



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO di MEDICINA - DIMED

CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN “TECNICHE DI RADIOLOGIA MEDICA, PER IMMAGINI E RADIOTERAPIA”

Sede di Vicenza

Presidente: Prof. Roberto Stramare

Tesi di Laurea:

Metodiche di centraggio in senologia interventistica: confronto tra tecniche e ruolo del TSRM

Relatrice: Dott.ssa Cecilia Mazza

Correlatore: Dott.ssa Laura Evangelista

Guida Tecnico-Pratica: Dottor Alberto Bortolatto

Laureanda: Alessia Gobbo

Anno Accademico 2022-2023

Indice

Introduzione	1
1. Lesioni non palpabili.....	3
2. Anatomia e patologia della mammella.....	5
2.1 Anatomia della ghiandola mammaria	5
2.1.1 Drenaggio Linfatico	8
2.2 Fisiologia e sviluppo della ghiandola mammaria.....	9
2.3 Patologia mammaria benigna	10
2.4 Patologia mammaria maligna	12
2.5 Semeiotica mammografica.....	17
3. Imaging mammografico	29
3.1 Programma di screening mammografico	29
3.2 Mammografia.....	30
3.3 Limiti della mammografia.....	35
3.4 Ruolo del Tecnico Sanitario di Radiologia.....	38
3.5 Percorso diagnostico della paziente.....	40
3.6 Completamenti mammografici	41
4. Interventistica senologica	43
4.1 Citologia agoaspirativa	43
4.2 Agobiopsia ed istologia	44
5. Localizzazione delle lesioni sottoposte a biopsia.....	47
5.1 Posizionamento del repere di localizzazione post VAB.....	47
5.2 Tipologie di reperi intralesionali	49
6. Tecniche di centraggio preoperatorio	53
6.1 Filo guida.....	53
6.1.1 Tipologie di filo guida.....	54
6.1.2 Scelta dell'imaging a supporto della procedura	56
6.1.3 Apparecchiatura	56

6.1.4 Procedura stereotassica	57
6.1.5 Limiti e svantaggi.....	62
6.2 Carbone sterile.....	64
6.3 ROLL.....	65
6.3.1 Gamma-camera	65
6.3.2 ROLL mediante guida stereotassica	67
6.3.3 ROLL tramite guida ecografica	70
6.3.4 Limitazioni e complicanze	70
6.3.5 SNOLL: Sentinel Lymph Node Occult Lesion Localization.....	71
6.4 Semi magnetici.....	73
6.5 Modifica dell'approccio chirurgico in relazione al centraggio preoperatorio	75
6.6 Radiografia del pezzo operatorio.....	75
7. Analisi dei dati e discussione.....	79
7.1 Raccolta ed analisi dei dati.....	79
7.2 Discussione.....	87
Conclusioni	93
Bibliografia	95
Iconografia	99

Introduzione

Il carcinoma della mammella è la neoplasia con maggiore incidenza nella popolazione femminile. Nel 2022 sono stati diagnosticati 55700 nuovi casi, circa il 14% dei tumori maligni totali¹.

Lo sviluppo e la diffusione del programma di screening mammografico ed i progressi nella diagnostica per immagini hanno portato, negli ultimi anni, ad un aumento della diagnosi di lesioni non palpabili.

La diagnosi precoce non solo concorre a diminuire il tasso di mortalità per carcinoma mammario ma consente anche di adottare trattamenti di tipo conservativo garantendo una migliore qualità di vita alle pazienti.

L'indicazione terapeutica per la maggior parte delle lesioni non palpabili è rappresentata dalla chirurgia conservativa, finalizzata all'escissione completa della lesione con adeguati margini di resezione. Per raggiungere tale obiettivo sono state sviluppate diverse tecniche di centraggio preoperatorio in modo che la lesione possa essere resa reperibile ed identificabile dal Chirurgo.

Il centraggio tramite filo guida è attualmente la tecnica di riferimento nella gestione delle lesioni non palpabili e consiste nel posizionamento di un filo metallico uncinato all'interno della lesione o in corrispondenza della clip di localizzazione. Altre tecniche prevedono l'iniezione intralesionale di una soluzione di carbone sterile o di macroaggregati di albumina marcati con ^{99m}Tc (*Radioguided Occult Lesion Localization*), mentre la tecnica più recente prevede il posizionamento di un seme magnetico di piccole dimensioni.

In sede intra-operatoria, il Chirurgo identifica visivamente la presenza del filo guida e del carbone sterile, mentre nel caso in cui venga impiegata la tecnica ROLL, le radiazioni gamma emesse dal radiofarmaco vengono rilevate dalla sonda gamma. Analogamente nel centraggio con seme magnetico, il campo magnetico propagato dal seme viene rivelato tramite una apposita sonda.

