

UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI DEL MOLISE

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E SCIENZE  
DELLA SALUTE

DOTTORATO DI RICERCA IN  
MEDICINA TRASLAZIONALE E CLINICA  
CICLO XXXI  
SSD MED/36

RUOLO DELLA MAMMOGRAFIA CON MEZZO DI  
CONTRASTO NELLA VALUTAZIONE DIMENSIONALE  
PRE-OPERATORIA DEL TUMORE AL SENO

*Tutor/Relatore*

Chiar.mo Prof Luca Brunese

*Coordinatore*

Chiar.mo Prof. Marco Sarchiapone

Candidata

Claudia Lucia Piccolo    matr.155947

ANNO ACCADEMICO

2018/2019

INTRODUZIONE	pag.4
1. OVERVIEW SUL CARCINOMA MAMMARIO	pag.6
1.1 Epidemiologia	pag.6
1.2 Carcinogenesi e progressione tumorale	pag.9
1.3 Fattori prognostici e predittivi	pag.10
1.4 Classificazione istologica	pag.11
1.5 Definizione dei sottotipi molecolari intrinseci del carcinoma mammario	pag.13
1.6 Classificazione secondo il sistema TNM	pag.15
2. RUOLO DELL'IMAGING	pag.18
2.1 Mammografia	pag.18
2.2 Ecografia	pag.19
2.3 Risonanza Magnetica	pag.19
2.4 Neovascolarizzazione tumorale	pag.21
2.4.1 Meccanismo della neoangiogenesi tumorale	pag.21
2.4.2 Valore clinico dell'angiogenesi nel tumore della mammella	pag.24
2.5 Imaging della neoangiogenesi	pag.25
2.5.1 RM Mammaria	pag.26
2.5.1.1 Criteri di interpretazione	pag.26
2.5.2 Correlazione radio-anatomo-patologica	pag.29
2.5.2.1.Enhancement del parenchima normale	pag.29
2.5.2.2.Enhancement del carcinoma in situ	pag.29
2.5.2.3.Enhancement del carcinoma infiltrante	pag.30
3. CEM (CONTRAST ENHANCED MAMMOGRAPHY)	pag.32
3.1 Principi tecnici	pag.32
3.2 Stato dell'arte	pag.34
3.2.1. Accuratezza diagnostica della CEDM	pag.34
3.2.2 CEDM nelle mammelle dense	pag.35
3.2.3 CEDM a confronto con la RM mammaria	pag.36
3.3 PROTOCOLLO	pag.38
3.4 INDICAZIONI CLINICHE	pag.38
3.4.1. Reperti dubbi riscontrati agli esami di imaging convenzionali	pag.38
3.4.2 Stadiazione pre-operatoria	pag.39
3.4.3 Risposta alla terapia neoadiuvante	pag.40
3.4.4 Screening delle pazienti ad alto rischio	pag.40
3.4.5 Valutazione integrità dispositivi protesici	pag.41

4. LA NOSTRA ESPERIENZA	pag.42
4.1 Obiettivo dello studio	pag.42
4.2 Materiali e metodi	pag.42
4.3 Risultati	pag.44
4.4 Discussione	pag.48
4.5 Conclusioni	pag.49
BIBLIOGRAFIA	pag.50

## INTRODUZIONE

Il tumore al seno è una delle neoplasie di maggior riscontro nella donna, con più di 48.000 nuovi casi diagnosticati ogni anno in Italia. Inoltre, è la prima causa di mortalità per tumore nella popolazione femminile, responsabile di circa 12.000 decessi all'anno. Rappresenta dunque un problema di notevole impatto per la sanità pubblica. La diagnosi precoce è quindi di primaria importanza nel ridurre il rischio di mortalità, consentendo di limitare la probabilità di invasione linfonodale e di metastasi a distanza. (1) Consente, inoltre, di effettuare trattamenti meno radicali che, al contrario, sarebbero necessari per un tumore in stadio avanzato.

Diverse tecniche di imaging sono state sviluppate per facilitare la diagnosi e la caratterizzazione delle lesioni mammarie. L'ampia disponibilità e la molteplicità di queste tecniche rende necessaria la standardizzazione delle metodiche di acquisizione, così come delle indicazioni cliniche precise. Ad oggi tre sono le metodiche maggiormente utilizzate nella pratica clinica: la mammografia, l'ecografia e la risonanza magnetica (RM). E' altresì necessario che il radiologo non si limiti ad una mera descrizione delle anomalie riscontrate all'imaging, ma che dia indicazioni sulle implicazioni diagnostiche e terapeutiche. A tal fine, l'interpretazione di un esame senologico deve tener conto anche dei dati clinici per poter proporre una condotta diagnostica ed una presa in carico appropriate. Ad oggi, la mammografia è l'unica tecnica di imaging riconosciuta per lo screening del tumore al seno nella popolazione generale. Infatti, è la sola metodica ad aver mostrato un significativo impatto sulla sopravvivenza, con una riduzione della mortalità stimata intorno al 20%(2,3). Rappresenta anche la tecnica di prima istanza nelle pazienti sintomatiche con più di trent'anni. L'ecografia è complementare alla mammografia; consente di determinare la natura solida o liquida di una lesione, ma anche di individuare alcune lesioni non visibili mammograficamente, specialmente nei seni ad elevata densità. Inoltre, l'ecografia è la tecnica di imaging privilegiata nelle procedure interventistiche, quali gli agoaspirati e le biopse mammarie.

La RM è attualmente considerata la tecnica di imaging più sensibile nella detezione dei tumori infiltranti, con una sensibilità pari a circa il 90%. Il razionale alla base di questa metodica è il riconoscimento della neoangiogenesi tumorale grazie all'iniezione endovenosa di mezzo di contrasto. Ciononostante la RM resta un esame di secondo livello, complementare alla mammografia ed all'ecografia, eccetto che nelle pazienti ad alto rischio, per le quali la RM trova indicazione nello screening. (4,5)

La mammografia, l'ecografia e la RM presentano tuttavia dei limiti che hanno reso necessaria l'introduzione di nuove tecniche di imaging. In particolare, la mammografia presenta una limitata sensibilità nello studio dei seni densi, ove l'elevata rappresentazione del tessuto ghiandolare esercita un "effetto maschera" dovuto alla sovrapposizione dei tessuti; tale fenomeno può, allo stesso tempo, essere responsabile di reperti falsi positivi, causa di proiezioni aggiuntive (proiezione laterale, ingrandimento diretto), di esami complementari (ecografia e/o risonanza magnetica) o di procedure interventistiche non necessarie. In aggiunta, alcune lesioni sono di difficile individuazione in mammografia (lesioni visibili solo su una proiezione, distorsioni architetturali). L'ecografia presenta l'inconveniente di una ridotta riproducibilità e di un'elevata variabilità interosservatore. Inoltre, la certezza di aver esaminato tutta la mammella non è sempre garantita, in relazione alla mancanza di reperi anatomici nella ghiandola. Quanto alla RM, si pone il problema di una ridotta specificità (elevato numero di falsi positivi) in rapporto ad un intenso potenziamento mammario che può essere fisiologico o benigno. Inoltre, quest'esame è gravato anche dagli elevati costi e dalla non ampia

disponibilità di macchinari sul territorio. Infine, la correlazione tra reperti RM con le altre metodiche di imaging è spesso difficile a causa del differente posizionamento del seno nelle diverse metodiche.

L'evoluzione della mammografia analogica verso la mammografia digitale ha recentemente consentito di sviluppare nuove tecniche di imaging in grado di superare i limiti della mammografia tradizionale. La tomosintesi è una di queste: consente di acquisire immagini tridimensionali della mammella, riducendo la sovrapposizione tissutale e migliorando la detezione e la caratterizzazione nei seni densi (specialmente per quanto riguarda le lesioni spiculate e le distorsioni architetturali). (6,7) Con la tomosintesi, inoltre, è anche possibile evitare di effettuare proiezioni aggiuntive, come le compressioni mirate. (8) Come la mammografia, la tomosintesi resta un esame basato sullo studio morfologico della ghiandola mammaria; è bene ricordare che alcuni tipi di neoplasie, come il tumore lobulare o i tumori in situ, che si possono presentare solo con piccole modificazioni architetturali della ghiandola, possono passare inosservati in tomosintesi.

La mammografia con mezzo di contrasto è un'ulteriore e relativamente recente tecnica di imaging caratterizzata da un elevato potenziale clinico. Il razionale alla base di questa metodica, come per la RM, è il riconoscimento dell'angiogenesi tumorale grazie all'iniezione endovenosa di mezzo di contrasto.

L'imaging basato sull'angiogenesi tumorale è un metodo per riconoscere precocemente le neoplasie. Perché si sviluppi neoangiogenesi, è necessario che il volume tumorale superi i  $2 \text{ mm}^3$ , dimensione necessaria affinché si instauri il fabbisogno di ossigeno da parte del tessuto. (9) In più, sembra esistere una correlazione tra la quantità di neovasi intratumorali e l'aggressività tumorale (grado istologico, capacità di metastasi a distanza). (10,11) L'Imaging basato sulla neoangiogenesi potrebbe, dunque, potenzialmente fornire nuovi biomarcatori prognostici o nuovi criteri di risposta alle terapie antiangiogenetiche.

La mammografia con mezzo di contrasto fornisce due tipi di informazioni: una di tipo morfologico, simile alla mammografia tradizionale ed una di tipo funzionale che si basa sull'intensità del potenziamento contrastografico da parte della ghiandola mammaria.

## OVERVIEW SUL CARCINOMA MAMMARIO

### 1.1 EPIDEMIOLOGIA

Il tumore al seno è la neoplasia maligna più frequente nelle donne (25% di tutti i tumori) ed è responsabile del 14,3% dei decessi per cancro nel sesso femminile. In Europa, considerando uomini e donne assieme, l'Agencia Internazionale per la Ricerca sul Cancro ha stimato che ogni anno ne vengano diagnosticati 464.000 (il 99% dei casi nelle donne) nuovi casi.

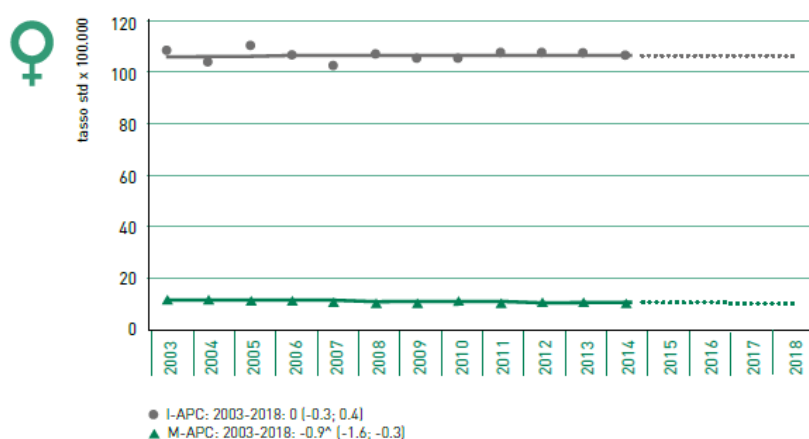
In Italia sono diagnosticati circa 50.200 casi all'anno, più di un caso ogni 1000 donne. L'incidenza della malattia presenta un netto gradiente tra Nord, Centro e Sud con rischi superiori del 40% al Nord. Nel recente quinquennio, l'incidenza ha mostrato un aumento variabile dal 2 al 17% (12) a fronte di una netta diminuzione della mortalità, grazie agli avanzamenti ottenuti nella diagnosi precoce e nella strategia terapeutica adiuvante (Fig 1).

Sempre in Italia il tumore al seno rappresenta la prima causa di morte per tumore nelle donne, con 11.913 decessi, al primo posto anche in diverse fasce di età, rappresentando il 29% delle cause di morte oncologica prima dei 50 anni, il 21% tra i 50 e i 69 anni e il 16% dopo i 70 anni.

Mediamente, per una donna italiana, il rischio di ammalarsi nel corso della vita è, oggi, del 13%: circa una donna su 45 si ammala entro i 50 anni, una su 19 tra i 50 e i 69 anni, e una donna su 23 tra i 70 e gli 84 anni.

I dati italiani di sopravvivenza relativa a 5 anni per una diagnosi di tumore al seno a partire dal triennio 1990-1992 fino al triennio 2005-2007 suggeriscono un importante incremento di sopravvivenza dal 78 all'87%, con dati che superano le sopravvivenze europee. (Tabella 1)

Nelle donne senza segni e/o sintomi di neoplasia, la diagnosi in uno stadio iniziale di malattia consente un trattamento più efficace ed una probabilità maggiore di remissione completa. Numerosi studi hanno dimostrato come lo screening mammografico possa ridurre la mortalità (circa del 20%) ed aumentare le opzioni terapeutiche.(13-15)



**Fig.1** Tumore della mammella femminile. Età 35-44 anni: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013.APC= Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I=incidenza, M=mortalità.

Sede	Italia	Europa					
		Totale Europa	Paesi Scandinavi	Regno Unito/Irlanda	Centro Europa	Sud Europa	Est Europa
<b>Mammella (donne)</b>	87	82	85	79	84	84	74

**Tabella 1.** Confronto della sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi, in Italia (stima basata su casi diagnosticati nel periodo 2005-2009) e in Europa (stima basata su casi diagnosticati nel periodo 2000-2007).

Fra i fattori che hanno concorso e concorrono a determinare una riduzione della mortalità abbiamo: la sempre maggiore copertura del territorio nazionale con programmi organizzati di screening mammografico rivolti alle donne fra i 50 e 69 anni di età; la crescente consapevolezza dell'importanza della prevenzione anche nelle donne giovani che, in numero sempre maggiore, si sottopongono con regolarità a controlli clinico-ecografici; i progressi terapeutici e la diffusione della terapia sistemica adiuvante.

Il tumore al seno è una delle neoplasie a migliore prognosi, con una sopravvivenza relativa a 5 anni stimata intorno all'89%, variabile dal 98,4% nelle forme localizzate a circa il 23,8% nelle forme metastatiche.

Il tasso di detezione tumorale e la percentuale di tumori con buona prognosi, vale a dire tumori in situ, tumori infiltranti <10mm ed i tumori infiltranti senza invasione linfonodale, sono indicatori precoci dell'efficacia dei programmi di screening.

Tuttavia, circa il 20-30% delle pazienti con linfonodi negativi e il 50% di quelle con linfonodi positivi alla diagnosi svilupperà metastasi a distanza, mentre il 7-10% presenta uno stadio avanzato già al momento della diagnosi. Ad eccezione di casi sporadici (2-3%) in cui è stata osservata una sopravvivenza di lunga durata, il tumore mammario metastatico rimane ad oggi una malattia non guaribile, con una sopravvivenza mediana nelle pazienti non precedentemente trattate di 18-24 mesi, variabile in base all'aggressività biologica, alla sede e all'estensione della malattia. (16)

Il rischio di sviluppare il carcinoma della mammella è associato a fattori di ordine genetico e familiare, endocrino, dietetico, ambientale, ad abitudini di vita e a pregresse malattie mammarie, anche se più della metà dei casi non è tuttavia riconducibile ad alcun fattore di rischio noto. (17)

*Età.* L'età rappresenta un fattore di rischio in relazione ai meccanismi che possono coinvolgere il prolungato stimolo endocrino alla proliferazione, l'accumulo di danni al DNA a livello di oncogeni e geni oncosoppressori, l'espressione patologica di geni correlati al ciclo cellulare e all'apoptosi. Circa l'80% dei carcinomi mammari sporadici insorge sopra i 50 anni con un'età media alla diagnosi intorno ai 65 anni. (18)

*Lunghezza periodo riproduttivo:* Menarca anticipato e menopausa ritardata aumentano il rischio di carcinoma della mammella. (19) Per tutto il periodo riproduttivo, ogni mese, i lobuli scompaiono e ricompaiono, con un elevato ritmo proliferativo delle cellule delle unità terminali dutto-lobulari (TDLU). Qualsiasi agente cancerogeno esercita meglio la sua azione ai danni del DNA durante il processo di mitosi. Un'intensa proliferazione è inoltre indispensabile sia per la trasformazione neoplastica che per la progressione della malattia. (20)

*Età della prima gravidanza a termine.* Avere il primo figlio in giovane età ha un effetto protettivo; un parto prima dei venti anni di età dimezza il rischio rispetto ad un parto dopo i 35 anni. Si ipotizza che lo status ormonale determinato dalla gravidanza possa avere un effetto differenziativo sulle cellule epiteliali della ghiandola mammaria, rendendole in questo modo più resistenti in termini di capacità metaboliche e di riparazione del DNA. (20-21)

*Precedenti biopsie mammarie con diagnosi di iperplasia epiteliale atipica e carcinoma in situ.* Una spiegazione plausibile si basa sul concetto di “field cancerogenesis” o cancerogenesi a campo; l’intera popolazione cellulare di un tessuto o di un organo sarebbe esposta all’agente cancerogeno con possibilità di insorgenza della neoplasia in più zone dello stesso albero ghiandolare. Quindi sviluppare un’iperplasia atipica o un carcinoma in situ rappresenta una potenziale fonte di allarme, per la possibilità di sviluppare neoplasie infiltranti. Infatti queste lesioni rappresentano le fasi iniziali del processo neoplastico. (21)

*Estrogeni endogeni ed esogeni.* L’aumentata esposizione ad estrogeni può aumentare il rischio di carcinoma della mammella. L’obesità è un fattore di rischio nelle donne in post-menopausa, in quanto nei depositi di grasso si ha produzione endogena di estrogeni. (22-23) Il rischio conferito dalla terapia ormonale sostitutiva sembra essere modesto. (24) Il rischio ambientale (fitoestrogeni, pesticidi) è ancora oggetto di studio. (25)

*Esposizione a radiazioni.* Il rischio sembra essere importante nelle donne giovani (non oltre i 30 anni) sottoposte a terapia radiante per neoplasia, tipo la malattia di Hodgkin. (26)

*Allattamento al seno.* Un prolungato allattamento riduce il rischio di carcinoma; durante questo periodo, infatti, non si hanno cambiamenti nella struttura della mammella. (27)

*Dieta.* Per quanto riguarda il ruolo della dieta non vi sono ancora studi scientifici certi; un fattore di rischio su cui sembra esservi consenso è il consumo di alcool. (27-28)

*Influenza geografica.* L’incidenza di carcinoma della mammella negli Stati Uniti e in Europa è 4-7 volte maggiore rispetto ad altri paesi; questo potrebbe essere dovuto all’esposizione a cancerogeni ambientali e a diverse abitudini, come allattamento e dieta. (29)

*Familiarità.* La presenza di un parente di primo grado (madre o sorella) con carcinoma mammario raddoppia il rischio di sviluppare un carcinoma della mammella rispetto alla popolazione generale. Solitamente, nei soggetti con predisposizione familiare, il carcinoma compare in età giovanile (prima dei 40 anni) ed è più frequentemente bilaterale. (21,30) Lo studio genetico di una famiglia, basato sulla ricostruzione dell’albero genealogico, corredato da tutti gli eventi patologici, permette di stabilire se una patologia è del tipo eredo-familiare. La presenza di una mutazione germinale può essere determinata attraverso un test genetico che consiste nell’esaminare il DNA di un individuo estratto da cellule di un campione di sangue o da altri liquidi o tessuti corporei, nella ricerca di alterazioni correlate alla malattia. Le alterazioni del DNA possono essere numerose, come aberrazioni cromosomiche rilevabili dall’esame del cariotipo, o alterazioni di singoli geni attraverso delezioni, mutazioni puntiformi, mutazioni frame-shift (inserimento o delezione di singole basi in un esone), amplificazione genica. I soggetti sani a rischio eredo-familiare possono essere avviati a specifici programmi di sorveglianza al fine di una diagnosi precoce.

*Predisposizione genetica.* E’ stato dimostrato che pazienti affetti da mutazioni a livello dei geni BRCA1 (17q) e BRCA2 (12q), hanno un aumentato rischio di sviluppare un carcinoma della mammella entro i 70 anni pari a circa il 56%. (31) Le mutazioni a livello di questi geni sono responsabili di circa 1/3 dei casi familiari e, complessivamente, del 10% dei casi di carcinoma mammario. (32) Le mutazioni del gene BRCA1 sono inoltre coinvolte nella predisposizione allo sviluppo di carcinomi dell’apparato riproduttivo femminile (ovaio e tube).



## 1.2 CARCINOGENESI E PROGRESSIONE TUMORALE

Il carcinoma mammario si sviluppa dalle cellule epiteliali dell'albero ghiandolare e può dare origine a diversi istotipi, fra i quali i più frequenti sono il carcinoma duttale e lobulare.

La maggior parte dei carcinomi insorge a livello delle unità terminali dutto-lobulari (TDLU) e successivamente, per meccanismi non del tutto ancora conosciuti, da luogo a tumori diversi sia dal punto di vista morfologico che biologico. Si riconoscono una forma di carcinoma in situ ed una forma infiltrante. Il tipo duttale rappresenta il 75% dei tumori infiltranti, mentre il lobulare solo il 5%; istotipi infiltranti meno frequenti sono il carcinoma midollare (15%), il colloide o mucinoso (2%), il tubulare (1-2%) ai quali si aggiungono altre forme rare. Talvolta le cellule di un carcinoma in situ dei dotti principali possono migrare fino a raggiungere l'epidermide del capezzolo o dell'areola causando una flogosi della cute: tale quadro clinico è noto come malattia di Paget.

