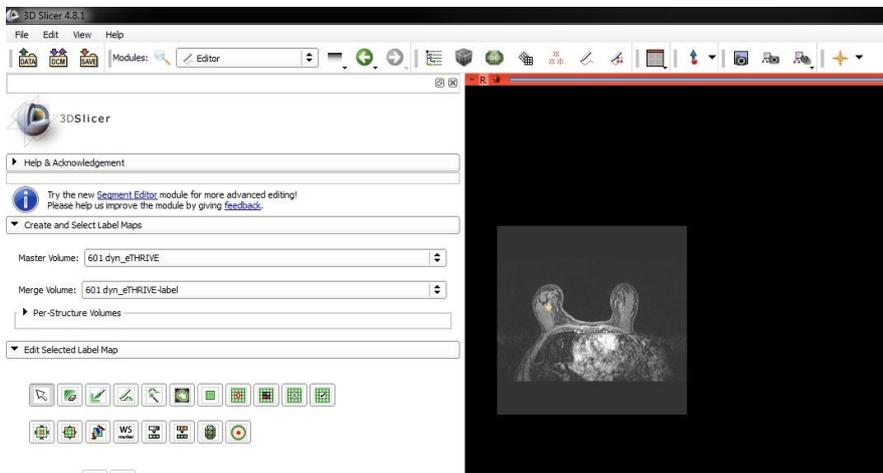
**Fig.1.** La mammografia destra, eseguita nelle proiezioni assiale e medio-laterale obliqua, evidenziava in corrispondenza del quadrante supero-esterno, una distorsione della struttura mammaria.



**Fig.2.** All'esame ecografico si evidenziava una lesione ipoecogena, (7 mm) disomogenea, a margini irregolari e limiti sfumati, con attenuazione del fascio ultrasonoro.



**Fig.3.** Lo studio RM evidenziava a destra, tra i quadranti superiori, una lesione “tipo massa” a contorni irregolari e limiti sfumati, con enhancement periferico (sequenze T1-W dopo mdc).