Questa tesi descrive ed analizza gli aspetti tecnici delle varie metodiche di centraggio preoperatorio, con un focus particolare sul filo guida e ROLL,

¹ Giordano Beretta, Saverio Cinieri, Giuseppe Altavilla, Paolo A. Ascierio, Giovanni Bernardo, Paolo Bironzo, Sergio Bracarda, Alessandro Comandone et al. (2022). *I Numeri del Cancro in Italia 2022*. Intermedia editore.

evidenziandone i vantaggi, le limitazioni e le criticità tecniche associate e fornendo una loro comparazione basandosi su un'analisi dati di pazienti sottoposte a centraggio preoperatorio mediante filo guida, presso l'Ospedale San Bortolo di Vicenza nel periodo compreso tra gennaio 2020 e luglio 2023, confrontati con dati della letteratura.

Particolare attenzione viene posta al ruolo del Tecnico Sanitario di Radiologia Medica, fondamentale nella conduzione delle tecniche di interventistica con posizionamento di marker di localizzazione e filo guida con centraggio stereotassico.

Capitolo 1

Lesioni non palpabili

Grazie allo sviluppo e alla diffusione dei programmi di screening mammografico, negli ultimi anni è aumentata la diagnosi delle lesioni non palpabili. Con il termine lesione non palpabile vengono definite le lesioni con un diametro minore di 1 cm; se inferiori a tale dimensione sono considerate lesioni in fase preclinica.

La definizione di fase preclinica è influenzata dalla dimensione della lesione e dal rapporto tra il volume mammario della paziente e la grandezza della lesione in esame. Queste lesioni non vengono rilevate durante l'esame clinico-fisico ma solo tramite esami diagnostici, soprattutto attraverso la mammografia clinica o di screening. In Figura 1.1 ne viene riportato un esempio.

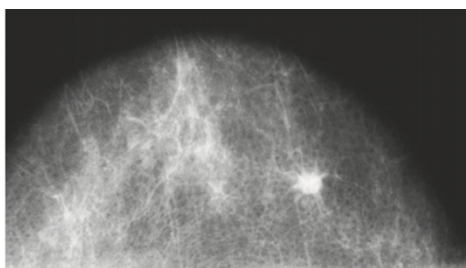


Figura 1.1 – Rappresentazione mammografica di una lesione non palpabile

Le lesioni non palpabili ricoprono circa il 30-40% delle lesioni diagnosticate e si presentano alla mammografia come delle opacità, spesso irregolari, spiculate, associate o meno a calcificazioni, diffuse o organizzate in cluster. Questi segni mammografici vengono classificati tramite il sistema BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*) con valori BI-RADS 3, 4 o 5.

Le più comuni lesioni non palpabili riscontrate alla mammografia sono:

- ◆ adenosi sclerosante;
- ◆ cicatrici radiali;
- ◆ papilloma intracistico e papilloma intraduttale;
- ◆ fibroadenomi;
- ◆ tumori filloidi;
- ◆ iperplasia duttale e iperplasia lobulare;
- ◆ carcinoma duttale in situ, il più frequente;
- ◆ carcinoma lobulare in situ;

- ◆ carcinomi infiltranti, spesso lobulare e duttale. Meno comuni il carcinoma mucinoso e il carcinoma micropapillare.

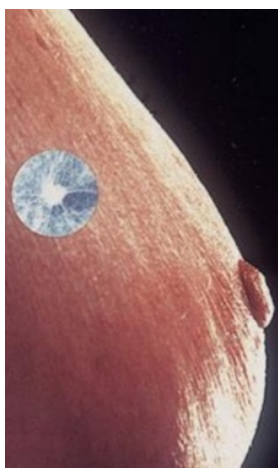
Oltre a promuovere una classificazione delle lesioni, il sistema BI-RADS influenza e descrive l'iter diagnostico della paziente. In particolare, nei casi BI-RADS 3, 4 o 5, provenienti da esami mammografici, viene svolto un completamento ecografico a cui può seguire l'indicazione a biopsia per via percutanea (CB), oppure con prelievo con retroaspirazione (VAB). A quest'ultima deve seguire un'approfondita indagine linfonodale, per valutare l'eventuale presenza di infiltrazioni tumorali.

Una volta data l'indicazione chirurgica, per garantire una completa rimozione della lesione senza asportare una eccessiva quantità di tessuto mammario sano, è importante fornire al Medico Chirurgo una accurata localizzazione della lesione tramite una metodica di centraggio. Quest'ultima permette, inoltre, un accesso chirurgico preciso e favorisce migliori risultati estetici.

Grazie alla diagnosi precoce abbinata ad una exeresi mirata, le pazienti con carcinoma non palpabile avranno un alto tasso di sopravvivenza. La diagnosi precoce è essenziale poiché il successo del trattamento non dipende dal tipo di terapia ma dalla tempistica, se precocemente o tardivamente.