La trasformazione da epitelio normale a carcinoma in situ avviene attraverso lesioni cosiddette preneoplastiche.(Fig. 2)

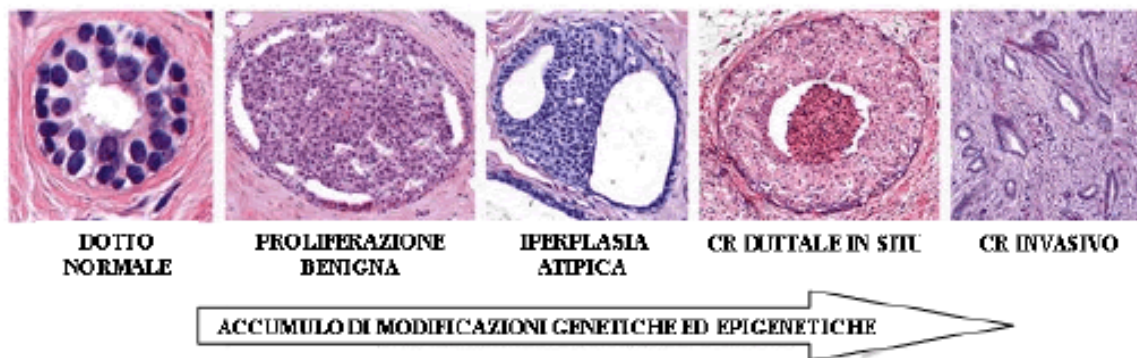


Fig.2 Progressione del carcinoma della mammella

Analisi di genetica molecolare e citogenetica hanno infatti dimostrato come il carcinoma mammario derivi da un processo multistep caratterizzato dall'accumulo di varie alterazioni genetiche. (33) Uno dei modelli più accreditati è quello di Wellings e Jansen, secondo il quale a partire dall'epitelio normale si può avere lo sviluppo di un'iperplasia che successivamente può diventare una lesione pre-maligna, carcinoma in situ ed infine carcinoma invasivo capace di metastatizzare. (34,35) Determinate alterazioni genetiche si mantengono durante l'evoluzione della lesione ed esiste una forte correlazione tra il rischio di sviluppare un carcinoma invasivo e il tipo di lesione precursore.

Il carcinoma in situ, generalmente intraduttale (DCIS), per definizione non supera la membrana basale del dotto ed è costituito da cellule dell'epitelio ghiandolare proliferanti e con caratteristiche di malignità. In era pre-mammografica il carcinoma intraduttale non era frequentemente riscontrabile, rappresentando meno del 5% di tutti i tumori palpabili. La diffusione dello screening mammografico ha modificato sensibilmente la sua incidenza, permettendo l'identificazione di tali lesioni nello stadio preclinico. L'incidenza attuale dei DCIS è circa il 15-30% di tutti i carcinomi della mammella. Quando il tumore supera la membrana basale diventa micro-infiltrante ed invasivo acquistando la capacità di diffondersi attraverso il sistema emolinfatico ad altri organi.

Il tipo di cellula presumibilmente all'origine della maggior parte dei carcinomi mammari è la cellula luminale che esprime estrogeni (ER); la maggioranza dei carcinomi è infatti ER positiva e le lesioni pre-cancerogene, come le iperplasie atipiche, sono simili a questo tipo di cellule. I carcinomi ER negativi potrebbero invece derivare da cellule mioepiteliali ER-negative. (36) L'ultima fase nella progressione del tumore della mammella è la transizione da carcinoma in situ a carcinoma invasivo e rappresenta ad oggi lo stadio meno conosciuto.

### 1.3 Fattori prognostici e predittivi

I criteri prognostici di maggiore importanza sono il grado istologico e lo stadio della neoplasia. La variabilità prognostica, registrata all'interno di categorie di pazienti omogenee per stadio anatomoclinico ha indotto ad una più estesa caratterizzazione del tumore dal punto di vista morfologico e biofunzionale. (37) Il sistema di attribuzione del grado più usato considera il pleomorfismo nucleare, la formazione di tubuli e l'indice mitotico per classificare i carcinomi invasivi in tre gruppi che sono strettamente correlati alla sopravvivenza. La sopravvivenza a 10 anni dall'85% del grado I scende al 60% nel grado II e al 15% nel grado III.

La determinazione dello stadio raggiunto dalla neoplasia alla presentazione è importante per impostare i programmi terapeutici sia chirurgici che radio e/o chemioterapici. La stadiazione viene eseguita seguendo protocolli che tengono conto delle più recenti acquisizioni scientifiche.

Attualmente si fa riferimento al sistema TNM adottato dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC) nel 2002 e tale sistema si basa su:

- dimensioni della neoplasia (T)
- presenza ed estensione di metastasi ai linfonodi regionali (N)
- presenza di eventuali metastasi a distanza (M)

*Dimensioni della neoplasia.* Le dimensioni del tumore costituiscono un fattore prognostico indipendente molto importante. Il vantaggio dello screening mammografico consiste nella possibilità di riconoscere ed identificare lesioni di dimensioni inferiori a quelle diagnosticate con la sola clinica. Un aspetto che esemplifica l'importanza delle dimensioni del tumore è il dato, confermato dalla letteratura, secondo il quale la sopravvivenza a 20 anni per carcinomi di dimensioni inferiori ad 1 cm e linfonodi negativi è del 90%, mentre per neoplasie di dimensioni inferiori a 2 cm la sopravvivenza scende al 50%. Alle dimensioni della neoplasia è correlata anche l'incidenza di metastasi linfonodali.

*Metastasi linfonodali.* Lo stato dei linfonodi ascellari rappresenta il più importante fattore prognostico per il carcinoma invasivo della mammella, in assenza di metastasi a distanza. La valutazione clinica del coinvolgimento linfonodale è inaccurata sia per i falsi positivi che per i falsi negativi, pertanto si rende necessaria la caratterizzazione microistologica.

In assenza di interessamento linfonodale la sopravvivenza libera da malattia a 10 anni è vicina al 70-80%; con un numero di linfonodi interessati da 1 a 3 la percentuale scende al 35-40%, mentre, in presenza di più di 10 linfonodi positivi, la percentuale di sopravvivenza è del 10-15%. Nella stadiazione e terapia chirurgica del tumore mammario la tecnica del "linfonodo sentinella" ha acquisito un ruolo fondamentale. La tecnica trova la sua giustificazione fisiopatologica nell'osservazione che la diffusione metastatica delle cellule neoplastiche, dal focolaio primitivo ai linfonodi ascellari, avviene in modo regolare e progressivo senza salti di livello. La negatività istologica del primo linfonodo di drenaggio, che riceve il flusso linfatico proveniente dall'area di mammella interessata dalla neoplasia (linfonodo sentinella identificato con tecniche radioisotopiche), permette di escludere con ragionevole sicurezza l'interessamento metastatico dell'intera catena linfonodale ascellare, evitando in questo modo l'inutile dissezione ascellare

completa (valore predittivo negativo maggiore del 96%).(38-41) La sua positività istologica, al contrario, indica la diffusione regionale della neoplasia richiedendo la linfoadectomia ascellare totale. Con l'introduzione di metodologie più sensibili, come sezioni seriali dei linfonodi, immunohistochimica per le cheratine, rilevazione dell'mRNA carcinoma specifico tramite RT-PCR, è stato possibile individuare micrometastasi (dimensioni inferiori a 0,2 cm), in un numero maggiore di pazienti. Il 10-20% di pazienti, prive di metastasi linfonodali ascellari, presenta tuttavia recidiva extramammaria e circa lo stesso numero muore per carcinoma della mammella. In queste pazienti il processo metastatico avviene tramite la catena mammaria interna o per via ematica.(42-43)

*Metastasi a distanza.* Le sedi preferenziali di metastasi a distanza sono i segmenti ossei (70-80%), soprattutto vertebrali, costali, pelvici e della volta cranica. Le metastasi polmonari rappresentano il 60-65%; una volta raggiunto il polmone, attraverso la circolazione arteriosa, si hanno metastasi epatiche (60%) e cerebrali (25%).

*Sottotipo istologico.* La sopravvivenza a 30 anni nelle donne con carcinomi invasivi di tipo speciale (tubulare, mucinoso, lobulare, papillare) è maggiore del 60%, rispetto a meno del 20% in pazienti con carcinomi invasivi di tipo non speciale.

*Invasione vascolare.* Le cellule tumorali si trovano all'interno degli spazi vascolari in circa metà dei carcinomi invasivi; tale reperto risulta fortemente associato alla presenza di metastasi linfonodali ed è pertanto un indicatore prognostico sfavorevole.

*Indice proliferativo.* La proliferazione cellulare può essere misurata sia mediante conta mitotica sia mediante la rilevazione immunohistochimica di proteine cellulari prodotte durante il ciclo (Ki67) o mediante citometria a flusso (frazione di cellule in fase S). Numerose evidenze sembrano suggerire come livelli di espressione di Ki67, compresi fra il 10 e 14%, siano in grado di definire gruppi di pazienti ad alto rischio in termini di prognosi peggiore. (44) Alti livelli di proliferazione cellulare sono inoltre correlati con la negatività per ER e la positività per HER2. Ki67 avrebbe anche un ruolo predittivo; carcinomi con alto indice di proliferazione cellulare sembrano rispondere meglio alla chemioterapia. (45)

*Ploidia.* La quantità di DNA per cellula tumorale può essere determinata mediante citometria a flusso; la presenza di cellule aneuploidi, con contenuto anomalo di DNA, è indicativa di precoce ripresa di malattia. (46)

*Risposta alla terapia neoadiuvante:* dopo intervento chirurgico, la maggior parte delle pazienti riceve un trattamento sistemico o "terapia adiuvante". La terapia neoadiuvante è un approccio alternativo in cui la paziente è trattata prima dell'intervento. Tale approccio non aumenta la sopravvivenza, ma il grado di risposta alla chemioterapia rappresenta un forte fattore prognostico. Le neoplasie con maggiore probabilità di rispondere meglio sono quelle poco differenziate, ER-negative ed associate ad aree di necrosi. (47) Di recente introduzione è la ricerca di cellule neoplastiche nel midollo osseo o nel sangue con tecniche di biologia molecolare; la loro presenza è un indice affidabile di diffusione della malattia.

## **1.4 Classificazione istologica**

La classificazione anatomo-patologica del tumore della mammella secondo WHO 2003 è stata rivista recentemente e la classificazione WHO 2012 prevede i tipi istologici riportati nella Tabella 2. Il carcinoma invasivo o infiltrante non di istotipo 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 un'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 e.g. carcinoma lobulare o tubulare).

**Tabella 2. Sintesi della classificazione istologica del tumore della mammella secondo WHO 2012**

<b>TUMORI EPITELIALI</b>	
<b>Carcinoma microinvasivo</b>	
<b>Carcinoma mammario infiltrante</b>  <b>Carcinoma infiltrante di tipo non speciale (NST)</b> <b>Carcinoma lobulare infiltrante</b> <b>Carcinoma tubulare</b> <b>Carcinoma cribriforme</b> <b>Carcinoma mucinoso</b> <b>Carcinoma con caratteristiche midollari</b> <b>Carcinoma con differenziazione apocrina</b> <b>Carcinoma infiltrante micropapillare</b> <b>Carcinoma metaplastico</b>	
<b>TIPI RARI</b>	
<b>Carcinoma con caratteristiche neuroendocrine</b> <b>Carcinoma secretorio</b> <b>Carcinoma papillare invasivo</b> <b>Carcinoma a cellule aciniche</b> <b>Carcinoma mucoepidermoidale</b> <b>Carcinoma polimorfo</b> <b>Carcinoma oncocitico</b> <b>Carcinoma ricco in lipidi</b> <b>Carcinoma a cellule chiare ricche di glicogeno</b> <b>Carcinoma sebaceo</b> <b>Tumori tipo ghiandole salivari/annessi cutanei</b> <b>Tumori epiteliali- mioepiteliali</b>	
<b>PRECURSORI</b>	
<b>Carcinoma duttale in situ*</b> <b>Neoplasia lobulare**</b> <b>Carcinoma lobulare in situ</b> <b>Carcinoma lobulare in situ classico</b> <b>Carcinoma lobulare in situ pleomorfo</b> <b>Iperplasia lobulare atipica</b>	
<b>Lesioni proliferative intraduttali*</b> <b>Iperplasia duttale usuale</b> <b>Lesioni con cellule a colonna comprendenti l'atipia epiteliale piatta Iperplasia duttale atipica</b>	
<b>Lesioni papillari</b> <b>Papilloma intraduttale</b> <b>Carcinoma papillare intraduttale</b> <b>Carcinoma papillare incapsulato</b> <b>Carcinoma papillare solido</b>	

<b>Tabella 2. Sintesi della classificazione istologica del tumore della mammella secondo WHO 2012</b>	
<b>Proliferazioni epiteliali benigne</b> Adenosi sclerosante Adenosi apocrina Adenosi microghiandolare Radial scare/lesione sclerosante complessa Adenomi	
<b>TUMORI MESENCHIMALI</b> (ad esempio: angiosarcoma, ecc)	
<b>TUMORI FIBROEPITELIALI</b> Fibroadenoma Tumori fillodi (benigno, borderline, maligno)	
<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> Carcinoma invasivo Carcinoma in situ	
<b>QUADRI CLINICI</b> Carcinoma infiammatorio Carcinoma mammario bilaterale	

\* **LESIONI PROLIFERATIVE INTRADUTTALI**

\*\* **NEOPLASIA LOBULARE**

### **1.5 Definizione dei sottotipi molecolari intrinseci del carcinoma mammario**

Il carcinoma della mammella è una malattia eterogenea e pazienti con tumori apparentemente simili per caratteristiche clinico-patologiche possono presentare un decorso clinico diverso. La valutazione del profilo di espressione genica del carcinoma mammario ha rappresentato un punto di svolta significativo sulle conoscenze circa il comportamento biologico di questa malattia, permettendo l'acquisizione di informazioni qualitativamente superiori a quelle disponibili per mezzo dei classici parametri clinici (estensione TNM, KI67, grading, ER, PGR, HER2). La disponibilità di metodiche di microarray ha consentito infatti di analizzare simultaneamente migliaia di geni, permettendo l'identificazione di subcategorie biologiche, definite "sottotipi intrinseci molecolari", in base al diverso profilo di espressione genica, con significative differenze nell'andamento clinico. La ricerca pionieristica firmata dal gruppo di Perou (48), attraverso un'analisi sistematica dei profili di espressione genica (in termini di genomic DNA copy number arrays, DNA methylation, exome sequencing, messenger RNA arrays, microRNA sequencing) ha individuato 50 geni (PAM50) strettamente correlati alla biologia del carcinoma mammario in grado di definire quattro sottogruppi intrinseci molecolari: luminal A, luminal B, HER2-enriched e basal-like. Gli autori del paper sottolineano altresì la possibilità che esistano ulteriori sottoclassi

biologiche, dal momento che fino al 30% dei casi non riescono ad essere caratterizzati in nessuna delle quattro classi molecolari. (49) Questi gruppi biologici riflettono i pattern di espressione genica dei due tipi principali di cellule della mammella adulta: le cellule luminali disposte in un unico strato verso il lume dei lobuli, e le cellule mioepiteliali, poste all'esterno a circondare le luminali e che poggiano direttamente sulla membrana basale. Diverse ipotesi, analizzate nel lavoro scientifico di Prat A et al (50-51), sono state avanzate per decifrare l'origine biologica dei sottotipi intrinseci ed è plausibile che essi rappresentino la risultante della trasformazione maligna ad uno specifico endpoint del processo di differenziazione gerarchica dei progenitori luminali staminali (MaSCs ovvero "mammary stem cells").

Di seguito le principali caratteristiche per ogni sottotipo intrinseco (Tabella 3):

- *Luminal A e Luminal B*: I carcinomi luminali sono così definiti per l'espressione di citochine luminali come CK8 e CK18; sono ER positivi e rappresentano circa il 70% dei carcinomi invasivi della mammella. I carcinomi luminali possono essere distinti in due sottogruppi, rispettivamente luminali A (alti livelli di espressione dei recettori estrogenici, bassi livelli di espressione di geni associati alla replicazione e assenza di espressione di HER-2, basso indice di proliferazione cellulare) e luminali B (bassi livelli di espressione dei recettori estrogenici e alti livelli di espressione di geni coinvolti nella proliferazione cellulare, iperespressione di HER2). La prognosi risulta migliore per il sottogruppo luminal A, che risulta maggiormente ormonoresponsivo e chemoresistente. Al contrario il sottotipo Luminal B presenta tipicamente minore endocrinosensibilità e maggiore aggressività biologica: questi due tratti fanno sì che la prognosi a lungo termine dei carcinomi Luminal B vada ad allinearsi a quella dei sottotipi intrinseci più aggressivi, HER2-enriched e basal-like9. (52)

- *HER2-enriched*: I tumori HER2-enriched comprendono circa il 20-30% dei carcinomi mammari invasivi; sono rappresentati da neoplasie di alto grado, caratterizzate dall'espressione di alti livelli dei geni del pathway HER2/neu e bassa espressione di geni del cluster lunale (ovvero le citocheratine CK7, CK8, CK18 e CK19, GATA3, ESR1). Si tratta di neoplasie tipicamente HER2 positive ed ER/PgR negative con suscettibilità ad agenti a bersaglio molecolare anti-HER2. Prognosticamente si tratta di malattie più aggressive rispetto ai sottotipi luminali. (52) Tuttavia è presente una elevata sensibilità al trattamento con antracicline e taxani.

- *Basal-like*: I carcinomi basali detti anche basaloidi, basal-like, o carcinomi a fenotipo basale, costituiscono il 10-20% dei carcinomi invasivi della mammella e sono caratterizzati dall'espressione di citocheratine come CK5, CK14, CK17, presenti nello strato basale/mioepiteliale della ghiandola normale. Frequentemente i carcinomi basali hanno un assetto immunoistochimico sovrapponibile ai carcinomi cosiddetti "triplici negativi" per la perdita di espressione dei recettori estrogenici e progestinici e assenza di iper-espressione di HER-2. Tuttavia i due termini identificano due entità ben distinte in quanto solo il 49% dei tumori triplo negativi risultano classificati come basal-like in termini di profilo di espressione genica, così come circa il 17% dei tumori basal-like non è ER/PgR/HER2 neu negativo. Il sottotipo basal-like è caratterizzato da un'alta probabilità di metastasi polmonari e cerebrali e da una sopravvivenza totale e libera da malattia significativamente bassa. Questo è il gruppo a peggior prognosi, anche se generalmente questo tipo di tumori risulta sensibile alla chemioterapia. Il peggior andamento clinico sembra quindi legato non ad una chemioresistenza intrinseca, ma al mancato beneficio di terapie target-mirate come la terapia ormonale e/o la terapia con trastuzumab.

Subtype	Biomarkers	Therapy	Percentage
Luminal A	ER+, PR+/-, HER2- and Ki67 low	Hormonal therapy	30-70
Luminal B	ER+, PR+/-, HER2+/- and Ki67 high	Hormonal therapy Trastuzumab	10-20
HER2-enriched	ER-, PR- and HER2+	Trastuzumab Chemotherapy	15-20
Triple negative/ Basal-like	ER-, PR- and HER2-	Chemotherapy	5-15

**Tabella 3:** Sottotipi molecolari del tumore della mammella

## 1.6 Classificazione secondo il sistema TNM

L'estensione della malattia viene descritta con criteri classificativi tradizionali ed il sistema TNM è il più frequentemente adottato.

Dal gennaio 2018 è in uso il sistema di classificazione TNM rivisto dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC-ottava edizione). (Tabella 4-5)

L'Ottava Edizione della classificazione AJCC vede la classificazione anatomica, basata sulla sola estensione anatomica del carcinoma mammario (T, N, M), ed una classificazione prognostica (Prognostic Stage Group) che include oltre alle variabili anatomiche (T, N e M), anche il grado tumorale, lo stato dei recettori ormonali e lo stato di HER2.

**Tabella 4. Classificazione AJCC 2017 (Ottava edizione)**

Classificazione clinica
<b>Tumore primitivo (T):</b>
Tx: tumore primitivo non definibile
T0: non evidenza del tumore primitivo
Tis: carcinoma in situ: Tis (DCIS) Carcinoma duttale in situ Tis (Paget) Malattia di Paget del capezzolo non associata con carcinoma invasivo e/o in situ nel parenchima mammario sottostante
T1: tumore della dimensione massima fino a 20 mm T1mi: microinvasione < 1 mm T1a: tumore dalla dimensione compresa tra 1 mm e 5 mm (arrotondare misurazioni comprese tra 1.0-1.9 mm a 2 mm) T1b: tumore dalla dimensione >5 mm e < 10 mm T1c: tumore dalla dimensione > 10 mm e < 20 mm

**Tabella 4. Classificazione AJCC 2017 (Ottava edizione)**

T2: tumore superiore a 20 mm ma non superiore a 50 mm nella dimensione massima

T3: tumore superiore a 50 mm nella dimensione massima

T4: tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica e/o alla cute (ulcerazione o noduli cutanei)

T4a: estensione alla parete toracica (esclusa la sola aderenza/invasione del muscolo pettorale)

T4b: Ulcerazione della cute e/o noduli cutanei satelliti ipsilaterali e/o edema della cute (inclusa cute a buccia d'arancia) che non presenta i criteri per definire il carcinoma infiammatorio

T4c: presenza contemporanea delle caratteristiche di T4a e T4b

T4d: carcinoma infiammatorio

**Linfonodi regionali (N):**

Nx: linfonodi regionali non valutabili (ad esempio, se precedentemente asportati)

N0: linfonodi regionali liberi da metastasi (agli esami strumentali e all'esame clinico)

N1: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali mobili (livello I-II)

cN1mi: micrometastasi (approssimativamente 200 cellule, deposito maggiore di 0.2 mm, ma nessuno maggiore di 2.0 mm)

N2: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali (livello I-II) che sono clinicamente fissi o fissi tra di loro; o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari

N2a: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali (livello I-II) fissi tra di loro o ad altre strutture

N2b: metastasi solamente nei linfonodi mammari interni omolaterali e in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari (livello I-II)

N3: metastasi in uno o più linfonodi sottoclaveari omolaterali (livello III ascellare) con o senza coinvolgimento di linfonodi ascellari del livello I, II; o nei linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di metastasi nei linfonodi ascellari livello I-II; o metastasi in uno o più linfonodi sovraclaveari omolaterali con o senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari o mammari interni

N3a: metastasi nei linfonodi sottoclaveari omolaterali

N3b: metastasi nei linfonodi mammari interni e ascellari

N3c: metastasi nei linfonodi sovraclaveari

**Metastasi a distanza (M):**

Mx: metastasi a distanza non accertabili (ma la diagnostica per immagini non è richiesta per assegnare la categoria M0)

M0: non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza

cM0(i+): non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza, ma depositi di cellule tumorali evidenziati mediante biologia molecolare o microscopicamente nel sangue, midollo osseo o in altri tessuti diversi dai linfonodi regionali, di dimensioni non superiori a 0,2 mm in una paziente senza segni o sintomi di metastasi

M1: metastasi a distanza evidenziate mediante classici esami clinico e radiologico e/o istologicamente dimostrate di dimensioni superiori a 0,2 mm (pM).