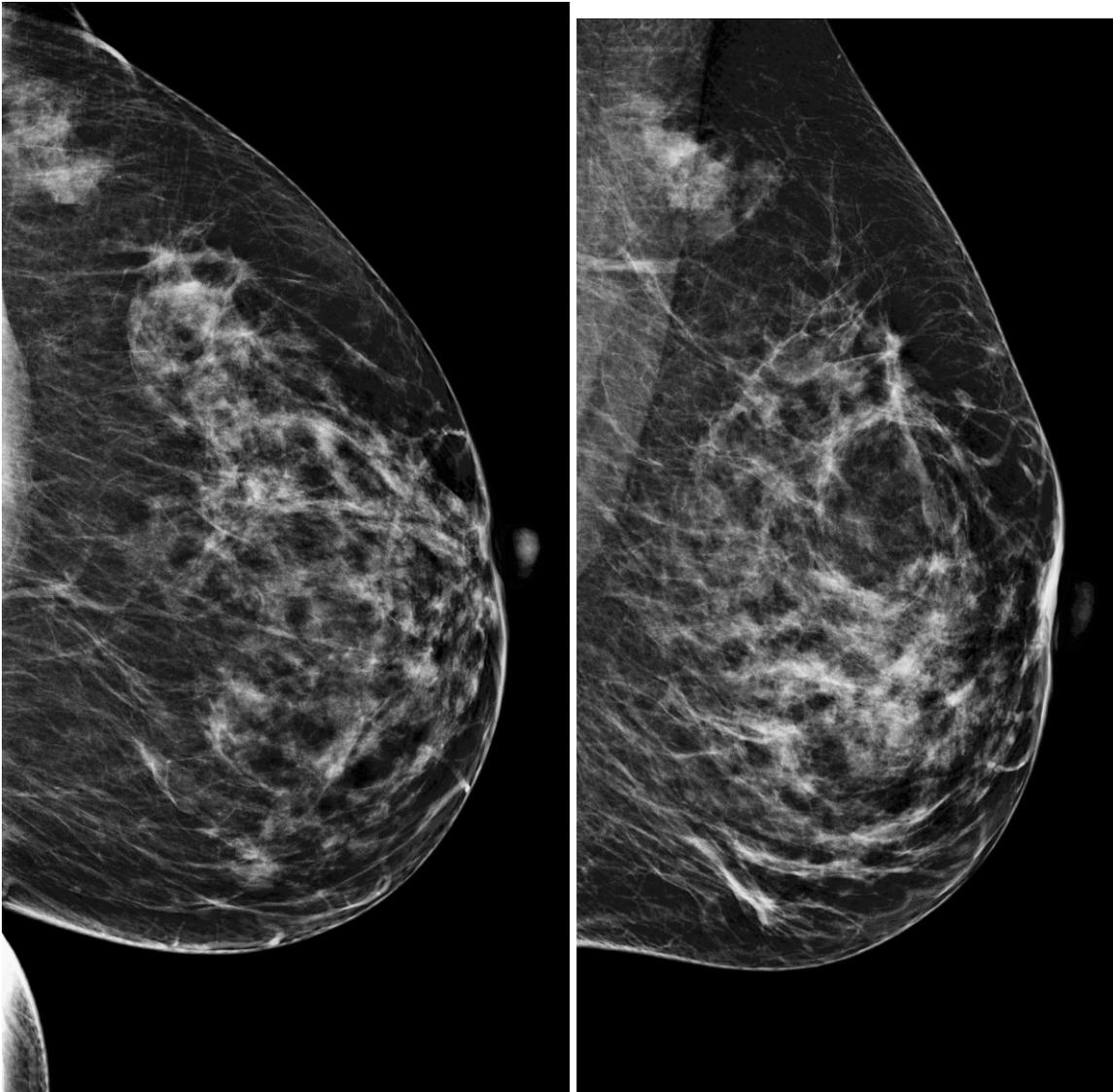


**Fig.4.** Contornamento ed estrapolazione delle aree di interesse lesionali mediante software 3DSlicer, su immagini RM (sequenze T1-W dopo mdc).

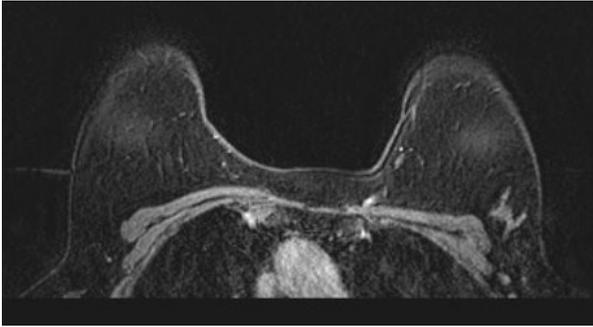
La successiva caratterizzazione istologica evidenziava un carcinoma duttale in situ.

## Caso 4

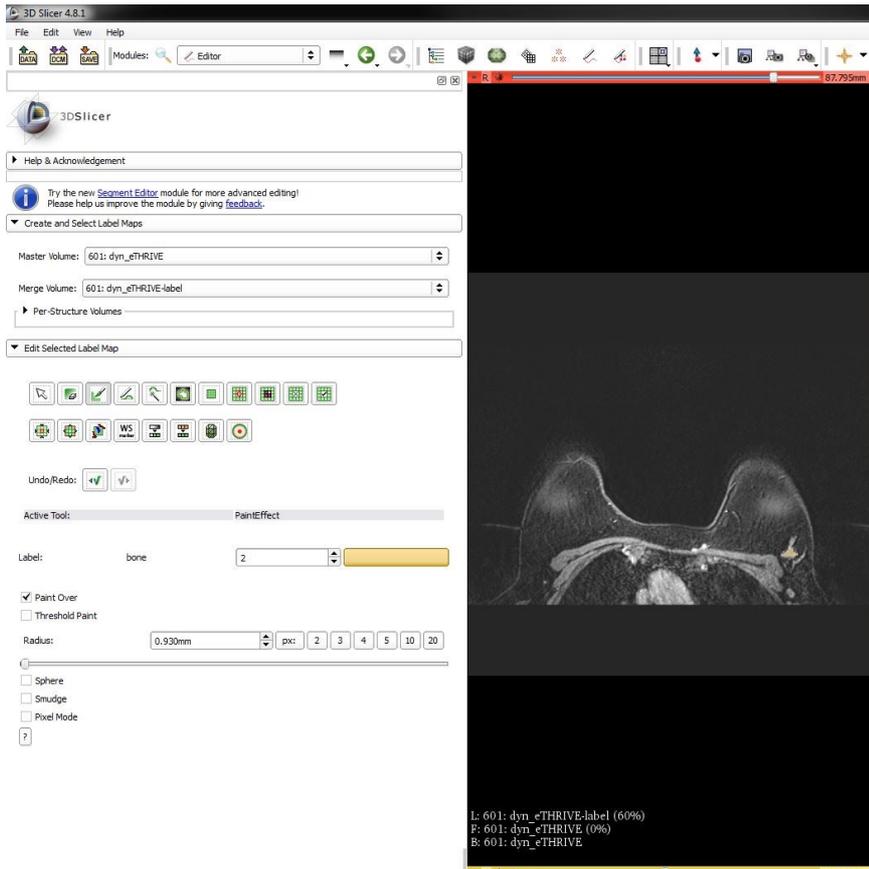
Paziente di 52 anni, si presentava per controllo periodico di routine.



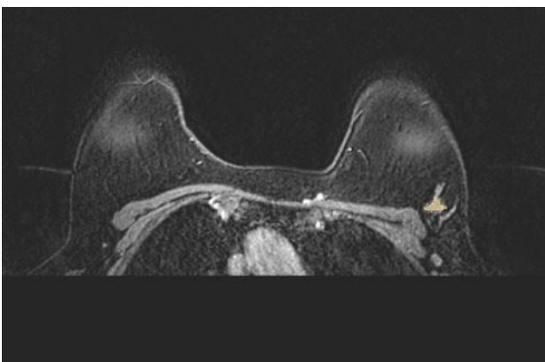
**Fig.1.** La mammografia evidenziava a sinistra un'area di radiopacità disomogenea a contorni irregolari, che si estendeva nel quadrante supero-esterno. L'esame ecografico non mostrava dati patologici.



**Fig.2.** L'esame RM confermava la presenza, a sinistra, di una lesione a morfologia dendritica nel quadrante supero-esterno (sequenze T1-W dopo mdc).



**Fig.3.** Contornamento su immagini RM (sequenze T1-W dopo mdc) della lesione mediante software 3DSlicer.



L'esame istologico evidenziava un carcinoma lobulare infiltrante di grado 3.

Paola Crivelli. *Aspetti radiomici del tumore mammario: studio di associazione tra signature radiomica ed istotipo.* Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Università degli Studi di Sassari.