**Tabella 5: Classificazione in stadi del carcinoma mammario–AJCC 2017 (Ottava edizione)**

<b>Stadio 0</b>	<b>Tis</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
Stadio IA	T1	N0	M0
Stadio IB	T0 T1	N1 mi N1 mi	
Stadio IIA	T0 T1 T2	N1 N1 N0	M0
Stadio IIB	T2 T3	N1 N0	M0
Stadio IIIA	T0 T1 T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	M0
Stadio IIIB	T4 T4 T4	N0 N1 N2	M0
Stadio IIIC	Ogni T	N3	M0
Stadio IV	Ogni T	Ogni N	M1

## 2. RUOLO DELL'IMAGING

### 2.1 Mammografia

La mammografia è l'esame di imaging di riferimento nello screening del tumore al seno. Essa rappresenta l'unica tecnica ad aver dimostrato un significativo impatto sulla sopravvivenza con una riduzione della mortalità, valutata pari al 18% in una metanalisi effettuata su otto studi randomizzati (2). La sensibilità della mammografia analogica e digitale nello screening del tumore al seno è globalmente identica, con valori variabili dal 61 al 77% e con una specificità compresa tra l'84 ed il 98% (Tabella 6)

	Sensibilità		Specificità	
	Mammografia analogica	Mammografia digitale	Mammografia analogica	Mammografia digitale
<b>DMIST (Pisano, 2005)</b>	66%	70%	92%	92%
<b>OSLO I (Skaane, 2005)</b>	76%	59%	89%	84%
<b>OSLO II (Skaane, 2007)</b>	61,5%	77,4%	97,9%	96,3%

**Tabella 6:** Sensibilità e specificità della mammografia analogica e digitale nello screening organizzato del tumore al seno.

La mammografia rappresenta, inoltre, l'esame di prima istanza nelle pazienti sintomatiche, che presentano secrezioni dal capezzolo, retrazione cutanea o un nodulo palpabile. In questi casi i valori di sensibilità sono più elevati, intorno all'88%, ma la specificità subisce una flessione, intorno al 45%.

La mammografia presenta una serie di limiti; infatti, dal 20 al 30% delle neoplasie mammarie non sono individuabili mammograficamente.(53-55) I motivi sono svariati e comprendono l'elevata densità ghiandolare, il non corretto posizionamento o la ridotta qualità dell'immagine mammografica, la presenza di una lesione o di un'anomalia "distraente", gli errori di percezione (lesioni non individuate dal radiologo ma presenti sull'immagine), la non corretta interpretazione radiologica (lesione individuata ma interpretata come benigna) e le lesioni mammografiche fini, come le distorsioni architettureali o le asimmetrie di densità. (56) Le lesioni non individuate corrispondono più spesso a delle opacità spiculate o irregolari che a focolai di microcalcificazioni. Tra il 20-30% dei tumori non individuati alla mammografia, l'11% non sono visibili neanche retrospettivamente, corrispondendo a dei tumori mammograficamente occulti. La densità mammaria è probabilmente il parametro che influenza maggiormente la performance diagnostica della mammografia, con una sensibilità che raggiunge a malapena il 48% in una popolazione di donne dal seno molto denso (57), anche se l'introduzione della tecnologia analogica ha consentito di migliorare in parte questo parametro. (58)

Questa problematica è in crescente aumento a causa di una popolazione sempre più giovane che si sottopone allo screening individuale mammografico, della diffusione dei trattamenti ormonali sostitutivi che aumentano la densità mammaria (59) e dei progressi della genetica molecolare che hanno consentito di identificare le pazienti a rischio in un'età relativamente più giovane. Allo stesso modo, la mammografia soffre di una ridotta specificità. Il tasso di falsi positivi è relativamente elevato, con conseguente aumento di biopsie inutili che aumentano lo stress delle pazienti. Infatti, solo il 5-40% delle lesioni ritenute sospette in mammografia e per le quali si pone indicazione ad una biopsia si rileva maligna. (60-62)

## **2.2. Ecografia**

L'ecografia è l'esame complementare alla mammografia. È una tecnica che non utilizza radiazioni ionizzanti e viene effettuata in prima istanza nelle donne giovani (meno di trent'anni), a completamento della mammografia nei casi di seni densi o eterogenei o in presenza di un'anomalia da caratterizzare. L'ecografia consente di precisare la natura tissutale o liquida di un'anomalia individuata in mammografia. La progressiva evoluzione tecnologica, attraverso il miglioramento della qualità delle sonde, lo sviluppo dell'elastografia, l'imaging armonico e l'imaging in 3D, ha consentito di migliorare la sensibilità e la specificità della metodica. L'aggiunta dell'ecografia alla mammografia, raccomandata nelle pazienti con seni densi o con il riscontro di una lesione sospetta, consente di aumentare il numero di tumori individuati del 3,7/1000 nello screening. (63)

L'ecografia è inoltre la tecnica di imaging privilegiata nella guida delle procedure interventistiche, come l'agoaspirato, le biopsie, il posizionamento di reperi e di clip. Tuttavia, essa presenta una sensibilità limitata nei seni con elevata componente adiposa e nella individuazione di lesioni sottocutanee superficiali. Si stima inoltre che fino al 10% dei tumori mammari siano isoecogeni e quindi molto difficili da individuare ecograficamente;(64) inoltre, strutture mammarie normali come tessuto adiposo, tessuto fibrocistico, legamenti di Cooper o altre componenti fibrose, possono essere confuse con i tumori generando un tasso di falsi positivi elevato. L'operatore dipendenza e la difficoltà a studiare tutta la mammella sono i classici limiti dell'ecografia mammaria. Per far fronte a ciò sono stati sviluppati dei sistemi ecografici automatizzati che consentono l'acquisizione volumetrica in 3D della mammella. Questi sistemi migliorano la riproducibilità degli esami ecografici, che non sono più operatori-dipendenti, e consentono di studiare il seno in scansioni coronali o sagittali. Lo studio realizzato da Kelly et al, nello screening dei seni densi a completamento della mammografia, ha dimostrato un significativo incremento del numero dei tumori individuati, passando da 3,6/1000 per la sola mammografia a 7,2/1000 per la mammografia associata all'ecografia automatica.(65) Negli Stati Uniti il sistema sono-v® ABUS ha recentemente ottenuto l'approvazione dell'FDA nello screening di donne con seni densi in assenza di anomalie mammografiche.

## **2.3 Risonanza Magnetica**

La risonanza magnetica fornisce immagini tridimensionali della mammella e, grazie all'iniezione ev di mezzo di contrasto, consente di individuare la neo-angiogenesi tumorale. Questa metodica, quindi, permette uno studio sia morfologico (sequenze pesate in T1 e T2) che funzionale (studio della cinetica di perfusione) della ghiandola.

Il rationale su cui si basa la RM deriva dalla capacità di questa tecnica, se utilizzata con mezzo di contrasto, di visualizzare lesioni caratterizzate da marcata vascolarizzazione ed in particolare da fenomeni di neo-angiogenesi, tipica espressione delle lesioni maligne. La neo-angiogenesi comporta un incremento del volume e della permeabilità capillare, oltre all'aumento dello spazio interstiziale,

elementi che ben si coniugano con le caratteristiche del mezzo di contrasto paramagnetico, caratterizzato da diffusione extravascolare ed extra-cellulare. Il mezzo di contrasto impregna le lesioni con angiogenesi, con il conseguente netto incremento dell'intensità di segnale (enhancement) che ne consente la visualizzazione. (66-67)

Fin dai primi studi, tutti gli autori si sono dimostrati concordi sull'elevata sensibilità della tecnica, che per lesioni mammarie maligne è pari a circa il 98% e per lesioni in situ all'80%; altro parametro di grande interesse si è dimostrato il valore predittivo negativo (VPN) molto elevato, intorno al 97%. Alla capacità di identificazione, tuttavia, non corrisponde un' altrettanto elevata capacità di caratterizzazione: infatti, non solo la maggior parte delle lesioni maligne sono ipervascolarizzate, ma anche alcune alterazioni benigne (fibroadenoma, papilloma, adenosi, ecc) lo sono; ne deriva che, una volta identificata un'area di enhancement, diventi difficile caratterizzarla. Per far ciò ci si basa sugli aspetti morfologici della lesione e sulla dinamica dell'enhancement.(68-69)

La RM mammaria, nella sua applicazione clinica, non è proponibile come esame di prima istanza, nè in sostituzione degli esami tradizionali: infatti, oltre ad essere più indaginosa e meno riproducibile rispetto alla mammografia, è più costosa e gravata dal rischio di falsi positivi.

Le indicazioni alla risonanza magnetica corrispondono ai limiti delle tecniche tradizionali e, pertanto, essa si pone solitamente alla conclusione di un iter diagnostico; spesso, tuttavia, dimostrando una possibile lesione, obbliga a rivalutare il quadro con le tecniche tradizionali e, in particolare, con l'ecografia: è infatti dimostrato come gli ultrasuoni, guidati dalle immagini RM, consentano, in più della metà dei casi, di identificare lesioni precedentemente non riconosciute. La corretta interpretazione del risultato della risonanza magnetica necessita quindi dell'integrazione con la mammografia ed ecografia.

Una delle indicazioni più interessanti all'esecuzione della risonanza magnetica è la valutazione di donne a rischio genetico-familiare, le quali rappresentano una discreta percentuale di tutti i carcinomi mammari, peraltro così distribuiti: 10% ereditari, 20% familiari e 70% sporadici. Le donne portatrici di mutazione genica BRCA1 o BRCA2 hanno una probabilità di ammalarsi di tumore al seno fino a 85% durante tutta la vita e del 33-50% prima dei cinquant'anni, a fronte di un rischio della popolazione normale rispettivamente del 7 e 2%. Una delle soluzioni proposte a queste donne è la mastectomia profilattica in giovane età, mentre l'opzione di chemioprevenzione è ancora in fase di verifica; pertanto, da anni, sono stati messi a punto programmi di sorveglianza clinico-radiologica finalizzati alla diagnosi precoce. Studi multicentrici hanno dimostrato come la RM sia in grado di identificare carcinomi mammari non visualizzabili con tecniche tradizionali, anche in fase precoce; questo esame è diventato, insieme alla mammografia annuale integrata con ecografia, l'opzione più corretta per la sorveglianza di tale popolazione.

Altra indicazione è lo studio di donne con metastasi da carcinoma primitivo ignoto, di sospetta origine mammaria all'esame istologico, con esame clinico, mammografia ed ecografia negativi. Questa patologia, nota come CUP syndrome (Carcinoma Unknown Primary), costituisce una minima percentuale di carcinomi mammari, circa lo 0.5%. La manifestazione più frequente è costituita dalla presenza di linfonodi metastatici in ascella, ma può presentarsi anche con metastasi in altre sedi (ossee, polmonari, epatiche). La RM è in grado di identificare il carcinoma primitivo mammario in circa la metà dei casi, consentendo un approccio chirurgico conservativo.

Ulteriore indicazione è la valutazione prechirurgica in donne con diagnosi di carcinoma mammario confermato istologicamente, al fine di definire al meglio l'estensione locale della malattia. In questi casi la RM ha mostrato maggiore accuratezza nel definire le dimensioni della lesione, i rapporti con i tessuti circostanti e il numero di lesioni. Il carcinoma mammario infatti, può essere multifocale, multicentrico e bilaterale; le tecniche tradizionali di imaging spesso non sono in grado di identificare ulteriori lesioni presenti, oltre quella principale.

Altra indicazione di notevole interesse è la valutazione delle pazienti candidate ed in trattamento con chemioterapia neoadiuvante. Quando la neoplasia alla diagnosi ha un diametro >2,5-3cm ed è unifocale, l'approccio di elezione è il trattamento neoadiuvante, nel tentativo di ridurre le dimensioni e poter così procedere ad una chirurgia conservativa. Le tecniche tradizionali di imaging, tuttavia, non sono in grado di distinguere il residuo di malattia dalla necrosi e dalla fibrosi che caratterizzano la risposta alla terapia. La RM, evidenziando solo le aree vascolarizzate, consente una stima accurata del residuo vitale di malattia; alcuni studi hanno dimostrato la possibilità di monitorare con RM la risposta durante la terapia. Pertanto, tale metodica consente la verifica dei requisiti per arruolare le pazienti candidate alla terapia neoadiuvante, ovvero lesione monofocale con diametro >2,5-3cm, il monitoraggio della risposta e la definizione del residuo di malattia.

Lo studio della mammella operata, sia nell'immediato, in caso di riscontro di margini positivi all'istologia, o per mancata asportazione della lesione, in presenza di sospetto di ripresa di malattia alla clinica e/o all'imaging tradizionale, trova nella RM la tecnica di elezione qualora la valutazione istologica non risulti dirimente. Nel controllo a distanza di tempo, la vascolarizzazione ovvero l'angiogenesi tumorale, consente di visualizzare la lesione in caso di recidiva, differenziandola dal tessuto fibroso cicatriziale, poco vascolarizzato.

Ulteriore indicazione allo studio con RM è la valutazione degli impianti protesici. In questi casi la RM raggiunge dei valori di sensibilità, in caso di rottura, molto elevati rispetto alle altre tecniche. L'esame, oltre all'integrità degli impianti, consente di confermare la diagnosi clinica di contrattura della capsula o la dislocazione della protesi, la presenza di raccolte retroprotesiche e la migrazione del silicone.

## **2.4 NEOVASCOLARIZZAZIONE TUMORALE**

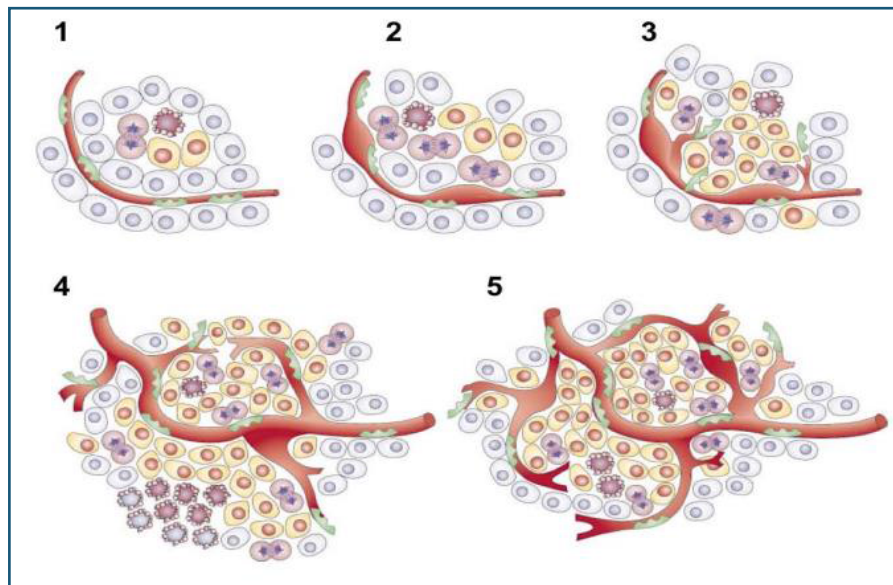
### **2.4.1 Meccanismo della neo-angiogenesi tumorale**

Nel 1971 si pensava che una proliferazione cellulare eccessiva fosse sufficiente allo sviluppo di una neoplasia. Folkman fu il primo a suggerire che questa crescita tumorale dovesse essere necessariamente associata ad un processo di angiogenesi. (70) Infatti, la crescita di un tumore solido è fortemente dipendente dalla presenza di un network vascolare adeguato che fornisca i costituenti indispensabili alla sopravvivenza delle cellule tumorali. Lo sviluppo di questa rete avviene sia attraverso il reclutamento di vasi preesistenti, sia attraverso la formazione di nuovi vasi tumorali. Diversi meccanismi di neoangiogenesi tumorale sono stati sviluppati. Ognuno di essi sembra svolgere un ruolo particolare in funzione del tipo di tumore o dello stadio evolutivo. La ripartizione relativa di ciascun meccanismo resta tuttavia sconosciuta. (71)

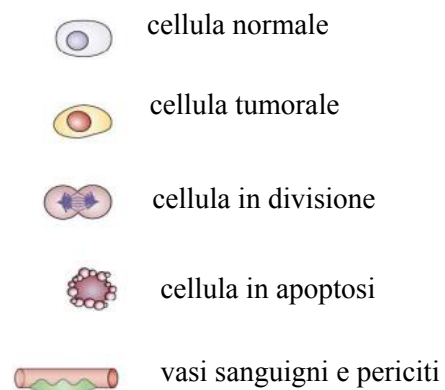
Sembra, tuttavia, chiaro che l'angiogenesi sia il meccanismo preponderante nella neovascolarizzazione tumorale. Essa indica lo sviluppo di nuovi capillari a partire da vasi preesistenti. Questo fenomeno è molto limitato nel soggetto sano, presentandosi essenzialmente durante i processi di cicatrizzazione e di riproduzione. Di contro, la sua presenza diventa ingombrante in un gran numero di malattie, come il diabete, la psoriasi e l'artrite reumatoide. (9)

Lo "switch angiogenetico" è una tappa essenziale nello sviluppo tumorale; tale processo è innescato dalla secrezione di fattori angiogenici che inducono la proliferazione, la migrazione e/o la differenziazione delle cellule endoteliali. Lo sviluppo di nuovi vasi a partire dalla vascolarizzazione esistente in un dato tessuto, viene chiamata fase di attivazione angiogenetica; questa necessita della degradazione della membrana basale, della migrazione delle cellule endoteliali verso la matrice extracellulare, della proliferazione delle cellule endoteliali e della formazione di nuovi capillari. Segue una fase di maturazione e di stabilizzazione della nuova rete vascolare, che necessita

dell'inibizione della proliferazione endoteliale, della riparazione della membrana basale e dell'organizzazione delle cellule endoteliali all'interno di un nuovo spazio luminale. (**Fig. 3**)



1. Fase di quiescenza tumorale
2. Distacco dei periciti e dilatazione vascolare
3. Fase di angiogenesi e di crescita vascolare
4. Formazione e maturazione di nuovi vasi
5. Vascolarizzazione tumorale: crescita neoplastica



**Fig 3.** Principali tappe dello “switch angiogenetico”. La maggior parte delle neoplasie cominciano la propria crescita in maniera del tutto “avascolare”, prima di raggiungere uno stato di quiescenza (1) caratterizzato da un equilibrio tra proliferazione ed apoptosi. E’ allora che avviene lo “switch angiogenetico”, al fine di consentire la crescita neoplastica. Il processo di angiogenesi comincia con la dilatazione vascolare (2), seguito dalla formazione di nuovi capillari (3) e dalla formazione e maturazione della nuova rete vascolare (4). L’angiogenesi prosegue durante la crescita tumorale al fine di assicurare un adeguato apporto di ossigeno e nutrienti ai tessuti.

L'angiogenesi svolge un ruolo fondamentale nella crescita e disseminazione tumorale. Durante il processo di carcinogenesi, la produzione di alcuni fattori da parte della neoplasia, in particolare VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) e FGF (Fibroblast Growth factor), in uno stadio molto precoce, non appena si raggiungono i 2mm circa, induce lo sviluppo della neovascolarizzazione per assicurare il trasporto di ossigeno e nutrienti al tessuto neoplastico, permettendone la sopravvivenza e la crescita. In condizioni fisiologiche, dei modulatori angiogenici stabiliscono un equilibrio tra le funzioni locali pro e anti-angiogeniche attraverso l'interazione con i recettori di superficie delle cellule endoteliali. L'attivazione del processo di angiogenesi necessita dunque di una modificazione dell'equilibrio in favore dei fattori proangiogenici. Questo "switch angiogenico" può essere realizzato dalle cellule tumorali attraverso molteplici modi:

- l'ipossia, inducendo la secrezione da parte del tumore dell'HIF (Hypoxia Induced Factor), che favorisce lo squilibrio a favore dei fattori pro-angiogenici e gioca un ruolo fondamentale nell'induzione di diversi fattori pro-angiogenici quali VEGF e PDGF.
- L'attivazione dei protooncogeni (RAS) o la neutralizzazione di alcuni geni oncosoppressori. Un esempio è la mutazione dell'antioncogene p53, regolatore positivo di fattori anti-angiogenici e negativo di fattori pro-angiogenici, in circa il 50% delle neoplasie.
- La sovraespressione di fattori di crescita, sia direttamente da parte delle cellule tumorali, sia attraverso il reclutamento di cellule ospiti, come macrofagi, che producono dei propri fattori angiogenici.

Nel caso dell'angiogenesi tumorale, e contrariamente a quanto avviene nei processi fisiologici, la fase di maturazione non ha luogo. Di conseguenza, l'assenza di stabilizzazione da parte delle cellule muscolari lisce e dei periciti conduce ad un'architettura vascolare del tutto disorganizzata. Quindi l'angiogenesi tumorale appare caratterizzata dalla presenza di vasi molto numerosi distribuiti in maniera anarchica, con cellule endoteliali interrotte, periciti distaccati ed una membrana basale irregolare, dalla presenza di shunt artero-venosi e da un aumento della permeabilità capillare (Fig. 4).

Quest'ultima è responsabile di una modificazione della perfusione e della permeabilità tissutale, evidenziabile dall'imaging e quantificabile con i metodi di imaging moderni.