## 7. Bibliografia

1. Pool Airtum 2008-2012.
2. Siegel R, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67:7–30.
3. Wadhwa A, Sullivan JR, Gonyo MB. Missed Breast Cancer: What Can We Learn? *Curr Probl Diagn Radiol*. 2016 Mar 9.
4. Shah CJ, Sullivan JR, Gonyo MB, Wadhwa A, DuBois MS. Practice policy and quality initiatives: using lean principles to improve screening mammography workflow. *Radiographics*. 2013 Sep-Oct;33(5):1505-17.
5. Freer PE. Mammographic breast density: impact on breast cancer risk and implications for screening. *Radiographics*. 2015 Mar-Apr;35(2):302-15.
6. Giordano L, Giorgi D. I programmi di screening in Italia. Come cambia l'epidemiologia del tumore della mammella in Italia. I risultati del progetto IMPATTO dei programmi di screening mammografico. Pacini Editore, 2011.
7. Giordano L, Castagno R, Giorgi D, Piccinelli C, Ventura L, Segnan N, Zappa M. Breast cancer screening in Italy: evaluating key performance indicators for time trends and activity volumes. *Epidemiol Prev*. 2015 May-Jun;39(3 Suppl 1):30-9.
8. Goodwin PJ, Ambrosone CB, Hong CC. Modifiable lifestyle factors and breast cancer outcomes: current controversies and research recommendations. *Adv Exp Med Biol*. 2015;862:177– 92.

Paola Crivelli. *Aspetti radiomici del tumore mammario: studio di associazione tra signature radiomica ed isotipo*. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Università degli Studi di Sassari.

9. Saarenmaa I, Salminen T, Geiger U, Heikkinen P, Hyvärinen S, Isola J, Kataja V, Kokko ML, Kokko R, Kumpulainen E, Kärkkäinen A, Pakkanen J, Peltonen P, Piironen A, Salo A, Talviala ML, Haka M. The effect of age and density of the breast on the sensitivity of breast cancer diagnostic by mammography and ultrasonography. *Breast Cancer Res Treat.* 2001 May;67(2):117-23.
10. Lakhani S, Ellis I, Schnitt S, et al. 4th. Lyon: IARC Press; 2012. WHO Classification of Tumours of the Breast.
11. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer: I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* (1991);19: 403-10.
12. Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med.* 2010 Sep 23;363(13):1203-10.
13. Olsen O1, Gøtzsche PC. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD001877.
14. Tsigginou A, Gkali C2, Chalazonitis A2, Feida E2, Vlachos DE3, Zagouri F4, Rellias I1, Dimitrakakis C1. Adding the power of iodinated contrast media to the credibility of mammography in breast cancer diagnosis. *Br J Radiol.* 2016 Nov;89(1067):20160397. Epub 2016 Aug 9.
15. Perek S, Kiryati N, Zimmerman-Moreno G, Sklair-Levy M, Konen E, Mayer A. Classification of contrast-enhanced spectral mammography (CESM) images. *Int J*

Paola Crivelli. *Aspetti radiomici del tumore mammario: studio di associazione tra signature radiomica ed isotipo.* Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Università degli Studi di Sassari.

Comput Assist Radiol Surg. 2018 Oct 26. doi: 10.1007/s11548-018-1876-6.

16. Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP, Miglioretti DL, Weyrich MS, Thompson JH, Shah K. Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Service Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016 Jan.

17. Machida Y, Tozaki M, Shimauchi A, Yoshida T. Breast density: the trend in breast cancer screening. *Breast Cancer*. 2015 May;22(3):253-61.

18. Chen JH, Gulsen G, Su MY. Imaging Breast Density: Established and Emerging Modalities. *Transl Oncol*. 2015 Dec;8(6):435-45.

19. American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) Atlas. 5 th ed.; 2013.

20. Obenauer S, Hermann KP, Grabbe E. Applications and literature review of the BI-RADS classification. *Eur Radiol*. 2005 May;15(5):1027-36.

21. Arora N, King TA, Jacks LM, Stempel MM, Patil S, Morris E, Morrow M. Impact of breast density on the presenting features of malignancy. *Ann Surg Oncol*. 2010 Oct;17 Suppl 3:211-8. doi: 10.1245/s10434-010-1237-3.

22. Rangarajan K, Hari S, Thulkar S, Sharma S, Srivastava A, Parshad R. Characterization of lesions in dense breasts: Does tomosynthesis help? *Indian J Radiol Imaging*. 2016 Apr-Jun;26(2):210-5.