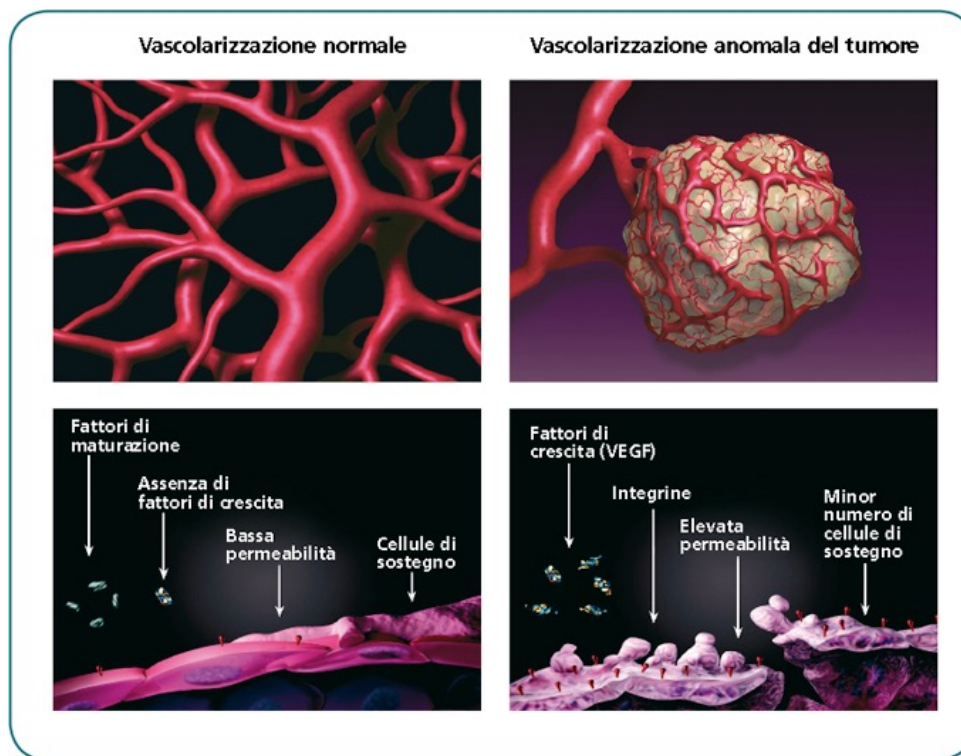


Fig. 4 Rappresentazione schematica della vascolarizzazione normale ed anormale (in presenza di una neoplasia).

#### 2.4.2. VALORE CLINICO DELL'ANGIOGENESI NEL TUMORE DELLA MAMMELLA

Studi su modelli sperimentali transgenici di neoplasia mammaria hanno mostrato che il parenchima mammario sano adiacente ad un tumore sviluppa un'angiogenesi due volte più frequentemente che il tessuto mammario a distanza, suggerendo che lo switch angiogenico si manifesti prima che le modificazioni morfologiche siano visibili. (72) Inoltre, è stato dimostrato che la quantificazione dell'angiogenesi nelle lesioni mammarie è utile nel predire l'evoluzione di un tumore in situ a tumore infiltrante e la risposta al trattamento. (73) In più, l'angiogenesi del tumore al seno sembra essere correlata alla presenza di micrometastasi ossee (11), oltre che alla sopravvivenza globale. (74)

Il ruolo dell'angiogenesi (in particolare VEGF ed i relativi recettori) è stato indagato come target di numerosi trattamenti. Il beneficio clinico dei trattamenti antiangiogenici è dovuto a meccanismi differenti. Queste molecole inibiscono la crescita dei vasi tumorali, bloccando la formazione di nuove ramificazioni ed inibendo l'arrivo di cellule derivanti dal midollo osseo nel tumore. Consentono, inoltre, la regressione dei vasi preesistenti. Questi trattamenti inibiscono i segnali di sopravvivenza indirizzati alle cellule endoteliali, di conseguenza, queste cellule diventano sempre più sensibili a trattamenti chemioterapici e radioterapici. I farmaci anti-angiogenetici incrementano questa sensibilità normalizzando la rete vascolare. Durante il trattamento, i vasi diventano maturi e funzionali, permettendo di liberare in maniera efficace la molecola antitumorale nel cuore della neoplasia. Questi dati spiegano perché un trattamento antiangiogenico, associato alla chemioterapia, sia più efficace della chemioterapia da sola. Sfortunatamente questa normalizzazione è transitoria. Dopo questa fase, si osserva una eccessiva regressione della vascolarizzazione o una mancata risposta della neoplasia al trattamento.



## 2.5 IMAGING DELLA NEOANGIOGENESI

La densità microvascolare (MVD microvessel density), valutata attraverso l'immunoistochimica, è il marcatore più frequentemente utilizzato per quantificare l'angiogenesi tumorale; altri parametri ugualmente valutati sono l'espressione dei fattori angiogenici, le molecole di adesione cellulare, la maturazione dei vasi e la proliferazione delle cellule endoteliali. Tuttavia nessuno di questi marcatori consente una stima affidabile del flusso ematico intratumorale, reperto estremamente variabile in relazione alla presenza degli shunt, dei fenomeni di stasi vascolare o di inversione del flusso nel contesto di una vascolarizzazione anarchica.

L'imaging dell'angiogenesi tumorale consente di studiare in vivo i fenomeni di neovascolarizzazione. Quest'ultima, infatti, gioca un ruolo importante nell'individuazione e nella caratterizzazione di una neoplasia, oltre che nella valutazione dell'efficacia di alcuni trattamenti, come quelli antiangiogenici.

I mezzi di contrasto iodati sono utilizzati da diversi anni al fine di migliorare il contrasto tra i differenti organi e tra la neoplasia ed il parenchima circostante. I mezzi di contrasto utilizzati in TC e RM sono dei prodotti a basso peso molecolare che diffondono in maniera rapida e significativa nello spazio interstiziale. Dopo l'iniezione endovenosa, il mezzo di contrasto raggiunge il circolo arterioso e la rete capillare, attraverso le cui pareti diffonde nello spazio interstiziale fino a quando non si raggiunge un equilibrio pressorio tra lo spazio vascolare e quello interstiziale. La pressione parziale del mezzo di contrasto diminuisce in seguito all'eliminazione renale dello stesso; il farmaco si sposterà dallo spazio interstiziale allo spazio vascolare fino alla sua completa eliminazione.

Il potenziamento contrastografico di un tumore mammario, osservato in RM dopo iniezione ev di mdc, è un fenomeno complesso, legato ad una serie di fattori quali la densità e la permeabilità vascolare, la cellularità e la quantità di acqua libera presente nel settore interstiziale ove diffonde il mezzo di contrasto. Questo spiega il potenziamento precoce ma soprattutto intenso, che si riscontra in un tumore della mammella. La presenza degli shunt artero-venosi, che drenano rapidamente il tumore, spiega in parte il fenomeno del wash-out osservato nella maggior parte dei tumori.

L'imaging dell'angiogenesi tumorale è un fenomeno complesso che varia in funzione del tipo di neovascolarizzazione tumorale osservata. Infatti, se la neovascolarizzazione è ottenuta principalmente attraverso la cooptazione, i vasi presentano un fenotipo identico al parenchima sano, senza shunt, senza modificazioni architetturali né aumento della permeabilità capillare. Questo potrebbe spiegare perché i tumori che presentano questo tipo di neovascolarizzazione siano meno visibili all'imaging dopo mdc. Un esempio potrebbe essere il glioblastoma cerebrale, molto difficile da individuare in uno stadio precoce in RM dopo mdc. (75)

In ecografia, l'effetto Doppler, che utilizza le modificazioni di frequenza prodotte attraverso il riverbero delle onde sonore su oggetti in movimento, come gli eritrociti circolanti, è stato inizialmente utilizzato per l'imaging della microvascolarizzazione tumorale. Più recentemente l'associazione del Doppler con mezzo di contrasto specifico ha consentito di migliorare l'individuazione del microcircolo tumorale fino ad un diametro vascolare di circa 40 micron. (76-77) A differenza dei mezzi di contrasto utilizzati in TC e RM, i prodotti di contrasto utilizzati in ecografia, che corrispondono a delle microbolle gassose delle dimensioni comprese tra 1 e 10 micron, restano confinati allo spazio intravascolare, non consentendo lo studio della permeabilità vascolare. L'applicazione dell'ecografia con mdc nella caratterizzazione delle lesioni mammarie ha mostrato un potenziamento più precoce che in RM, evidente già dal 20° secondo dall'iniezione del farmaco.

I tumori maligni presentano un enhancement prevalentemente periferico, a differenza delle lesioni benigne che mostrano un potenziamento più centrale. (78)

Il giudizio resta tuttavia limitato nell'imaging senologico routinario, contrariamente altre strutture come il fegato o i linfonodi. Infatti, l'ecografia mammaria utilizza onde ultrasonore ad elevata frequenza con indice meccanico elevato, responsabili della distruzione rapida delle microbolle durante il primo passaggio della sonda. In media la durata del mezzo di contrasto è di circa due minuti, cosa che rende difficile uno studio esaustivo di entrambe le mammelle.

### 2.5.1.RM MAMMARIA

Le indicazioni attuali all'esecuzione della RM mammaria sono state concordate durante il consenso europeo di Milano del 2008 che includeva oncologi, chirurghi, anatomopatologi e radiologi. (66) Queste comprendono indicazioni in fase di screening, di caratterizzazione, di stadiazione locale e nel follow-up.

- *Screening*: le indicazioni riconosciute sono: pazienti affette da mutazione BRCA1, BRCA2 o TP53; pazienti con parente di primo grado affetta da mutazione; paziente non sottoposta a verifica o con test non conclusivo se il rischio assoluto di tumore al seno è superiore o pari al 20-25% e pazienti sottoposte a radioterapia del tronco prima dei 30 anni. La RM è ugualmente raccomandata nella detezione delle neoplasie primitive nelle pazienti con metastasi di presumibile origine mammaria ma con un bilancio di estensione standard negativo (mammografia associata ad ecografia).
- *Caratterizzazione* in caso di dubbio persistente ed impossibilità di realizzare una biopsia dopo un bilancio standard comprendente mammografia con proiezioni aggiuntive ed ecografia.
- *Bilancio di estensione in paziente con tumore del seno istologicamente comprovato*; in caso di tumore lobulare infiltrante; discordanza dimensionale tra la mammografia e l'ecografia maggiore di 1 cm; in previsione di un'irradiazione parziale; diagnosi clinica di tumore con mammografia ed ecografia normali; pazienti di età inferiore ai quarant'anni; chemioterapia neoadiuvante programmata. Le lesioni aggiuntive individuate dalla risonanza magnetica e con potenziale impatto terapeutico devono essere sottoposte ad esame microistologico. L'esecuzione della RM non deve ritardare il trattamento di più di un mese.
- *Nel follow-up* di un tumore al seno la risonanza magnetica è indicata in caso di trattamento con chemioterapia neoadiuvante (prima di cominciare il trattamento, prima della chirurgia) ed in caso di dubbio diagnostico tra una recidiva locale e una cicatrice posta chirurgica.

Ulteriori indicazioni sono attualmente in fase di valutazione, come la stadiazione locale di un tumore duttale in situ, lo screening delle donne a rischio intermedio (mammelle ad elevata densità, lesioni a rischio istologico), la caratterizzazione di masse multiple, la valutazione di una secrezione mammaria o ancora la valutazione precoce della risposta alla chemioterapia neoadiuvante.

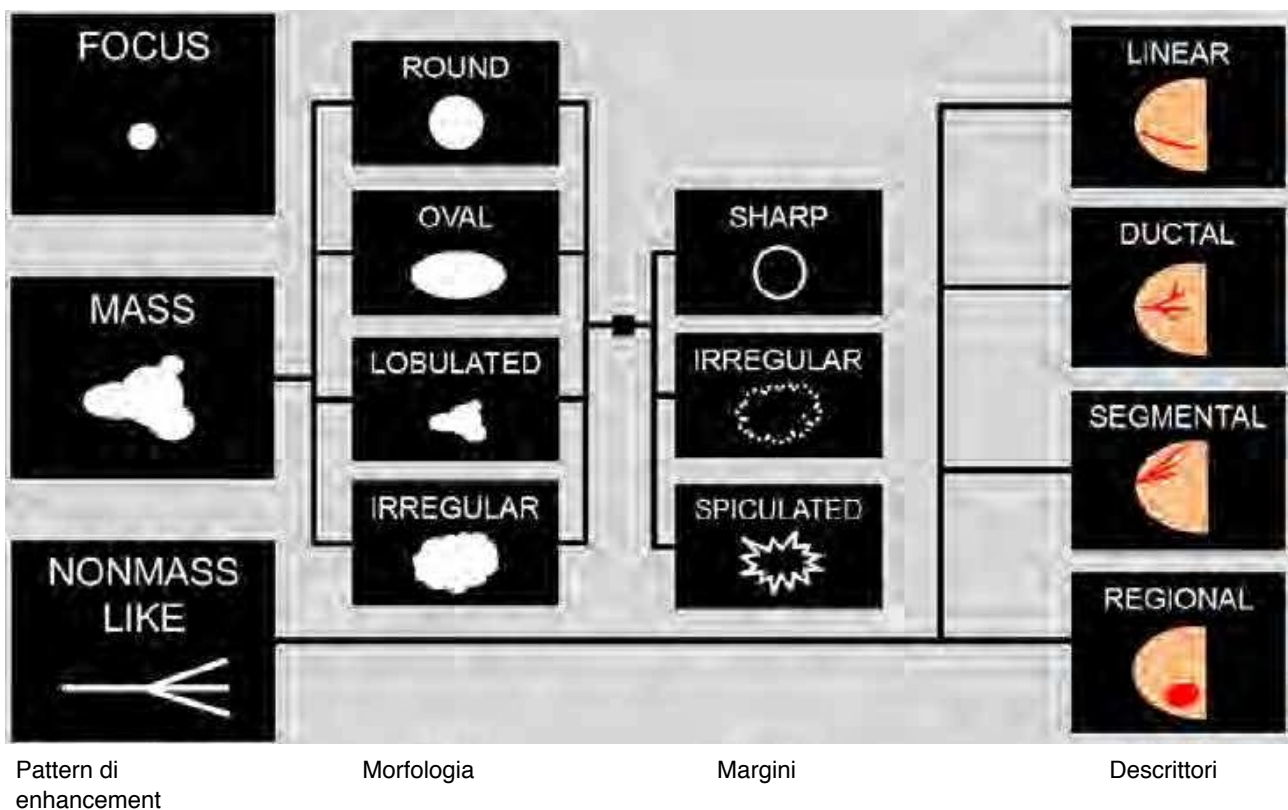
#### 2.5.1.1 Criteri di interpretazione

L'analisi morfologica dell'enhancement contrastografico costituisce la fase essenziale dell'interpretazione di un esame di RM. Tre sono i tipi di enhancement contrastografico che si possono riscontrare:

- Un enhancement contrastografico di tipo "focus": Area puntiforme di enhancement <5 mm, troppo piccola per poter essere ulteriormente caratterizzata. Può essere singola o multipla. Nella maggior parte dei casi la presenza di numerose aree focali di enhancement corrisponde alla

proliferazione di tessuto ghiandolare (adenosi focale), o a stimolazioni fisiologiche o farmacologiche. Non necessita di biopsia né di ulteriore sorveglianza.

- Enhancement di tipo “*massa*”: rappresenta il potenziamento contrastografico di una lesione occupante spazio tridimensionale, di dimensioni >5mm e visibile nelle sequenze morfologiche senza mdc. Questo tipo di enhancement è caratterizzato da forma (rotonda, ovale, lobulata o irregolare), contorni (ben circoscritti, irregolari o spiculati) e potenziamento (omogeneo, eterogeneo, anulare, centrale, setti interni che non potenziano o che potenziano).(Fig. 5)
- Enhancement “*senza massa*”: tipo di impregnazione che non corrisponde a nessuna lesione identificabile nelle sequenze morfologiche, non occupante spazio e non presenta caratteristiche puntiformi né di massa. Viene classificato sulla base della distribuzione spaziale (focale, lineare, segmentario, regionale o diffuso) delle caratteristiche interne (omogeneo, eterogeneo, puntiforme, micronodulare o reticolare) e della bilateralità (simmetrico o asimmetrico). (Fig 5)



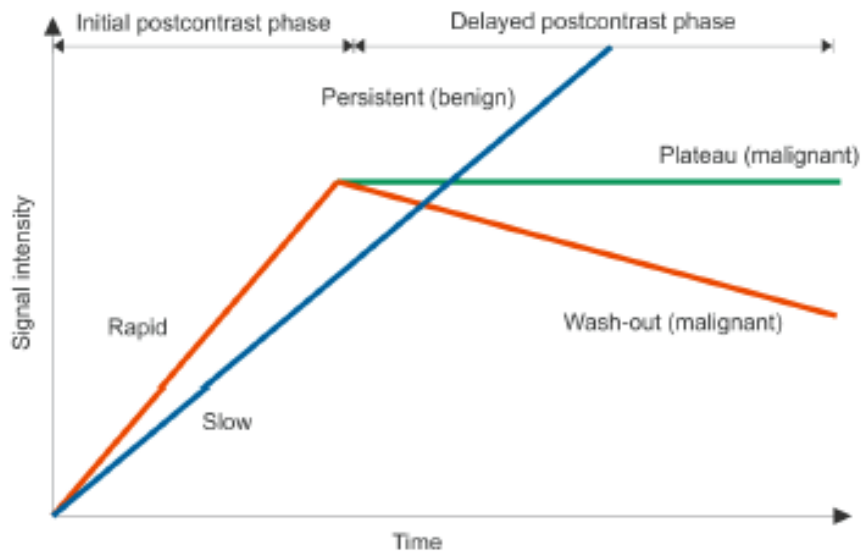
**Fig. 5.** Schema riassuntivo dei tre tipi di enhancement contrastografico riscontrabili in RM: focus, mass e non-mass enhancement.

Esaminate le caratteristiche morfologiche e di enhancement di una lesione, si procede alla valutazione cinetica del potenziamento contrastografico, attraverso le curve IS/T.

In questo tipo di valutazione si considera l’enhancement della fase precoce (wash in) espresso dalla verticalità della curva, correlato alla velocità con cui esso si manifesta nei primi 1-2 minuti dell’acquisizione dinamica e che può essere lento, medio o rapido. Schematicamente, si hanno tre tipi di curva (Fig 6):

- Tipo 1: enhancement lento e progressivo

- Tipo 2: enhancement rapido seguito da un plateau.
- Tipo 3: enhancement rapido ed intenso,  $>100\%$  nei primi 2 minuti , seguito da wash-out.



**Fig.6.** Cinetica di enhancement dopo iniezione e v di mdc paramagnetico

## 2.5.2 CORRELAZIONE RADIO-ANATOMO-PATOLOGICA

### 2.5.2.1. Enhancement del parenchima normale

Questo tipo di enhancement si riscontra più spesso nei seni densi ed è particolarmente significativo nelle donne tra i 35 ed i 50 anni. Ciò è probabilmente dovuto alla presenza di modificazioni adenomatose e fibrocistiche più frequenti in questa fascia di età.

I foci sono le anomalie più frequentemente riscontrate e sono presenti nel 29% delle pazienti sottoposte a RM per delle anomalie riscontrate mammograficamente. (79-80) Le aree di enhancement contrastografico si modificano rapidamente con le variazioni ormonali legate al ciclo mestruale. Esse sono meno evidenti tra il 7 ed il 20° giorno del ciclo.

Ulteriori aree di enhancement contrastografico di tipo benigno che si possono osservare nella ghiandola sana sono le placche di potenziamento eterogeneo, multiple e confluenti, predominanti nelle zone periferiche, correlate istologicamente a delle modificazioni fibrocistiche moderate o severe. (81)

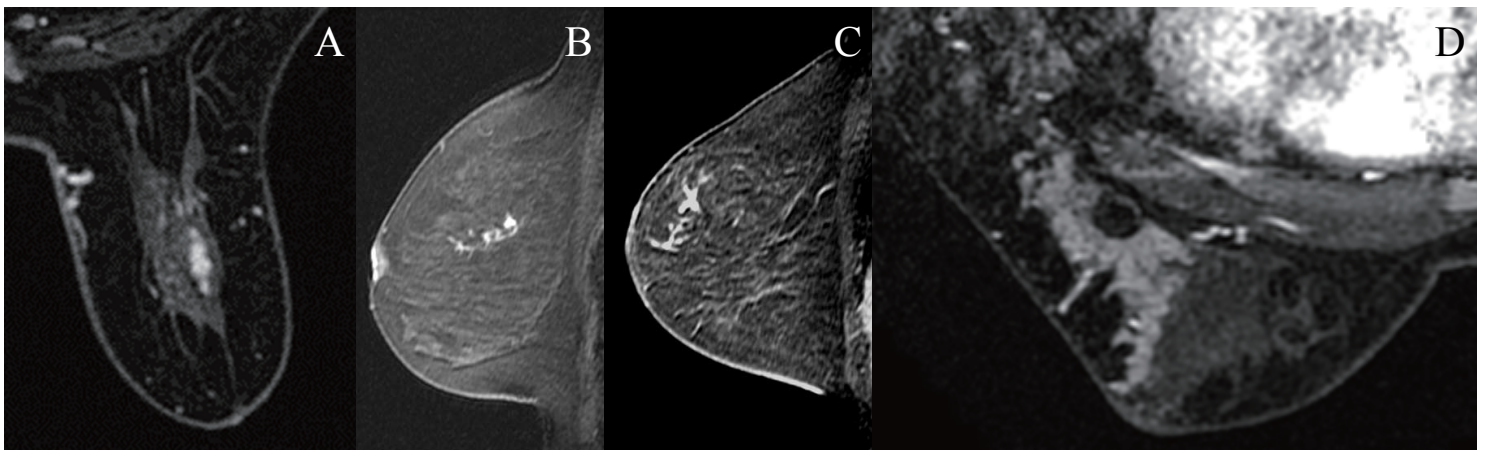
### 2.5.2.2. Enhancement del carcinoma in situ

La sensibilità della RM nei carcinomi duttali attualmente è valutata intorno al 70% e sembra essere più elevata nei casi di tumore intraduttale di alto grado. (82) Le curve di potenziamento sono spesso poco evocatrici di malignità, perché non presentano un rapido wash-out. L'enhancement contrastografico consente di individuare la porzione non calcifica del tumore in situ, integrando le informazioni fornite dalla mammografia.

Tuttavia la sensibilità e la specificità della RM non sono sufficienti a proporre l'esecuzione della RM come esame di routine nella diagnosi dei focolai di microcalcificazioni sospette. La RM potrebbe avere un ruolo nel bilancio di estensione, mettendo in evidenza dei focolai di tumore infiltrante non individuati inizialmente e consentendo una migliore analisi delle dimensioni tumorali visualizzando la parte non calcifica della lesione.

Tuttavia, la RM sembra sovrastimare l'estensione del tumore in situ, specialmente nelle forme con enhancement eterogeneo.

Il comportamento del tumore in situ in RM è molto variabile, dal momento che possiamo avere dei casi caratterizzati dalla totale assenza di enhancement a casi con potenziamento rapido e rapido wash-out. In presenza di potenziamento contrastografico, quest'ultimo sarà più spesso di tipo non-mass (90% nella casistica di Nunes et al) (83) e può avere differenti tipi di distribuzione (Fig. 7):



**Fig.7** Distribuzione del NME: in A si osserva un NME di tipo lineare micronodulare; in B lineare; in C lineare ramificato e in D un NME di tipo segmentale, con morfologia triangolare ed apice rivolto verso il capezzolo

- zona focale di enhancement micronodulare
- enhancement lineare
- enhancement duttale (micronodulare secondo un asse diretto verso il capezzolo, con delle ramificazioni duttali)
- enhancement segmentario, triangolariforme con apice verso il capezzolo.

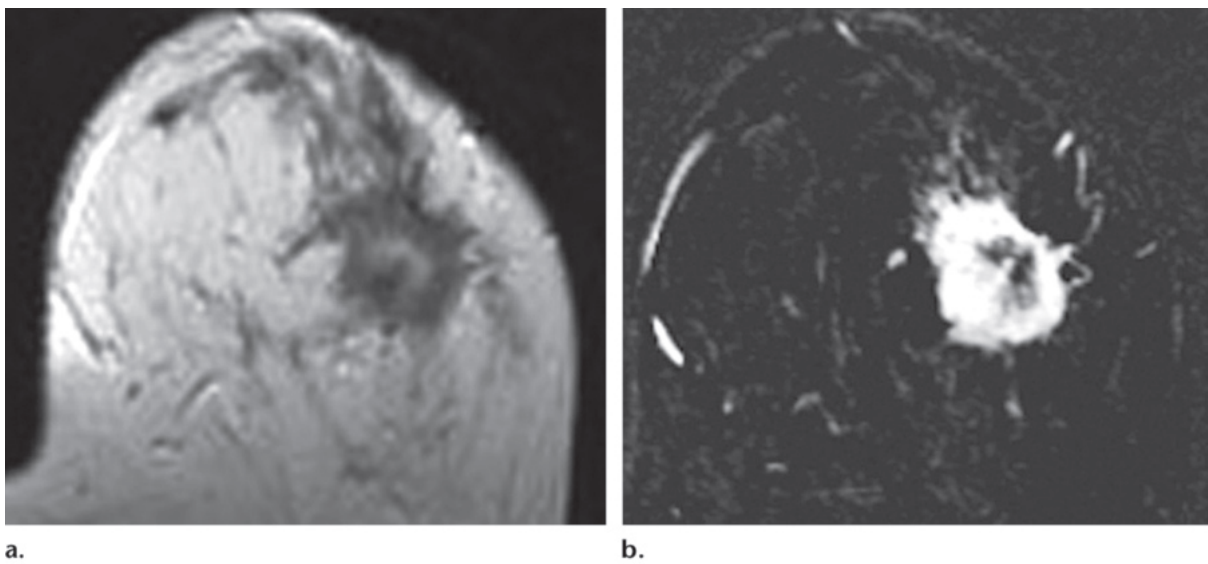
Dal punto di vista della cinetica contrastografica, la maggior parte di questi tumori ha delle curve atipiche, di tipo 1, progressive senza wash-out precoce. Sembra che questo tipo di comportamento sia dovuto non tanto ad un incremento dei microvasi tumorali, quanto ad un aumento della permeabilità capillare. Infatti, uno studio in microscopia a fluorescenza con raggi X ha mostrato la presenza di un'elevata concentrazione di gadolinio lungo ed all'interno dei canali tumorali, in assenza di globuli rossi, suggerendo come il gadolinio penetri e si concentri nei canali tumorali per diffusione, anch'essa correlata ad un aumento di permeabilità della membrana basale. Inoltre, i carcinomi in situ presentano un aumento dello spazio extravascolare ed extracellulare. La distanza tra i vasi e i dotti galattofori all'interno della neoplasia, la permeabilità della membrana basale ed il volume dei canali disponibili, sono fattori fisiologici che influenzano il potenziamento contrastografico in RM per questo tipo di tumore.

### **2.5.2.3. Enhancement del carcinoma infiltrante**

La sensibilità della RM nella diagnosi dei tumori infiltranti è del 95-100%, ma con una specificità variabile tra il 26-95%, in base alla popolazione studiata e alla metodica di RM utilizzata.

I falsi negativi corrispondono alle aree di enhancement contrastografico che mascherano una lesione, a determinati sottotipi istologici come il tumore midollare ed alle lesioni di piccole dimensioni (il 3% dei falsi negativi misurano meno di 3mm nello studio di Schnall et al). (84) Il 60% dei tumori infiltranti ed il 90% dei tumori duttali infiltranti si manifestano sotto forma di una massa. La presenza di contorni spiculati o irregolari è evocatrice della malignità della lesione. Al contrario, contorni netti o lobulati sono più suggestivi di una lesione benigna, anche se talvolta si possono ritrovare nel 17% dei tumori maligni. (85) Il potenziamento contrastografico periferico ha un VPP > 80% per malignità. Alcuni studi di correlazione radio-istopatologica hanno dimostrato che questo tipo di enhancement è da correlare con una densità microvascolare più significativa in periferia che al centro del tumore (Fig. 8) Questo aspetto sembra inoltre essere associato in maniera importante a fattori prognostici negativi, quali grado tumorale elevato ed assenza di recettori ormonali. (86) Più raramente questo aspetto può essere correlato ad una necrosi centrale.

Riguardo la cinetica di potenziamento, il 57% dei tumori infiltranti presenta una cinetica di tipo 3, il 34% di tipo 2 ed il 9% di tipo 1. (87)



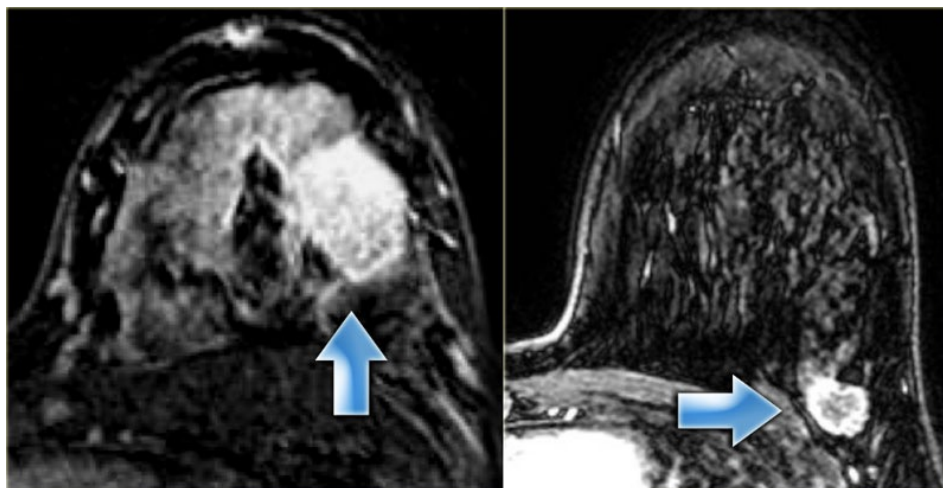
**Fig 8.** Carcinoma lobulare infiltrante in una donna di 50anni. (a) La sequenza T2-pesata mostra una lesione a margini mal definiti nel QIE, ipointensa perifericamente con area di iperintensità centrale. (b) Sequenza T1-pesata dopo iniezione ev di mdc mostra l'intenso enhancement contrastografico, prevalentemente periferico, della lesione.

L'enhancement osservato in RM è tuttavia variabile e dipende dal tipo istologico della neoplasia.

*Il carcinoma duttale infiltrante* si presenta più spesso sotto forma di una massa a contorni spiculati o irregolari. La cinetica di potenziamento è spesso di tipo 3. (Fig 9)

*Il carcinoma lobulare infiltrante* è associato ad una sensibilità elevata in RM, stimata intorno al 96% (88). Le principali caratteristiche morfologiche descritte in letteratura sono una massa spiculata (50%), una massa irregolare o spiculata circondata da numerosi foci (30%), un enhancement segmentario con distorsione architetturale (10%). La cinetica di potenziamento è più spesso di tipo 2. Infine, anche se di grandi dimensioni, questo tipo di neoplasia può non presentare alcun potenziamento contrastografico, rappresentando uno dei falsi negativi potenziali della RM.

*Il carcinoma mucinoso* presenta un potenziamento spesso progressivo, mimando una lesione benigna. La presenza di contorni mal definiti è un criterio discriminante.



**Fig.9.** Carcinoma duttale infiltrante: si osserva una lesione espansiva di cospicue dimensioni, caratterizzata da intenso e disomogeneo enhancement contrastografico, a margini irregolari; si associa una linfadenopatia, parzialmente necrotica, lungo il prolungamento ascellare omolaterale.



### 3. CEM (CONTRAST ENHANCED MAMMOGRAPHY)

Ad oggi la RM rappresenta la tecnica gold standard nel fornire informazioni di tipo funzionale riguardo la neovascolarizzazione tumorale, aumentando nel contempo la detezione e la caratterizzazione di lesioni maligne.

La RM è caratterizzata da una buona risoluzione spaziale e da un'elevata sensibilità, sebbene sia gravata da una serie di limiti, quali i costi elevati, i lunghi tempi di acquisizione e la ridotta disponibilità sul territorio.

L'angiommammografia è una tecnica emergente nel campo della diagnostica senologica, in cui l'uptake di mdc è utilizzato per evidenziare le aree di neoangiogenesi, in maniera simile alla RM.

Sulla base della letteratura recente la CEM si è dimostrata più sensibile della mammografia nelle detezioni di lesioni neoplastiche, con valori simili a quelli della RM (96-100%). Questa tecnica sembra essere molto promettente in relazione ai costi limitati, alla più semplice reperibilità ed alla possibilità di poter essere effettuata nelle pazienti che presentano controindicazioni all'esecuzione della RM.

#### 3.1 PRINCIPI TECNICI

Due tecniche di angiommammografia sono state sviluppate: la tecnica a sottrazione temporale e la tecnica a doppia energia.

*La tecnica a sottrazione temporale* si basa sulla sottrazione logaritmica di immagini acquisite dopo iniezione endovenosa di mezzo di contrasto ad una immagine precontrastografica, permettendo di ottenere una serie di immagini dove solo le aree di contrast uptake sono visibili (Fig.10). Il tipo di mdc, la concentrazione e la quantità iniettata sono le stesse utilizzate in TC, quindi una concentrazione di iodio pari a circa 300-350 mg/ml, una quantità di 1-1,5ml/kg iniettati ad una velocità di circa 1-3ml/s.

Tutte le immagini acquisite utilizzano uno spettro di raggi X ad alta energia, ottenute con tensioni di accelerazione del tubo di raggi X comprese tra 45-49kVp, utilizzando un filtro in rame.(89-91)

Come già descritto, ogni immagine ottenuta dopo iniezione ev di mdc viene sottratta logaritmicamente all'immagine maschera pre-contrasto. Tutte le immagini sono acquisite durante la stessa compressione; tuttavia, il processo di sottrazione necessita di una resincronizzazione spaziale delle immagini in relazione agli artefatti da movimento che insorgono durante la compressione. L'analisi del potenziamento contrastografico e del wash-out della lesione sospetta viene effettuata disegnando delle ROI (region of interest) nelle aree di enhancement e nel parenchima normale. Fatto ciò si ottengono le curve cinetiche di enhancement.

La durata totale di questo tipo di esame è di circa 15 minuti, con una dose di radiazioni erogata compresa fra 1 e 3mGy, simile alla dose erogata in una singola proiezione mammografica.

La differenza rispetto alla RM risiede nel fatto che, in RM, una eventuale neoplasia è già visibile nelle immagini pre-contrastografiche. Un'altra delle limitazioni di questa tecnica consiste nel mantenere la stessa posizione per lungo tempo, generando quindi artefatti da movimento con conseguente degradamento dell'immagine.

*La tecnica a doppia energia* sfrutta la dipendenza energetica dell'attenuazione subita dai raggi X dalle differenti strutture che attraversano nella mammella, nello specifico iodio e tessuti molli. Una coppia di due immagini, a bassa ed alta energia, è ottenuta dopo somministrazione endovenosa di



mezzo di contrasto iodato. Successivamente, le due immagini vengono elaborate per evidenziare le aree di contrast uptake. (Fig 11).

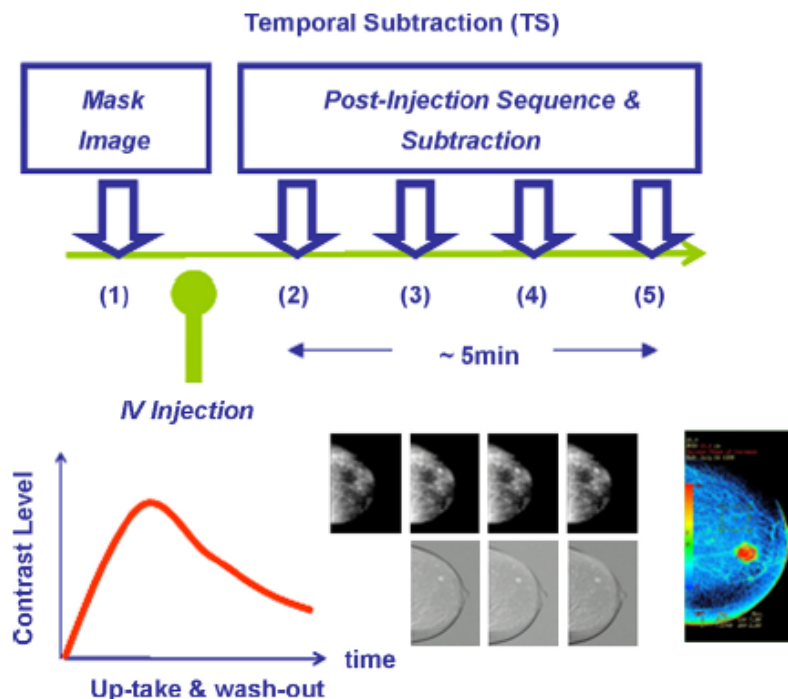


Fig. 10: Tecnica della sottrazione temporale

Le immagini ad alta energia richiedono un adattamento del sistema digitale; lo spettro di raggi X deve consentire di ottenere un fascio radiante con energia superiore a quella caratteristica del K edge dello Iodio (33,2KeV), oltre il quale l'attenuazione dello Iodio aumenterebbe bruscamente. L'intervallo tra l'acquisizione delle due immagini a doppia energia è di circa 1 secondo e corrisponde quindi alla durata della compressione ghiandolare. Il vantaggio di questa tecnica, rispetto alla precedente, sta nella possibilità di poter acquisire più proiezioni di entrambe le mammelle con una sola iniezione di mdc. (92-93)

L'analisi delle immagini si basa sull'elaborazione di ogni proiezione per ottenere un'immagine sottratta in cui sono visibili solo le aree di contrast enhancement.

I criteri di interpretazione si basano sulla presenza o meno di potenziamento contrastografico, la sua morfologia e l'intensità. La durata totale dell'esame è di circa 5-10 minuti, in relazione al numero di proiezioni realizzate.

La dose totale di radiazioni erogata per una coppia di immagini ad alta e bassa energia è circa 20-50% più alta della dose richiesta per una singola proiezione in mammografia convenzionale, fattore che varia anche in relazione allo spessore mammario ed alla composizione tissutale. (94)

Ciascuna delle due tecniche presenta vantaggi e svantaggi. La tecnica a sottrazione temporale offre la possibilità di analizzare la cinetica di enhancement di una lesione sospetta, in maniera simile a quanto si fa in RM. Tuttavia, questa tecnica richiede una compressione ghiandolare prolungata, che dura per tutta la durata dell'acquisizione dell'esame. Questo fattore di discomfort per la paziente è causa di artefatti da movimento: infatti il minimo movimento tra l'immagine maschera e l'immagine post-contrasto sarà responsabile di artefatti nelle immagini sottratte. Al contrario, la tecnica a doppia energia non fornisce informazioni riguardo la cinetica di enhancement perchè il numero di

immagini ottenute dopo mdc è limitato per motivi di radioprotezione. Tuttavia, questa tecnica consente di acquisire multiple proiezioni della stessa mammella o di entrambe; inoltre, è meno sensibile agli artefatti da movimento perché l'intervallo di tempo tra l'acquisizione ad alta e a bassa energia è molto breve. Infine, dal momento che la durata della compressione della mammella è ridotta, questa tecnica è più tollerata rispetto alla sottrazione temporale.

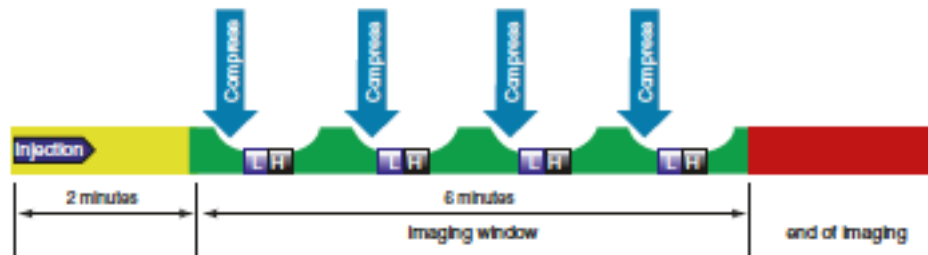


Fig.11. Tecnica a doppia energia

## 3.2 STATO DELL'ARTE

### 3.2.1. Accuratezza diagnostica della CEDM

Dati recenti di letteratura stimano la sensibilità della CEDM nel riconoscere lesioni neoplastiche compresa tra l'86-100%; al contrario, i risultati sulla specificità sono piuttosto discordanti e variabili. Ciò sembra essere dovuto all'eterogeneità degli studi proposti, nonché alla relativa bassa numerosità dei campioni ed alla iniziale, scarsa familiarità del radiologo con la tecnica.

Rispetto alla FFDM (Full-Field Digital Mammography) Lobbes et al (95) hanno evidenziato una migliore performance diagnostica della CEDM in una casistica di 113 pazienti richiamate dallo screening. Gli autori hanno osservato valori di sensibilità pari a 100%, specificità 88%, VPP 76% e VPN 100%. In particolare, la metodica si è dimostrata molto utile nel migliorare la specificità, riducendo così i FP. Un dato molto interessante è l'elevato VPN, indicativo di assenza di neoplasia in mancanza di enhancement.

Uno studio che ha dimostrato analoghi risultati è quello condotto da Lalji et al (96) su 199 pazienti richiamate dallo screening, ove si sono osservati elevati valori di accuratezza diagnostica rispetto all'FFDM.

Una recente metanalisi è stata effettuata da Tagliafico et al (97) su tutta la letteratura esistente riguardo la CEDM, utilizzando il metodo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) consistente in una checklist di 27 requisiti di idoneità. Dei 643 studi esaminati, solo 8 rispettavano i criteri; di questi, 4 erano prospettici e 4 retrospettivi. Gli autori hanno evidenziato valori di sensibilità pari al 98% e circa 58% per la specificità; tuttavia questa analisi presenta una serie di limitazioni, quali l'eterogeneità degli studi analizzati (prospettici e

retrospettivi), compresi anche tre studi provenienti dallo stesso gruppo di lavoro; inoltre, la specificità è stata valutata in soli 6 studi, mentre la sensibilità in 8.

Dal momento che l'immagine a bassa energia presenta le stesse caratteristiche fisiche (stesso kVp) della FFDM, alcuni studi si sono focalizzati sul confronto tra immagini CEDM a bassa energia e le immagini ottenute con FFDM, per dimostrarne l'equivalenza in termini di accuratezza diagnostica. Questi studi concordano tutti nell'affermare che non vi sia differenza statisticamente significativa tra le immagini a bassa energia e la FFDM. In particolare, in uno studio di Lalji et al (98), due radiologi indipendenti hanno osservato 147 casi di FFDM e di CEDM a bassa energia, mettendoli a confronto utilizzando i 20 criteri EUREF. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative dal punto di vista della qualità delle immagini per 17/20 criteri, indicando che le immagini a bassa energia sono accurate quanto quelle ottenute con FFDM.

In uno studio della Fallenberg et al (99) la CEDM ha dimostrato la stessa sensibilità della CEDM +FFDM con un incremento del 6.2% dell'AGD (average glandular dose). Gli autori suggeriscono che quando sia disponibile la CEDM, la FFDM può essere evitata, con una riduzione del 61% della dose di radiazioni, specialmente nelle donne con seno denso.