Paola Crivelli. *Aspetti radiomici del tumore mammario: studio di associazione tra signature radiomica ed istotipo*. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Università degli Studi di Sassari.

23. Trimboli RM, Verardi N, Cartia F, Carbonaro LA, Sardanelli F. Breast cancer detection using double reading of unenhanced MRI including T1-weighted, T2-weighted STIR, and diffusion-weighted imaging: a proof of concept study. *AJR Am J Roentgenol.* 2014 Sep;203(3):674-81.
24. Dobbins JT 3rd, Godfrey DJ. Digital x-ray tomosynthesis: current state of the art and clinical potential. *Phys Med Biol.* 2003 Oct 7;48(19):R65-106.
25. Uematsu T. The emerging role of breast tomosynthesis. *Breast Cancer.* 2013 Jul;20(3):204-12.
26. Yang TL, Liang HL, Chou CP, Huang JS, Pan HB. The adjunctive digital breast tomosynthesis in diagnosis of breast cancer. *Biomed Res Int.* 2013;2013:597253. doi: 10.1155/2013/597253.
27. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, Gentilini O, Peccatori F, Fourquet A, Delaloge S, Marotti L, Penault-Llorca F, Kotti-Kitromilidou AM, Rodger A, Harbeck N; European Society of Breast Cancer Specialists. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer.* 2012 Dec;48(18):3355-77.
28. Corsetti V, Ferrari A, Ghirardi M, Bergonzini R, Bellarosa S, Angelini O, Bani C, Ciatto S. Role of ultrasonography in detecting mammographically occult breast carcinoma in women with dense breasts. *Radiol Med.* 2006 Apr;111(3):440-8.
29. Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, Paola Crivelli. *Aspetti radiomici del tumore mammario: studio di associazione tra signature radiomica ed istotipo.* Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Università degli Studi di Sassari.

Bussink J, Monshouwer R, Haibe-Kains B, Rietveld D, Hoebbers F, Rietbergen MM, Leemans CR, Dekker A, Quackenbush J, Gillies RJ, Lambin P. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun* 2014 Jun 3;5:4006.

30. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RG, Granton P, Zegers CM, Gillies R, Boellard R, Dekker A, Aerts HJ. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *European Journal of Cancer*. 2012 Mar 48(4):441-6.

31. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 2016 Feb;278(2):563-77.

32. Parmar C, Rios Velazquez E, Leijenaar R, Jermoumi M, Carvalho S3, Mak RH, Mitra S, Shankar BU, Kikinis R, Haibe-Kains B, Lambin P, Aerts HJ. Robust Radiomics Feature Quantification Using Semiautomatic Volumetric Segmentation. *PLoS One*. 2014 Jul 15;9(7):e102107.

33. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin JC, Pujol S, Bauer C, Jennings D, Fennessy F, Sonka M, Buatti J, Aylward S, Miller JV, Pieper S, Kikinis R. 3D Slicer as an Image Computing Platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging*. 2012 Nov;30(9):1323-41.

34. Mackin D1, Fave X, Zhang L, Fried D, Yang J, Taylor B, Rodriguez-Rivera E, Dodge C, Jones AK, Court L. Measuring Computed Tomography Scanner Variability of

Radiomics Features. *Invest Radiol.* 2015 Nov;50(11):757-65.

35. Kumar V, Gu Y, Basu S, Berglund A, Eschrich SA, Schabath MB, Forster K, Aerts HJ, Dekker A, Fenstermacher D, Goldgof DB, Hall LO, Lambin P, Balagurunathan Y, Gatzenby RA, Gillies RJ. Radiomics: the process and the challenges. *Magn Reson Imaging.* 2012;30(9):1234–1248.

36. Parekh VS, Jacobs MA. Integrated radiomic framework for breast cancer and tumor biology using advanced machine learning and multiparametric MRI. *NPJ Breast Cancer.* 2017 Nov 14;3:43.