Cheung et al (100) hanno ipotizzato che la CEDM possa essere una metodica utile nella valutazione delle microcalcificazioni. In questo studio sono state analizzate 59 donne con microcalcificazioni sospette senza una massa associata, per verificare una eventuale correlazione tra il tipo di microcalcificazioni e l'uptake di mdc. In totale 37 microcalcificazioni sono state classificate a basso rischio e 22 a rischio intermedio o alto. Delle 59 microcalcificazioni, 22 sono state diagnosticate come tumori, 19 come lesioni atipiche e 18 come lesioni benigne. Quando le microcalcificazioni venivano classificate ad alto rischio, si è osservato un enhancement in CEDM. Tuttavia, la presenza di enhancement non era necessariamente suggestiva di malignità, dal momento che anche le microcalcificazioni benigne possono mostrare potenziamento contrastografico. 10 delle 37 microcalcificazioni amorphe erano associate ad enhancement; cinque sono state diagnosticate come neoplastiche e cinque come non neoplastiche. Delle 22 microcalcificazioni a rischio intermedio ed alto, 16 mostravano enhancement, di queste 15 erano neoplastiche e una non neoplastica. La sensibilità dell'enhancement si è rivelata pari a 90.9% , con 83.8% di specificità, VPP 76.9% e VPN 93.94%.

La CEDM può anche essere utilizzata nella valutazione delle distorsioni architetturali; il rationale dietro questo utilizzo risiede nel fatto che distorsioni sospette mammograficamente che presentano contrast enhancement sono meritevoli di ulteriori approfondimenti, mentre l'assenza di potenziamento può evitare biopsie inutili.(101)

Uno degli studi più significativi in tal senso è stato condotto da Patel et al (102) su 49 distorsioni architetturali: gli autori hanno osservato che le distorsioni individuate in tomosintesi e che mostravano contrast enhancement in CEDM erano spesso associate alla presenza di lesioni maligne. Il 75% delle distorsioni mostravano enhancement, con VPP del 78,4%, sensibilità del 96,7%, specificità del 57,9% e VPN del 91.7%. L'elevata sensibilità e VPN della metodica in presenza di distorsioni architetturali sembra essere molto promettente nella diagnosi di lesioni maligne aiutando anche ad evitare biopsie inutili in assenza di contrast enhancement.

### **3.2.2 CEDM nelle mammelle dense**

E' ormai noto che uno dei limiti maggiori della FFDM sia l'elevata densità mammaria.

La CEDM sembra avere del potenziale nel migliorare la sensibilità della metodica mammografica.

Fallenberg et al (103) si sono focalizzati su questo argomento, confrontando la sensibilità della FFDM e CEDM rispetto alla FFDM + CEDM. I risultati hanno dimostrato una migliore sensibilità della CEDM rispetto alla FFDM nelle mammelle dense (93% vs 72%) e valori simili sono stati

ottenuti per la CEDM rispetto alla FFDM+CEDM. Tale metodica è stata pertanto proposta come valida alternativa nelle mammelle dense.

Da allora, altri studi hanno confermato i risultati della Fallenberg. In uno studio condotto da Mori et al (104), gli autori hanno suggerito che la CEDM fornisca una migliore performance diagnostica rispetto alla FFDM; infatti l'utilizzo della CEDM è in grado di ridurre i falsi negativi, specialmente nelle donne con seno denso. In questo studio sono state analizzate 143 mammelle sottoposte sia a CEDM che a FFDM e al 40% di queste è stata diagnosticata una neoplasia sulla base dell'esame microistologico. La CEDM ha evidenziato otto falsi negativi tra i 58 tumori mammari (sensibilità dell'86%) e cinque falsi positivi (specificità del 94%). L'accuratezza della metodica era pari al 91%. Al contrario la sensibilità della FFDM era pari al 53% con una specificità dell'86%. La FFDM non ha evidenziato 27 casi di tumore mammario; di questi 27, 25 sono stati riscontrati in mammelle dense.

Cheung et al (105) hanno analizzato 100 lesioni (72 neoplasie e 28 lesioni benigne) in 89 donne. L'utilizzo della CEDM ha migliorato la diagnosi di neoplasia rispetto alla FFDM sia in termini di sensibilità che di specificità. (Tabella 7)

Study	Patients	Sensitivity CEDM (%)	Specificity CEDM (%)	Sensitivity FFDM (%)	Specificity FFDM (%)
Cheung 2014	89	93	68	71	52
Mori 2017	72	86	94	53	86

**Tabella 7.** Confronto sensibilità/specificità tra CEDM e FFDM nelle mammelle dense

La CEDM sembra essere di grande aiuto come metodica problema-solving nei casi inconclusivi con le metodiche tradizionali. Tardivel et al (106) hanno analizzato 195 pazienti con lesioni dubbie identificate all'imaging convenzionale. Il mdc ho consentito di identificare e caratterizzare nuove lesioni; dei 195 casi, il 21% ha modificato il planning terapeutico, subendo un intervento più esteso o sottoposte a chemioterapia neoadiuvante, mentre sono state evitate biopsie non necessarie in 20 pazienti con reperti CEDM negativi. L'utilizzo della CEDM ha migliorato la diagnosi di tumore rispetto all'imaging convenzionale, con valori di sensibilità del 94%, specificità 74%, VPP e VPN pari a 91% e 81% rispettivamente.

### 3.2.3 CEDM a confronto con la RM mammaria

La CEDM si è dimostrata una potenziale alternativa alla RM nell'imaging funzionale della mammella, evidenziando le aree di maggior vascolarizzazione correlate all'angiogenesi tumorale. Molti sono stati gli studi focalizzati sul confronto tra le due metodiche.

La sensibilità si è dimostrata la stessa per entrambe, mentre per quanto riguarda la specificità, sono ancora pochi i dati disponibili in letteratura. Lo studio di Fallenberg è stato l'unico ad aver confrontato la specificità delle due metodiche, riscontrando valori pari al 94% per la CEDM e dell'88% per la RM. (Tabella 8)

Investigator	Patients	Age (mean)	No. of cancers	Sensitivity		Specificity		PPV	
				MRI (%)	CEDM (%)	MRI	CEDM	MRI	CEDM
Jochelson 2012	72	49.6	52	96	96	–	–	85%	97%
Fallenberg 2014	80	–	80	97	100	–	–	–	–
Luczynska 2015	102	–	81	93	100	–	–	74%	77%
Fallenberg 2016	155	53	273	95	94	88%	94%	–	–
Li 2017	48	56	62	100	100	–	–	94%	97%

**Tabella 8.** Confronto sensibilità/specificità tra CEDM e RM: la sensibilità è simile per entrambe le metodiche, mentre la specificità è significativamente più alta per la CEDM nell'unico studio che ha analizzato questo valore. Anche il VPP è alto sia per la CEDM che per la RM, riducendo così il numero di FP.

Il primo studio che ha confrontato le due metodiche è stato quello di Jochelson et al (107); entrambe hanno identificato 50/52 lesioni, mostrando la stessa sensibilità (96%), sebbene la CEDM abbia dimostrato una sensibilità inferiore nell'identificare lesioni aggiuntive omolaterali, rispetto alla RM. La CEDM ha mostrato un maggiore VPP (97% vs 85%), aumentando così la specificità ed evidenziando solo due falsi positivi rispetto ai 13 della RM. Questi risultati potrebbero essere spiegati dalla differente tempistica di acquisizione delle due metodiche e dalla differente composizione molecolare del mezzo di contrasto; il mdc iodato persiste nella mammella per più di 10 minuti, consentendo una migliore visualizzazione delle lesioni con enhancement ritardato.

Luczynska et al (108) hanno arruolato 102 pazienti in uno studio CEDM/RM, identificando 118 lesioni con entrambe le metodiche. La sensibilità si è rivelata del 100% con la CEDM e del 93% con la RM; l'accuratezza diagnostica pari al 79% con la CEDM e del 73% con la RM. Questi risultati dimostrano che la CEDM ha un elevato VPN, simile a quello della RM.

Il gruppo di Li et al (109) ha retrospettivamente confrontato le due metodiche su 48 pazienti; la CEDM ha evidenziato 64 lesioni, tutte visibili anche in RM, di cui 62 maligne e due benigne. La RM aveva evidenziato 66 lesioni, due in più rispetto alla CEDM, rivelatesi poi benigne all'esame istologico. Entrambe le metodiche hanno mostrato una sensibilità del 100%, ma la CEDM ha mostrato un miglior VPP e un minor tasso di falsi positivi. La morfologia delle lesioni maligne era la stessa sia in CEDM che in RM.

Un altro studio della Fallenberg (110) ha confrontato le dimensioni della lesione indice tra FFDM, RM e CEDM in 59 casi sottoposti a tutte e tre le metodiche. I risultati hanno evidenziato una lieve sottostima delle dimensioni tumorali della FFDM e RM rispetto alla CEDM ed all'istologia, confermando come la CEDM abbia una buona correlazione con l'istologia nel determinare le dimensioni tumorali (Tabella 9).

Technique	Lesions	Average (mm)	SD
FFDM	59	27.31	22.18
CEDM	59	31.62	24.41
MRI	59	27.72	21.51
Size pathology	59	32.51	29.02

**Tabella 9.** Confronto delle delle dimensioni tumorali tra FFDM, CEDM e RM

Lobbes et al (111) ritengono che la CEDM non sia inferiore alla RM nella valutazione delle dimensioni tumorali; infatti, utilizzando il campione chirurgico come gold standard, gli autori hanno valutato 57 esami CEDM confrontandoli con la RM. Il coefficiente di correlazione di Pearson era >0.9 per la CEDM vs l'istopatologia, con  $p < 0.0001$ , lo stesso valore riscontrato per la RM, con una differenza media di 0.03mm (vs 2.12 per la RM), dimostrando la non necessità di effettuare una RM dopo aver eseguito la CEDM.

### **3.3 PROTOCOLLO**

Prima di cominciare l'esame, la paziente deve essere informata riguardo la procedura e le possibili reazioni avverse al mezzo di contrasto iodato, fornendo il suo consenso alla procedura. Dopo un adeguato ragguaglio anamnestico, comprendente un'eventuale diatesi allergica, nonché la valutazione dei valori di funzionalità renale, viene posizionato un accesso venoso con un ago di 22-G nella fossa antecubitale. Attraverso un iniettore viene somministrata una dose di 1,5 ml/kg di mdc iodato (300-370 mgI/ml) ad una velocità di 2-3ml/s; viene successivamente somministrata una dose di 20ml di soluzione salina per aumentare il rilascio di mdc ai tessuti, migliorando quindi la qualità dell'immagine. Terminata la somministrazione del farmaco, il tubo di connessione è staccato dalla paziente, mentre l'accesso venoso resta in sede fino alla fine dell'esame. L'acquisizione delle immagini comincia due minuti dopo l'iniezione, cercando di terminare l'esame entro 8 minuti. Durante questo periodo di tempo la paziente viene monitorata per ogni reazione avversa al mezzo di contrasto iodato. Il ritardo di due minuti dopo l'iniezione è essenziale dal momento che, cominciando la compressione della mammella troppo precocemente, si rischia che il mdc venga ritenuto nei vasi all'esterno della mammella, impedendogli di fluire in quantità necessaria per poter essere visualizzato nelle immagini precoci.

L'acquisizione delle immagini prevede le classiche proiezioni in CC e MLO per entrambe le mammelle, a bassa e ad alta energia. Si comincia di solito dalla mammella sede della neoplasia per poter evidenziare l'enhancement precoce e minimizzare i risultati falsi negativi derivanti da un wash-out precoce; successivamente si procede all'imaging della mammella controlaterale. Se si osserva un enhancement nel lato sospetto, si effettua un'ulteriore proiezione dopo otto minuti, per valutarne la cinetica di enhancement e stabilire la probabilità di malignità.

I radiogrammi a bassa energia sono eseguiti con lo stesso kVp della mammografia digitale, cioè 25-33 kVp, e con lo stesso filtro di rodio o argento. L'acquisizione ad alta energia è invece seguita con valori di kVp più alti, compresi tra 45-49, ottimizzandoli al K-edge dello Iodio ed usando un filtro in rame. Il filtro in rame rappresenta la scelta più idonea dal momento che questo materiale è relativamente trasparente ai raggi X alle energie in cui vengono attenuati dall'iodio, fornendo quindi un contrasto elevato nelle immagini. Le immagini ricombinate sono prodotte dall'eliminazione del tessuto ghiandolare di fondo ed inviate al PACS, insieme alle immagini a bassa energia.

### **3.4 INDICAZIONI CLINICHE**

Come discusso in precedenza, i principi teorici alla base della RM e della CEDM sono pressoché comparabili; sulla scorta delle crescenti evidenze scientifiche, anche le indicazioni cliniche sono sovrapponibili. In termini di tolleranza da parte della paziente, sembra che la CEDM venga preferita rispetto alla RM; tuttavia, si deve sottolineare che la mammografia con mezzo di contrasto è ancora una tecnica relativamente recente e, di conseguenza, le basi scientifiche sulla sua applicazione derivano da studi retrospettivi o da studi con casistiche relativamente limitate.

#### **3.4.1. Reperti dubbi riscontrati agli esami di imaging convenzionali**

La popolazione in cui più frequentemente si riscontrano dei reperti inconclusivi sono le donne che partecipano ai programmi di screening. Infatti, nella maggior parte di questi programmi, vengono acquisite delle proiezioni standard sulla base delle quali il radiologo può decidere di richiamare la paziente per ulteriori approfondimenti in caso di reperti dubbi.

Lobbes (95) ha studiato la performance diagnostica della CEDM in pazienti richiamate dal programma di screening nazionale. La CEDM si è dimostrata molto utile in questo contesto clinico,

rispetto alla metodica digitale: delle 116 pazienti richiamate, 113 sono state sottoposte all'esame; la mammografia con mezzo di contrasto ha mostrato valori di sensibilità pari al 100% (+3% rispetto alla FFDM), specificità 88% (+46%), VPP del 76% (+37%) e VPN del 100% (+3%). Tuttavia, solo due radiologi hanno partecipato alla lettura delle immagini.

Uno studio successivo di Lalji et al (96) ha coinvolto 10 radiologi nella lettura di 199 casi di CEDM, ognuno con differenti livelli di esperienza con la metodica. Di nuovo la CEDM è stata in grado di aumentare l'accuratezza diagnostica in tutti i lettori, con livelli di sensibilità e specificità pari al 90% e 70% rispettivamente. Gli autori concludono sostenendo che questi risultati iniziali sono stati confermati anche in presenza di radiologi meno esperti nella lettura degli esami CEDM.

Per poter essere utilizzata come metodica problem-solving, la tecnica scelta deve essere caratterizzata da un'elevata sensibilità. La letteratura ci ha esaurientemente dimostrato come la mammografia con mdc abbia una sensibilità paragonabile a quella della RM.

Jochelson et al (107) in uno studio in cui si confrontavano le due metodiche su 52 donne, hanno dimostrato una pari sensibilità: 96%; tuttavia, la CEDM ha rivelato meno falsi positivi rispetto alla RM. In uno studio caratterizzato da più lettori, Fallenberg et al (103) hanno analizzato la performance diagnostica delle due metodiche in una coorte di 64 lesioni mammarie, concludendo che la curva ROC per la CEDM fosse significativamente maggiore rispetto alla mammografia digitale (0.84 vs. 0.79) e simile a quella della RM.

Questi studi dimostrano come la CEDM sia un'ottima metodica problem-solving, con valori di sensibilità nell'evidenziare lesioni maligne pari a quelli della risonanza magnetica. Inoltre, alcuni studi suggeriscono che anche la specificità sia maggiore, risultando in minori reperti falsi positivi quando utilizzata a questo scopo.

### **3.4.2 Stadiazione pre-operatoria**

Nella stadiazione preoperatoria di una neoplasia è necessario che la metodica scelta sia in grado di delineare l'estensione del tumore nel modo più accurato possibile. Ad oggi la risonanza magnetica è considerata la metodica più accurata in tal senso, essendo superiore alle tecniche di imaging convenzionali.

Fallenberg (110) è stata la prima a studiare la correlazione tra le dimensioni misurate in CEDM e quelle misurate in RM, utilizzando i risultati istopatologici come gold standard. La correlazione, espressa dal coefficiente di Pearson, si è rivelata pari a 0.603 per la mammografia digitale, 0.654 per la RM e 0.733 per la CEDM.

Nello studio successivo di Lobbes et al (111) le dimensioni tumorali misurate in CEDM sono state confrontate con i risultati istopatologici in 87 pazienti. In 57 di queste era disponibile anche un esame RM. In questo studio entrambe le metodiche hanno mostrato un'eccellente concordanza con i risultati istologici, con un coefficiente di Pearson lievemente più alto per la RM (0.915) rispetto alla CEDM (0.905). Tuttavia, utilizzando i Bland-Altman plots, si è osservato che la risonanza tendesse ad una modesta sovrastima delle dimensioni (media di differenza 2.12mm) rispetto alla CEDM (media di differenza 0.03mm). Tuttavia, queste piccole differenze non avevano alcun impatto sull'esito chirurgico, osservando che la risonanza magnetica non apportasse alcun vantaggio ulteriore rispetto alla CEDM in nessuno dei casi.

Una situazione in cui il ruolo della risonanza sembra essere dirimente è la stadiazione del carcinoma lobulare infiltrante; diversi studi in letteratura hanno dimostrato l'abilità della RM nel delineare in maniera accurata l'estensione tumorale, impattando notevolmente anche sulla chirurgia.

Un'altra problematica nel bilancio di estensione preoperatorio è la valutazione della multifocalità e controlateralità. Tuttavia, ancora non sono stati pubblicati studi di confronto tra RM e CEDM in tal senso. Houben et al (112) hanno studiato l'impatto di reperti aggiuntivi, riscontrati solo con la

CEDM, in donne richiamate dalle screening. Delle 70 lesioni aggiuntive evidenziate in 839 pazienti, il 54,3% è stato dimostrato essere foci addizionali di tumore mammario, dimostrando quindi la buona affidabilità della metodica in tal senso.

### **3.4.3 Risposta alla terapia neoadiuvante**

Diversi studi in letteratura hanno dimostrato come la risonanza magnetica sia la metodica più adatta nella valutazione della risposta alla terapia neoadiuvante. Due recenti studi hanno pubblicato i risultati iniziali sulla performance diagnostica della CEDM nel monitoraggio della risposta alla terapia neoadiuvante.

ElSaïd (113) è stato il primo a descrivere la capacità della mammografia con contrasto nel predire la risposta patologica in queste pazienti. La CEDM è stata effettuata su 21 pazienti dopo il completamento della terapia; la risposta patologica completa è stata raggiunta nel 28.5% di esse. La sensibilità della metodica è stata calcolata pari al 100% con una specificità dell'83%. Sebbene la numerosità del campione fosse molto limitata, la metodica si è dimostrata promettente in questo campo.

Iotti et al (114) hanno effettuato uno studio più dettagliato su 46 casi di donne trattate con chemioterapia neoadiuvante. Le pazienti sono state sottoposte sia a CEDM che a RM come da protocollo; i risultati sono stati molto incoraggianti per quanto riguarda la CEDM, che ha predetto la risposta patologica completa in modo accurato, sebbene entrambe le metodiche avessero sottostimato lievemente il residuo tumorale.

Sebbene questi risultati iniziali siano molto promettenti, sono ancora pochi i dati di letteratura a supporto del ruolo della CEDM in tal senso.

### **3.4.4 Screening delle pazienti ad alto rischio**

La Risonanza Magnetica svolge un ruolo fondamentale nello screening delle donne a rischio intermedio o elevato di sviluppare un tumore al seno. Infatti, in queste pazienti, sia le linee guida americane che europee raccomandano dei programmi di screening specifici basati sull'utilizzo di questa metodica, sulla scorta di innumerevoli studi presenti in letteratura che ne hanno dimostrato l'efficacia. Tuttavia, la RM è una metodica costosa, gli attuali protocolli sono piuttosto lunghi in un contesto di screening, senza contare tutte le pazienti che non possono sottoporsi all'esame per eventuali controindicazioni.

Viste le similitudini fra le due metodiche, la CEDM potrebbe essere considerata come la metodica di imaging nello screening di questo tipo di pazienti. Jochelson et al (115) hanno effettuato uno studio pilota in una coorte di 307 pazienti sottoposte sia a CEDM che a RM. Nel primo round di screening sono stati identificati tre tumori, tutti evidenti in RM. Solo due di questi sono stati evidenziati anche in CEDM, ma nessuno era visibile nell'immagine a bassa energia. Dopo due anni di follow-up, sono stati identificati altri cinque tumori. Il VPP di entrambe le metodiche si è rivelato simile: 15% per la CEDM vs 14% per la RM; i valori di specificità sono stati rispettivamente del 94,7% e 94,1%. Gli autori hanno così concluso che la mammografia con mezzo di contrasto potrebbe essere considerata come metodica alternativa alla RM quando quest'ultima non sia disponibile.



### **3.4.5 Valutazione integrità dispositivi protesici**

I dispositivi protesici possono andare incontro a rottura intracapsulare o extra-capsulare, richiedendone quindi la sostituzione. La valutazione clinica dell'integrità delle protesi mammarie è complicata e numerose sono le tecniche di imaging utilizzate. La risonanza magnetica, utilizzando protocolli specifici, differenti da quelli oncologici, è la tecnica più accurata nella valutazione dell'integrità della protesi, con una sensibilità variabile tra l'80-90%. È importante ricordare che il protocollo non prevede la somministrazione di mezzo di contrasto e che eseguire una CEDM senza contrasto vorrebbe dire effettuare una mammografia tradizionale. La CEDM potrebbe essere utile in ambito oncologico nelle pazienti che hanno subito un impianto protesico. Tuttavia, l'esecuzione di questo esame in presenza di dispositivi protesici dà luogo a molti artefatti, specialmente nell'immagine ricombinata. Di conseguenza, la risonanza magnetica rimane la metodica di scelta in queste pazienti.

## 4. LA NOSTRA ESPERIENZA

### 4.1 Obiettivo dello studio

Come già descritto, ad oggi la RM è la metodica più sensibile nella diagnosi del tumore alla mammella, sebbene inferiore alla mammografia digitale in termini di specificità. (66) Deve essere eseguita in condizioni molto specifiche, come lo screening di donne ad alto rischio, nel bilancio di estensione e nel monitoraggio della risposta alla chemioterapia neoadiuvante. Tuttavia, i costi elevati e la scarsa disponibilità sul territorio, nonché la presenza di controindicazioni assolute in alcuni casi, costituiscono delle limitazioni significative alla sua applicazione.