37. Whitney HM, Taylor SN, Drukker K, Edwards AV, Papaioannou J, Schacht D, Giger ML. Additive benefit of radiomics over size alone in the distinction between benign lesions and Luminal A cancers on a large clinical breast MRI dataset. *Acad Radiol.* 2018 May 10.

37. Bickelhaupt S, Paech D, Kickingereeder P, Steudle F, Lederer W, Daniel H, Götz M, Gahlert N, Tichy D, Wiesenfarth M, Laun FB, Maier-Hein KH, Schlemmer HP, Bonekamp D. Prediction of malignancy by a radiomic signature from contrast agent-free diffusion MRI in suspicious breast lesions found on screening mammography. *J Magn Reson Imaging.* 2017 Aug;46(2):604-616.

38. Bickelhaupt S, Jaeger PF, Laun FB, Lederer W, Daniel H, Kuder TA, Wuesthof L, Paech D, Bonekamp D, Radbruch A, Delorme S, Schlemmer HP, Steudle FH, Maier-Hein KH. Radiomics Based on Adapted Diffusion Kurtosis Imaging Helps to Clarify

Paola Crivelli. *Aspetti radiomici del tumore mammario: studio di associazione tra signature radiomica ed istotipo.* Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Università degli Studi di Sassari.

Most Mammographic Findings Suspicious for Cancer. *Radiology*. 2018 Jun;287(3):761-770.

39. Zhang Q, Xiao Y, Suo J, Shi J, Yu J, Guo Y, Wang Y, Zheng H. Sonoelastomics for Breast Tumor Classification: A Radiomics Approach with Clustering-Based Feature Selection on Sonoelastography. *Ultrasound Med Biol*. 2017 May;43(5):1058-1069.

40. Tagliafico AS, Valdora F, Mariscotti G, Durando M, Nori J, La Forgia D, Rosenberg I, Caumo F, Gandolfo N, Houssami N, Calabrese M. An exploratory radiomics analysis on digital breast tomosynthesis in women with mammographically negative dense breasts. *Breast*. 2018 Aug;40:92-96.

41. Braman NM, Etesami M, Prasanna P, Dubchuk C, Gilmore H, Tiwari P, Plecha D, Madabhushi A. Intratumoral and peritumoral radiomics for the pretreatment prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy based on breast DCE-MRI. *Breast Cancer Res*. 2017 May 18;19(1):57. Erratum in: *Breast Cancer Res*. 2017 Jul 10;19(1):80. 27. Dong Y, Feng Q, Yang W, Lu Z, Deng C, Zhang L, Lian Z, Liu J, Luo X, Pei S, Mo X, Huang W, Liang C, Zhang B, Zhang S. Preoperative prediction of sentinel lymph node metastasis in breast cancer based on radiomics of T2-weighted fat-suppression and diffusion-weighted MRI. *Eur Radiol*. 2018 Feb;28(2):582-591.

42. Obeid JP, Stoyanova R, Kwon D, Patel M, Padgett K, Slingerland J, Takita C, Alperin N, Yepes M, Zeidan YH. Multiparametric evaluation of preoperative MRI in early stage breast cancer: prognostic impact of peri-tumoral fat. *Clin Transl Oncol*. 2017 Feb;19(2):211-218.

Paola Crivelli. *Aspetti radiomici del tumore mammario: studio di associazione tra signature radiomica ed istotipo*. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, curriculum in medicina di genere, dell'uomo, della donna e del bambino. Università degli Studi di Sassari.

43. Ma W, Ji Y, Qi L, Guo X, Jian X, Liu P. Breast cancer Ki67 expression prediction by DCE-MRI radiomics features. Clin Radiol. 2018 Jun 30.
44. Crivelli P, Ledda RE, Parascandolo N, Fara A, Soro D, Conti M. A New Challenge for Radiologists: Radiomics in Breast Cancer. BioMed Research International. 2018. 1-10.