La letteratura recente si è focalizzata molto sul confronto tra CEDM e RM nella valutazione dell'estensione tumorale, sebbene alcune caratteristiche della RM ne limitino il suo utilizzo in determinate occasioni. (109,111,117,118)

Proprio in questo ambito la CEDM potrebbe dimostrarsi una valida e più sicura alternativa alla RM, oltre che caratterizzata da una maggior tollerabilità.

L'obiettivo dello studio è confrontare le dimensioni tumorali misurate in CEDM con l'esame istologico (utilizzato come gold standard), analizzando anche eventuali fattori responsabili delle differenze fra le due misurazioni (tipo istologico, grado istologico, caratteristiche di enhancement).

### 4.2 Materiali e metodi

Il protocollo è stato approvato dal comitato etico dell'Azienda Ospedaliera Careggi.

Tutte le procedure sono state eseguite in accordo agli standard etici della Dichiarazione di Helsinki del 1964 e dei suoi successivi emendamenti.

Tutte le pazienti hanno firmato il consenso informato prima di sottoporsi all'esame.

Da Gennaio 2016 a Gennaio 2018, 263 pazienti (età media 59.03 aa) affette dal tumore al seno istologicamente comprovato sono state sottoposte ad esame CEDM nel reparto di diagnostica senologica dell'Ospedale Universitario Careggi.

I criteri di esclusione sono stati:

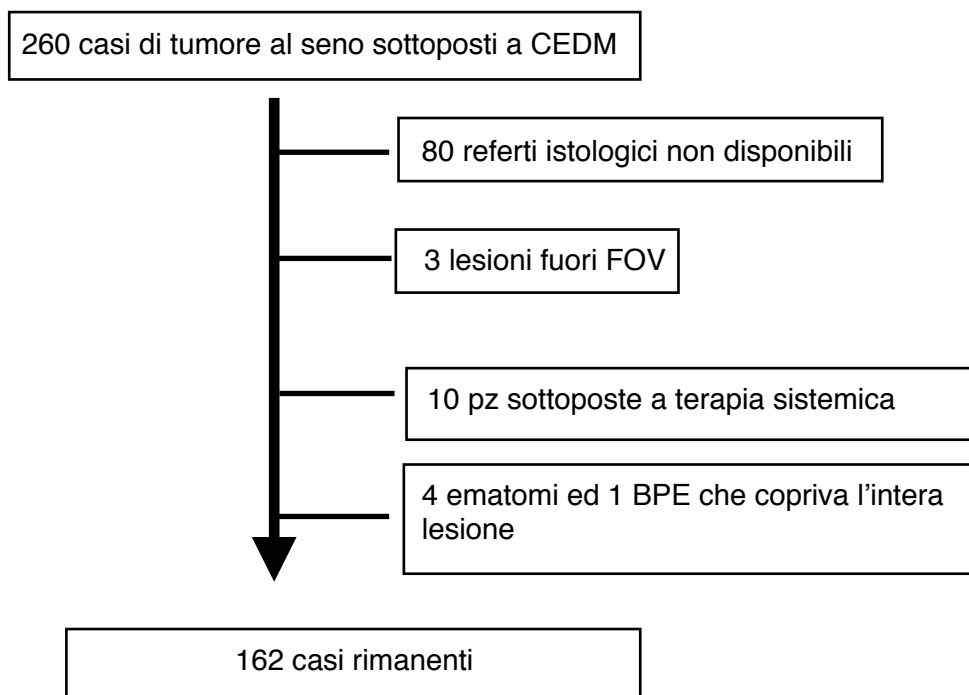
- pazienti sottoposte a terapia sistemica;
- casi in cui la lesione indice fuoriusciva dal campo di vista della CEDM;
- presenza di ematoma post-biopsia o significativo background enhancement con conseguente mascheramento della lesione.

Gli esami CEDM sono stati effettuati con sistema mammografico Selenia (Hologic, Massachusetts USA), dotato di iniettore automatico (Bayer HealthCare, Berlin Germany). Dopo una singola iniezione di mezzo di contrasto iodato (Iomeron 400 mg / mL, 1.5 mL / kg) sono state acquisite due proiezioni, cranio-caudale (CC, due minuti dopo l'iniezione) e medio-laterale-obliqua (MLO, 4 minuti dopo l'iniezione), cominciando dal lato affetto dalla neoplasia. Il tutto al fine di catturare l'enhancement arterioso precoce, cercando di minimizzare i falsi negativi che potrebbero derivare da un washout precoce. L'acquisizione delle immagini veniva effettuata due minuti dopo l'iniezione, cercando di completare l'esame entro 10 minuti.

I parametri di esposizione sono stati regolati in base alle dimensioni ed alla densità ghiandolare, utilizzando una tabella di valori predefinita. Il processo di sottrazione delle immagini ha consentito di eliminare il tessuto ghiandolare, aumentando la risoluzione di contrasto dell'enhancement.

Tre radiologi con almeno 25 anni di esperienza nell'imaging mammario hanno visualizzato gli esami su una workstation ad alta risoluzione (Barco, Belgium). Sono state misurate le dimensioni delle lesioni indice riportando il diametro massimo nelle scansioni precoci e cercando il wash-out in quelle tardive, laddove ci fosse.

In caso di mancato enhancement, la lesioni indice è stata misurata come 0 mm; in caso di malattia multicentrica e multifocale è stato misurato il reperto di maggiori dimensioni.



**Schema 1.** Campione finale della popolazione di studio

Per valutare il tipo di enhancement sono stati utilizzati i criteri RM: Mass Enhancement (lesione occupante spazio), Non Mass Enhancement (NME, lesione senza effetto massa), Ring enhancement (sottotipo del mass enhancement).

Anatomopatologi dedicati alla patologia mammaria hanno effettuato l'analisi istologica: le dimensioni tumorali sono state valutate macroscopicamente e/o microscopicamente su sezioni di ematossilina/eosina. Nei casi di tumore duttale in situ attorno a focolai di tumore infiltrante, sono state riportate le dimensioni comprendenti il diametro massimo di entrambe le lesioni. Nei casi di tumore infiltrante multicentrico e multifocale è stata riportata l'estensione del focus di maggiori dimensioni. Sono stati valutati anche il grado istologico e l'istotipo.

#### *Analisi statistica*

Il test di Pearson è stato eseguito per correlare le dimensioni virtuali con quelle derivanti dall'esame istologico. Valori di  $p < 0.01$  sono stati considerati statisticamente significativi.

Per la concordanza tra le misure, le differenze medie riscontrate in CEDM rispetto ai risultati istologici sono state utilizzate per determinare i LOA attraverso i Bland-Altman plots.

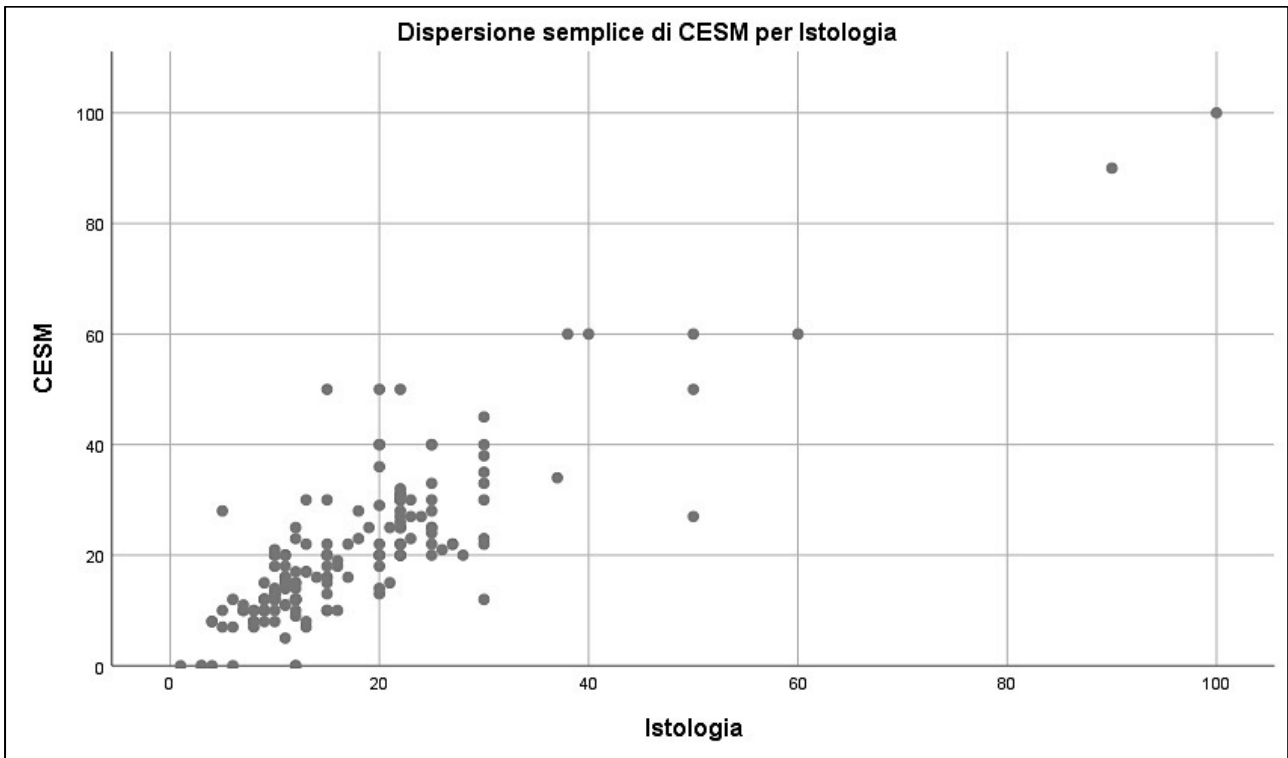
Una differenza di 10mm tra le dimensioni CEDM e quelle istologiche è stata assunta come cut-off critico, sulla base dei margini chirurgici e della letteratura esistente. Il campione è stato così suddiviso in due gruppi: gruppo A, che include i casi in cui si è riscontrata una perfetta congruenza tra i diametri misurati in CEDM e quelli misurati istologicamente; i casi in cui si è osservata una sovrastima ed una sottostima all'imaging  $< 10\text{mm}$ ; ed il gruppo B, che ha incluso i casi in cui si è osservata una sovrastima ed una sottostima CEDM  $> 10\text{mm}$ .

Sono state anche analizzate le differenti distribuzioni dei tipi e gradi istologici, nonché del tipo di contrast enhancement.

### **4.3 Risultati**

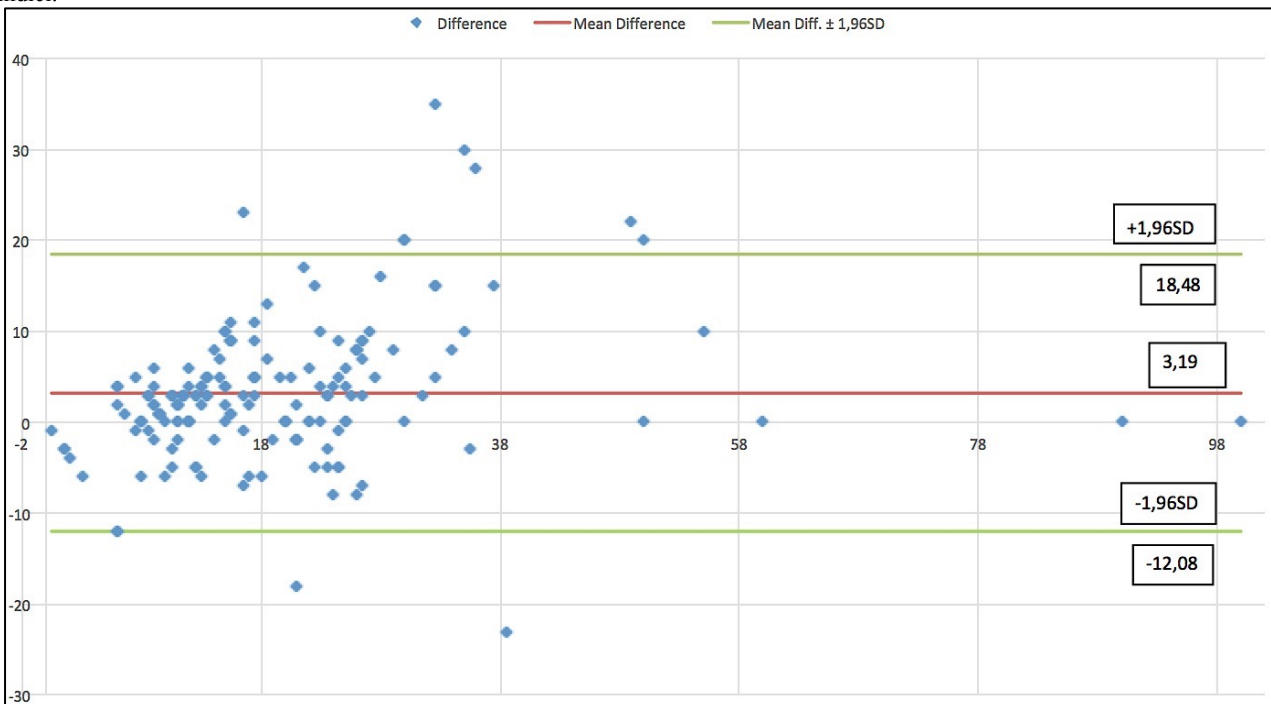
Il campione finale comprendeva 162 pazienti. (vedi schema 1)

Sono stati calcolati i coefficienti di correlazione di Pearson sia per la CEDM che per l'istologia: si è osservata una forte correlazione ( $r=0.852$ ) tra le due variabili ed una lieve sovrastima da parte della CEDM (Fig. 12). L'analisi di concordanza di Bland-Altman istologia-CEDM ha rivelato un bias medio di 3.19mm tra le due misurazioni. LOA (95%) compresi tra -12.08mm e 18.48mm (Fig. 13)



**Figura 12:** Diagramma di dispersione derivante dalla correlazione di Pearson fra le dimensioni CEDM e quelle istologiche.

**Figura 13:** Bland-Altman plots. Biopsy-CEDM è la differenza tra gli indici; la linea rossa indica il bias e le linee verdi i LOA tra gli indici.



Sono stati quindi individuati due gruppi, A e B, sulla scorta delle differenze tra le due misurazioni (Tabella 10). La tabella 11 mostra le caratteristiche demografiche e tumorali nei due gruppi. Per capire se la maggiore sovra o sottostima riscontrata nel gruppo B dipendesse da specifici fattori, sono state effettuate ulteriori analisi: è stato quindi analizzato il tipo di contrast enhancement

(Tabella 12). I casi i cui non si è osservato potenziamento (considerati 0mm in CEDM) sono stati 3: 2 CDI NOS G2 di 3 e 6mm ed un carcinoma cribriforme infiltrante G2 di 4mm. Sono stati anche analizzati i differenti gradi e tipi istologici nei due gruppi A e B (Tabelle 13-14). La tabella 15 mostra la correlazione tra il tipo istologico ed il tipo di contrast enhancement.

**Tabella 10:** gruppo A e B

Group	Difference	N (%)
A	Overestimation $\leq$ 10 mm	81 (50)
	Underestimation $\leq$ 10 mm	25 (15.4)
	Congruence	36 (22.2)
B	Overestimation $>$ 10 mm	18 ( 11.1)
	Underestimation $>$ 10 mm	2 (1.2)

**Tabella 11:** Caratteristiche demografiche e caratteristiche tumorali nel gruppo A e B

Characteristics	Group A	Group B
N (%)	142 (87.65 %)	20 (12.35%)
Age	Mean 59.8 (sd 1.08)	Mean 53.36 (sd 1.75)
Histotype	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IDC NOS 64 (45%)</li> <li>• IDC NOS+DCIS. 18 (12.07%)</li> <li>• Invasive ductal and lobular carcinoma 13 (9.2%)</li> <li>• ILC 13 (9.2%)</li> <li>• TC 12 (8.5%)</li> <li>• Others 14 (9.9%)</li> <li>• DCIS 8 (5.6%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IDC NOS 5 (25%)</li> <li>• IDC NOS+DCIS 6 (30%)</li> <li>• Invasive ductal and lobular carcinoma 3 (15%)</li> <li>• ILC freq. 2 (10%)</li> <li>• TC freq. 1 (5%)</li> <li>• Others 2 (10%)</li> <li>• DCIS freq. 1 (5%)</li> </ul>
Grade	<ul style="list-style-type: none"> <li>• G1 41 (28.9%)</li> <li>• G2 62 (43.7%)</li> <li>• G3 39 (27.5%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• G1 3 (15%)</li> <li>• G2 9 (45%)</li> <li>• G3 8 (40%)</li> </ul>
CESM size	Mean 19.20 mm (sd 1.08)	Mean 21.85 mm (sd 2.50)
Histological size	Mean 17.36 mm (sd 1.06)	Mean 38 mm (sd 3.18)

**Tabella 12:** Differenti tipi di contrast enhancement nel gruppo A e B

Type of contrast enhancing	Group A (%)	Group B (%)
Mass	86.42	50
Mass+NME or NME	10.7	50
Ring enhancement	2.1	0
No enhancement	2.1	0
Total	100	100

**Tabella 13:** Sottotipi istologici nei due gruppi

Group	Histotype	N	%
A (n°142)	IDC NOS	64	45.1
	IDC NOS+DCIS	18	12.7
	ILC	13	9.2
	TC	12	8.5
	IDC+ILC	13	9.2
	Other invasive carcinoma	14	9.9
	DCIS	8	5.6
B (n°20)	IDC NOS	5	25
	IDC NOS+CDIS	6	30
	ILC	2	10
	TC	1	5
	IDC+ILC	3	15
	Other invasive carcinoma	2	10
	DCIS	1	5

**Tabella 14:** Gradi istologici nei due gruppi

Grade	Group	N	%
G1	A	41	28.8
	B	3	15
G2	A	62	43.6
	B	9	45
G3	A	39	27.4
	B	8	40

**Tabella 15:** Tipo di c.e. nei sottotipi istologici

Histotype	Type of enhancement	N	%
IDC NOS	Mass	63	91.3
	NME or Mass+NME	4	5.8
	No enhancement	2	2.9
IDC NOS+DCIS	Mass	10	41.7
	NME or Mass+NME	13	54.2
	Ring	1	4.2
ILC	Mass	13	86.7
	NME or Mass+NME	2	13.3
TC	Mass	10	76.9
	NME or Mass+NME	3	23.1
IDC+ILC	Mass	15	93.8
	NME or Mass+NME	1	6.3
Others	Mass	14	87.5
	Ring	1	6.3
	No enhancement	1	6.3
DCIS	Mass	6	66.7
	NME or Mass+NME	2	22.2
	Ring	1	11.1

#### 4.4 Discussione

L'obiettivo principale dello studio è stato valutare l'accuratezza diagnostica della CEDM nella valutazione dimensionale del tumore al seno, confrontandola con i risultati istologici.

Lo studio ha dimostrato un' eccellente accuratezza della metodica nella valutazione preoperatoria del tumore al seno, in accordo con quanto sinora dimostrato in letteratura. (95,107, 109-111) Abbiamo osservato una lieve sovrastima da parte della CEDM rispetto all'istologia. Tuttavia, la maggior parte dei casi rientravano nel gruppo A, dal momento che la differenza tra le due misurazioni rientrava nei 10 mm (tabella 10).

Un'ulteriore analisi ha mostrato una prevalenza dell'enhancement mass+non mass o NME nel gruppo B (tabella 12), con una prevalenza di tumore duttale in situ attorno a focolai di carcinoma infiltrante nello stesso gruppo (Tabella 13).

Nella nostra casistica il NME o il mass+NME sono correlati alla presenza di carcinoma duttale in situ intorno a focolai di tumore infiltrante (Tabella 15).

I nostri risultati suggeriscono che una differenza tra le due misurazioni maggiore di 10 mm possa essere correlata alla presenza di tumore in situ intorno a focolai di tumore infiltrante.

In CEDM il tumore duttale in situ si presenta come un'area di tenue e ritardato NME (118) perché il mezzo di contrasto giunge al focolaio neoplastico per diffusione, senza una reale angiogenesi. (110)



Di conseguenza, effettuare delle scansioni con un certo ritardo dall'inizio dell'iniezione del mezzo di contrasto consente un maggiore enhancement ed una migliore visibilità della lesione in situ.

I nostri risultati sono in accordo con quanto precedentemente osservato, sebbene la maggior parte degli studi riguardino la risonanza magnetica. (109,111,117,119).

La valutazione dimensionale del NME sembra essere meno accurata rispetto alla misurazione di una lesione massa; questa può essere dovuto alla limitata esperienza nell'imaging CEDM.

Nella nostra casistica si è osservato un solo caso di background parenchymal enhancement; questo può essere spiegato dall'età media delle pazienti arruolate, circa 60 anni e dal fatto che i casi in cui si è osservato un intenso enhancement di fondo, tale da coprire tutta la lesione, non sono stati arruolati. In più, nel nostro Istituto si preferisce proporre la risonanza magnetica come esame di stadiazione locale alle pazienti in età fertile.

Abbiamo osservato una distribuzione dei gradi istologici piuttosto simile nei due gruppi, a riprova del fatto che il grado istologico non influenza le dimensioni tumorali; naturalmente questo risultato richiede un campione più numeroso per poter essere confermato.

Il nostro studio presenta dei limiti: in primis la sua natura retrospettiva e la scarsa numerosità del campione. Inoltre, la performance diagnostica della CEDM non è stata confrontata con la RM. Tuttavia, i noti limiti della tecnica, così come la sua ridotta disponibilità sul territorio ed i lunghi tempi di acquisizione, incoraggiano l'utilizzo della CEDM come valida metodica prechirurgica. Infatti, la sua velocità e la relativa semplicità tecnica la rendono più tollerabile da parte delle pazienti; inoltre è gravata da minori spese rispetto alla RM. Secondo alcuni autori infatti il costo di una CEDM è circa l'80% inferiore rispetto al costo di una RM e solo il 9% più alto di una mammografia digitale.

#### **4.5 Conclusioni**

Ulteriori studi prospettici con casistiche più ampie sono necessari per valutare la fattibilità della metodica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Duffy SW, Tabar L, Vitak B, Day NE, Smith RA, Chen HH, et al. The relative contributions of screendetected in situ and invasive breast carcinomas in reducing mortality from the disease. *Eur J Cancer*. 2003 Aug;39(12):1755-60.
2. Hendrick RE, Smith RA, Rutledge JH, 3rd, Smart CR. Benefit of screening mammography in women aged 40-49: a new meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1997(22):87-92.
3. Kerlikowske K. Efficacy of screening mammography among women aged 40 to 49 years and 50 to 69 years: comparison of relative and absolute benefit. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1997(22):79-86.
4. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007 Mar-Apr;57(2):75-89.
5. Lord SJ, Lei W, Craft P, Cawson JN, Morris I, Walleser S, et al. A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer. *Eur J Cancer*. 2007 Sep;43(13):1905-17.
6. Poplack SP, Tosteson TD, Kogel CA, Nagy HM. Digital breast tomosynthesis: initial experience in 98 women with abnormal digital screening mammography. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Sep;189(3):616-23.
7. Skaane P, Hofvind S, Skjennald A. Randomized trial of screen-film versus full-field digital mammography with soft-copy reading in population-based screening program: follow-up and final results of Oslo II study. *Radiology*. 2007 Sep;244(3):708-17.
8. Morel JC, Iqbal A, Wasan RK, Peacock C, Evans DR, Rahim R, et al. The accuracy of digital breast tomosynthesis compared with coned compression magnification mammography in the assessment of abnormalities found on mammography. *Clin Radiol*. 2014 Aug 3.
9. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med*. 1995 Jan;1(1):27-31.
10. Engels K, Fox SB, Whitehouse RM, Gatter KC, Harris AL. Distinct angiogenic patterns are associated with high-grade in situ ductal carcinomas of the breast. *J Pathol*. 1997 Feb;181(2):207-
11. Fox SB, Leek RD, Bliss J, Mansi JL, Gusterson B, Gatter KC, et al. Association of tumor angiogenesis with bone marrow micrometastases in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 1997 Jul 16;89(14):1044-9
12. I numeri del cancro in Italia 2018. AIOM-AIRTUM-Fondazione AIOM. [www.aiom.it](http://www.aiom.it)

13. 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.
14. Rossouw JE, anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health initiative randomized controlled trial. *Jama*. 2002; 288:321-333.
15. Crocetti E, Buzzoni C, Falcini F, et al. Disentangling the roles of mammographic screening and HRT in recent breast cancer trends in italy by analyses based on calendar time and time since screening activation. *Breast J* 2010;16: 350-355.
16. Cnossen JA et al. Long term survival with metastatic breast cancer (MBC): results of a retrospective, single-centre analysis from 2000-2005. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Supl.): 1128,
17. Willet WC. Recent findings regarding lifestyle risk factors in the epidemiology of breast and colon cancer. Philadelphia, J.B. Lippincott Co 1993;164-177,.
18. Howlader N et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008. Bethesda, MD: National Cancer Institute 2011
19. Hulka BS et al. Breast cancer: hormones and other risk factors. *Maturitas* 2001; 38: 103-13,
20. Kelsey JL, et al. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 36-47.
21. Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg* 2003; 237: 474-82.
22. Eliassen AH et al. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA* 2006;296: 193-201.
23. Nichols HB et al. Body mass index before and after breast cancer diagnosis: associations with all cause, breast cancer, and cardiovascular disease mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18: 1403-09
24. Rosembreg LU et al. Menopausal hormone therapy and other breast cancer risk factor in relation of risk of different histological subtypes of breast cancer: a case control study. *Breast Cancer Research* 2006; 8: R11.
25. Rice S et al. Phytoestrogens and breast cancer-promoters or protectors? *End Rel Cancer* 2006; 13: 995-1005.
26. Preston DL el al. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res* 2002; 158: 220-35.
27. Singletary KW et al. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 2001; 86: 2143-51.
28. Baan R et al. Carcinogenicity of alcoholic bever-ages. *Lancet Oncol* 2007; 8:292-93.

29. Newman LA et al. Meta-analysis of survival in African American and white American patients with breast cancer: ethnicity compared with socioeconomic status. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1342-49.
30. Lakhani SR et al. The pathology of familial breast cancer: histological features of cancers in families not attributable to mutations in BRCA1 and BRCA2. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 782-89.
31. Allain DC et al. Management options after prophylactic surgeries in women with BRCA mutations: a review. *Cancer Control* 2007;14: 330-37.
32. Walsh T et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2 and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA* 2006; 295: 1379-88.
33. Bombonati A et al. The molecular pathology of breast cancer. *J Pathol* 2011; 223: 307-17.
34. Wellings SR et al. On the origin and progression of ductal carcinoma in the human breast. *J Natl Cancer Inst* 1973; 50: 1111-18.
35. Wellings SR et al. An atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst* 1975; 55: 231-73.
36. Shipitisin M et al. Molecular definition of breast tumor heterogeneity. *Cancer Cell* 2007; 11: 259.
37. Andreopoulou E et al. Prognostic factors in metastatic breast cancer: successes and challenges toward individualized therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3660-62.
38. Cserni G. Complete sectioning of axillary sentinel lymph nodes in patients with breast. Analysis of two different step sectioning and immunohistochemistry protocols in 246 patients. *J Clin Pathol* 2002; 55: 926-31.
39. Cserni G et al. Pathological work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Review of current data to be considered for the formulation of guidelines. *Eur J Cancer* 2003;39: 1654-67.
40. Cserni G et al. Discrepancies in current practice of pathological evaluation of lymph nodes in breast cancer. Results of questionnaire-based survey by the European Working Group for breast screening pathology. *J Clin Pathol* 2004; 57: 695-701.
41. Turner RR et al. Nodal stage classification for breast carcinoma: improving interobserver reproducibility through standardized histological criteria and image-based training. *J Clin Oncol* 2008; 26: 258-63.
42. Fenaroli P et al. Axillary sentinel node biopsy under local anaesthesia in early breast cancer. *Ann Oncol* 2007; 11: 1617-18.
43. Mabry H et al. Sentinel node mapping for breast cancer: progress to date and prospects for the future. *Surg Oncol Clin N Am* 2007;16: 55.

44. de Azambura E et al. Ki67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 2007; 96: 1504–13.
45. Paik S et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 2817–26.
46. Munteanu D et al. Flowcytometric evidence of DNA ploidy in human breast cancer. *J Prev Med* 2004; 12: 59-65.
47. Gralow JR et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol* 2008; 26: 814-19.
48. Perou CM et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 6797: 747– 752.
49. Pusztai L et al. Molecular classification of breast cancer: limitations and potential. *Oncologist* 2006; 11:868-877.
50. Prat A et al. Decostructing molecular portraits of breast cancer. *Molecular Oncology* 2011; 5: 5–23.
51. Prat A et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast* 2015; 24:S26-35.
52. Sørlie T. Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities. *Eur J Cancer*. 2004; 40: 2667-75.
53. Bird RE, Wallace TW, Yankaskas BC. Analysis of cancers missed at screening mammography. *Radiology*. 1992 Sep;184(3):613-7.
54. Birdwell RL, Ikeda DM, O'Shaughnessy KF, Sickles EA. Mammographic characteristics of 115 missed cancers later detected with screening mammography and the potential utility of computer-aided detection. *Radiology*. 2001 Apr;219(1):192-202.
55. Yankaskas BC, Schell MJ, Bird RE, Desrochers DA. Reassessment of breast cancers missed during routine screening mammography: a community-based study. *AJR Am J Roentgenol*. 2001 Sep;177(3):535-41.
56. Majid AS, de Paredes ES, Doherty RD, Sharma NR, Salvador X. Missed breast carcinoma: pitfalls and pearls. *Radiographics*. 2003 Jul-Aug;23(4):881-95.
57. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*. 2002 Oct;225(1):165-75.
58. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med*. 2005 Oct 27;353(17):1773-83.

59. Laya MB, Larson EB, Taplin SH, White E. Effect of estrogen replacement therapy on the specificity and sensitivity of screening mammography. *J Natl Cancer Inst.* 1996 May 15;88(10):643-9.
60. Sickles EA. Periodic mammographic follow-up of probably benign lesions: results in 3,184 consecutive cases. *Radiology.* 1991 May;179(2):463-8.
61. Burrell HC, Pinder SE, Wilson AR, Evans AJ, Yeoman LJ, Elston CW, et al. The positive predictive value of mammographic signs: a review of 425 non-palpable breast lesions. *Clin Radiol.* 1996 Apr;51(4):277-81.
62. Burrell HC, Sibbering DM, Wilson AR, Pinder SE, Evans AJ, Yeoman LJ, et al. Screening interval breast cancers: mammographic features and prognosis factors. *Radiology.* 1996 Jun;199(3):811-7.
63. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, Jong RA, Pisano ED, Barr RG, et al. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *Jama.* 2012 Apr 4;307(13):1394-404.
64. Abdullah N, Mesurole B, El-Khoury M, Kao E. Breast imaging reporting and data system lexicon for US: interobserver agreement for assessment of breast masses. *Radiology.* 2009 Sep; 252(3):665-72.
65. Kelly KM, Dean J, Comulada WS, Lee SJ. Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts. *Eur Radiol.* 2010 Mar; 20(3):734-42.
66. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010; 46(8):1296-1316.
67. Barrett T, Brechbiel M, Bernardo M, Choyke PL. MRI of tumor angiogenesis. *J Magn Reson Imaging.* 2007;26:235-49.
68. Heywang-Köbrunner SH. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. *Invest Radiol.* 1994;29(1):94-104.
69. Carriero A, Ambrossini R, Mattei PA, et al. Magnetic resonance of the breast: correlation between enhancement patterns and microvessel density in malignant tumors. *J Exp Clin Cancer Res.* 2002;21(Suppl 3):83-7.
70. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol.* 2002;29(6 Suppl 16):15-8.
71. Fox SB, Generali DG, Harris AL. Breast tumour angiogenesis. *Breast Cancer Res.* 2007;9(6):216.

72. Deng G, Lu Y, Zlotnikov G, Thor AD, Smith HS. Loss of heterozygosity in normal tissue adjacent to breast carcinomas. *Science*. 1996 Dec 20;274(5295):2057-9.
73. Marson LP, Kurian KM, Miller WR, Dixon JM. The effect of tamoxifen on breast tumour vascularity. *Breast Cancer Res Treat*. 2001 Mar;66(1):9-15.
74. Uzzan B, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Microvessel density as a prognostic factor in women with breast cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Cancer Res*. 2004 May 1;64(9):2941-55.
75. Leenders WP, Kusters B, de Waal RM. Vessel co-option: how tumors obtain blood supply in the absence of sprouting angiogenesis. *Endothelium*. 2002;9(2):83-7.
76. Lassau N, Paturel-Asselin C, Guinebretiere JM, Leclere J, Koscielny S, Roche A, et al. New hemodynamic approach to angiogenesis: color and pulsed Doppler ultrasonography. *Invest Radiol*. 1999 Mar;34(3):194-8.
77. Lassau N, Koscielny S, Opolon P, De Baere T, Peronneau P, Leclere J, et al. Evaluation of contrast enhanced color Doppler ultrasound for the quantification of angiogenesis in vivo. *Invest Radiol*. 2001 Jan;36(1):50-5.
78. Balleyguier C, Opolon P, Mathieu MC, Athanasiou A, Garbay JR, Delalogue S, et al. New potential and applications of contrast-enhanced ultrasound of the breast: Own investigations and review of the literature. *Eur J Radiol*. 2009 Jan;69(1):14-23.
79. Kuhl CK, Seibert C, Sommer T, Kreft B, Gieseke J, Schild HH. [Focal and diffuse lesions in dynamic MR-mammography of healthy probands]. *Rofo*. 1995 Sep;163(3):219-24.
80. Brown J, Smith RC, Lee CH. Incidental enhancing lesions found on MR imaging of the breast. *AJR Am J Roentgenol*. 2001 May;176(5):1249-54.
81. Kawashima H, Matsui O, Suzuki M, Kadoya M, Tawara M, Nonomura A, et al. Breast cancer in dense breast: detection with contrast-enhanced dynamic MR imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2000 Mar;11(3):233-43.
82. Boetes C, Strijk SP, Holland R, Barentsz JO, Van Der Sluis RF, Ruijs JH. False-negative MR imaging of malignant breast tumors. *Eur Radiol*. 1997;7(8):1231-4.
83. Nunes LW, Schnall MD, Siegelman ES, Langlotz CP, Orel SG, Sullivan D, et al. Diagnostic performance characteristics of architectural features revealed by high spatial-resolution MR imaging of the breast. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 Aug;169(2):409-15.
84. Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, et al. Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: multicenter study. *Radiology*. 2006 Jan;238(1):42-53.

85. Liberman L, Morris EA, Lee MJ, Kaplan JB, LaTrenta LR, Menell JH, et al. Breast lesions detected on MR imaging: features and positive predictive value. *AJR Am J Roentgenol.* 2002 Jul; 179(1):171-8.
86. Teifke A, Behr O, Schmidt M, Victor A, Vomweg TW, Thelen M, et al. Dynamic MR imaging of breast lesions: correlation with microvessel distribution pattern and histologic characteristics of prognosis. *Radiology.* 2006 May;239(2):351-60.
87. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, et al. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology.* 1999 Apr;211(1):101-10.
88. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology.* 2004 Dec;233(3):830-49.
89. Jong RA, Yaffe MJ, Skarpathiotakis M, Shumak RS, Danjoux NM, Guneseckara A, Plewes DB. Contrast-enhanced digital mammography: initial clinical experience. *Radiology.* 2003;228(3):842-50.
90. Diekmann F, Freyer M, Diekmann S, Fallenberg EM, Fischer T, Bick U, Pöllinger A. Evaluation of contrast-enhanced digital mammography. *Eur J Radiol.* 2011;78(1):112-21. Epub 2009 Nov 19.
91. Diekmann F, Diekmann S, Jeunehomme F, Muller S, Hamm B, Bick U. Digital mammography using iodine-based contrast media: initial clinical experience dynamic contrast medium enhancement. *Investig Radiol.* 2005;40(7):397-404.
92. Puong S, Bouchereau X, Patoureaux F, Iordache R, Muller S. Dual-energy contrast enhanced digital mammography using a new approach for breast tissue canceling. *SPIE.* San Diego, USA 2007.
93. Puong S, Bouchevreau X, Duchateau N, Iordache R, Muller S. Optimization of beam parameters and iodine quantification in Dual-Energy Contrast Enhanced Digital Breast Tomosynthesis. *SPIE.* San Diego, USA 2008.
94. Dromain C, Thibault F, Muller S et al. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results. *Eur Radiol* (2011) 21:565-574 DOI 10.1007/s00330-010-1944-y
95. Lobbes MB, Lalji U, Houwers J, et al. Contrast-enhanced spectral mammography in patients referred from the breast cancer screening programme. *Eur Radiol.* 2014;24(7):1668-76.
96. Lalji UC, Houben IP, Prevos R, et al. Contrast-enhanced spectral mammography in recalls from the Dutch breast cancer screening program: validation of results in a large multireader, multicase study. *Eur Radiol.* 2016;26(12):4371-9.



97. Tagliafico AS, Bignotti B, Rossi F, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced spectral mammography: systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2016;28:13–9. 5757breast. 2016.04.008. Epub 2016 May 7.
98. Lalji UC, Jeukens CR, Houben I, et al. Evaluation of low-energy contrast-enhanced spectral mammography images by comparing them to full-field digital mammography using EUREF image quality criteria. *Eur Radiol*. 2015;25(10):2813–20.
99. Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F, et al. Contrast-enhanced spectral mammography: does mammography provide additional clinical benefits or can some radiation exposure be avoided? *Breast Cancer Res Treat*. 2014;146(2):371–81.
100. Cheung YC, Tsai HP, Lo YF, Ueng SH, Huang PC, Chen SC. Clinical utility of dual-energy contrast-enhanced spectral mammography for breast microcalcifications without associated mass: a preliminary analysis. *Eur Radiol*. 2016;26(4):1082–9.
101. Cheung YC, Juan YH, Lin YC, Lo YF, Tsai HP, Ueng SH, Chen SC. Dual-energy contrast-enhanced spectral mammography: enhancement analysis on BI-RADS 4 non-mass microcalcifications in screened women. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162740.
102. Patel BK, Naylor ME, Kosiorek HE, Lopez-Alvarez YM, Miller AM, Pizzitola VJ, Pockaj BA. Clinical utility of contrast-enhanced spectral mammography as an adjunct for tomosynthesis-detected architectural distortion. *Clin Imaging*. 2017;46:44–52.
103. Fallenberg EM, et al. Contrast-enhanced spectral mammography vs. mammography and MRI —clinical performance in a multi-reader evaluation. *Eur Radiol*. 2017;27(7):2752–64. 2017;27(7):2752–64.
104. Mori M, Akashi-Tanaka S, Suzuki S, Daniels MI, Watanabe C, Hirose M, Nakamura S. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced spectral mammography in comparison to conventional full-field digital mammography in a population of women with dense breasts. *Breast Cancer*. 2017;24(1):104–10.
105. Cheung YC, Lin YC, Wan YL, Yeow KM, Huang PC, Lo YF, Tsai HP, Ueng SH, Chang CJ. Diagnostic performance of dual-energy contrast-enhanced subtracted mammography in dense breasts compared to mammography alone: interobserver blind-reading analysis. *Eur Radiol*. 2014;24(10):2394–403.
106. Tardivel AM, Balleyguier C, Dunant A, Delaloge S, Mazouni C, Mathieu MC, Dromain C. Added value of contrast-enhanced spectral mammography in Postscreening assessment. *Breast J*. 2016;22(5):520–8.
107. Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS, et al. Bilateral contrast-enhanced dual-energy digital mammography: feasibility and comparison with conventional digital mammography and MR imaging in women with known breast carcinoma. *Radiology*. 2013;266(3):743–51.
108. Łuczyńska E, Heinze-Paluchowska S, Hendrick E, et al. Comparison between breast MRI and contrast-enhanced spectral mammography. *Med Sci Monit*. 2015;21:1358–67.

109. Li L, et al. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) versus breast magnetic resonance imaging (MRI): a retrospective comparison in 66 breast lesions. *Diagn Interv Imaging*. 2017;98(2):113–23.
110. Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F, Engelken F, Krohn M, Singh JM, Ingold-Heppner B, Winzer KJ, Bick U, Renz DM. Contrast-enhanced spectral mammography versus MRI: initial results in the detection of breast cancer and assessment of tumour size. *Eur Radiol*. 2014;24(1):256–64.
111. Lobbes MBI, et al. The quality of tumor size assessment by contrast-enhanced spectral mammography and the benefit of additional breast MRI. *J Cancer*. 2015;6(2):144–50.
112. Houben IPL, et al. Contrast-enhanced spectral mammography as work-up tool in patients recalled from breast cancer screening has low risks and might hold clinical benefits. *Eur J Radiol*. 2017;94:31–7.
113. ElSaid NAES, et al. Role of contrast enhanced spectral mammography in predicting pathological response of locally advanced breast cancer post neoadjuvant chemotherapy. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2017;48(2):519–27.
114. Iotti V, et al. Contrast-enhanced spectral mammography in neoadjuvant chemotherapy monitoring: a comparison with breast magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res*. 2017;19(1):106.
115. Jochelson MS, et al. Comparison of screening CEDM and MRI for women at increased risk for breast cancer: a pilot study. *Eur J Radiol*. 2017;97:37–43.
116. Rahbar H, Partridge SC. Multiparametric MR Imaging of Breast Cancer. *Magn Reson Imaging N Am* 2016 Feb; 24(1):223-238.
117. Schell AM, Rosenkranz K, Lewis PJ. Role of breast MRI in the preoperative evaluation of patients with newly diagnosed breast cancer. *Am J Roentgenol* 2009; 192 (5): 1438–1444
118. Hobbs MM, Taylor DB, Buzynski S, Peake RE. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) and contrast enhanced MRI (CEMRI): patient preferences and tolerance. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2015; 59(3):300-5.
119. Jiang L, Zhou Y, Wang Z, Lu X, Chen M, Zhou C. Is there different correlation with prognostic factors between "non-mass" and "mass" type invasive ductal breast cancers? *Eur J Radiol* 2013; 82(9):1404-9

## RINGRAZIAMENTI

Al termine di questo percorso ringrazio la mia famiglia per avermi sempre supportato e sopportato negli alti e bassi della mia crescita umana e professionale.

Un ringraziamento sentito va al Prof. Luca Brunese e al Prof. Ferdinando Caranci per avermi sempre seguito e sostenuto nel percorso di Dottorato e nella mia attività professionale, incoraggiandomi nei momenti di maggior difficoltà e dandomi la possibilità di spaziare ed approfondire gli ambiti più disparati della Radiologia.

Al Dott. Jacopo Nori va il ringraziamento e l'estrema disponibilità accordatami per la realizzazione di questa tesi di Dottorato.

Un ringraziamento speciale al Dott. Vittorio Miele, mio maestro nonché uno delle mie maggiori fonti di ispirazione. Grazie per il confronto continuo, per la risolutezza in ogni circostanza ed il costante ottimismo.

Un ringraziamento profondo va a mio marito Carlo, per il quale non riuscirò mai a trovare le parole giuste per esprimere tutta la mia stima e il rispetto per la persona ed il professionista che è, nonché il profondo sentimento che ci lega. Sono onorata e fortunata ad averti al mio fianco.

In ultimo uno speciale ringraziamento va alla mia piccola Giulia, che in soli 8 mesi mi ha insegnato cosa sia l'amore vero; sei la luce dei miei occhi e non vedo l'ora di continuare ad imparare tanto attraverso i tuoi occhi vispi e curiosi. Ad maiora!!