La mammografia è l'indagine diagnostica ideale per individuare tumori in fase preclinica, in particolare il programma di screening consente di rilevare le lesioni non palpabili. In questa fase, il Tecnico Sanitario di Radiologia ricopre un ruolo fondamentale nello svolgimento dell'esame clinico, nell'esecuzione della mammografia e nella valutazione della correttezza tecnica dell'immagine.

La Figura 1.2 rappresenta una mammella con una lesione non palpabile mammograficamente evidenziata.



1.2 – Mammella con lesione non palpabile

Capitolo 2

Anatomia e patologia della mammella

La complessa struttura della mammella la rende vulnerabile ad una vasta gamma di patologie, benigne e maligne. L'obiettivo di questo capitolo è di fornire una descrizione della struttura anatomica della mammella, nonché delle principali patologie che possono interessarla. Ciò è di fondamentale importanza per la prevenzione, la diagnosi e la cura di queste patologie.

2.1 Anatomia della ghiandola mammaria

La mammella è una ghiandola esocrina, pari e simmetrica ed è considerata, dal punto di vista embriologico, un annesso cutaneo, ovvero una ghiandola sudoripara modificata. Essa si estende, al di sopra del muscolo gran pettorale, tra la II e la VI costa in senso cranio-caudale; è delimitata inferiormente dal solco sottomammario ed in senso latero-laterale dallo sterno alla linea ascellare media. Il capezzolo è posizionato al centro nella zona cutanea chiamata “complesso areola-capezzolo” ed è il punto di sbocco dei dotti galattofori maggiori.

La mammella è composta da tessuto adiposo, che si inserisce lateralmente e all'esterno, da tessuto ghiandolare e da tessuto connettivo, che si interpone tra l'adipe e il tessuto ghiandolare. Il tessuto adiposo influisce sulle dimensioni della mammella, il suo peso, infatti, può variare da 30 g ad oltre 1000g; ha una funzione trofica e protegge ed isola il tessuto ghiandolare. Il tessuto connettivo svolge una funzione di sostegno grazie ai legamenti sospensori, chiamati legamenti di Cooper, che ancorano i lobi ghiandolari alla cute. Inoltre, in questo tessuto si diramano vasi sanguigni, vasi linfatici e nervi che avvolgono la mammella come una fitta rete. La componente ghiandolare è suddivisa in 15-18 lobi, ciascuno dei quali possiede un dotto galattoforo principale che si apre nel capezzolo. Ogni lobo è formato da numerosi (20-40) lobuli, che terminano con strutture acinari in cui si riversa il secreto durante l'allattamento. In Figura 2.1 viene riportata una rappresentazione anatomica.

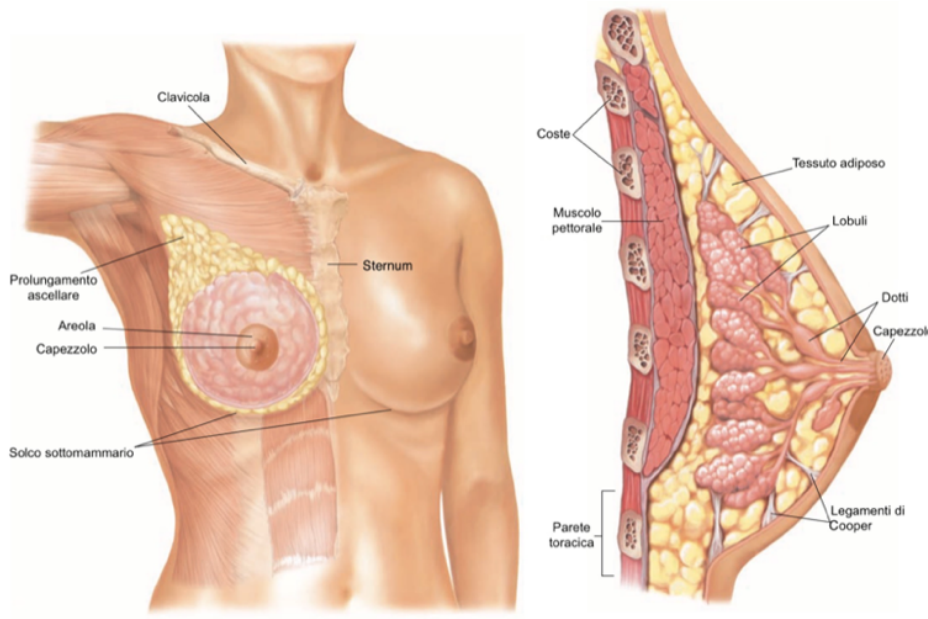


Figura 2.1 – Visualizzazione dei limiti anatomici e della struttura interna della mammella

L'unità dotto-lobulare, detta anche TDLU, è l'unità funzionale della mammella, in cui ogni dotto terminale, connesso a 10-100 acini, raccoglie il secreto ghiandolare. Il secreto confluisce, in seguito, in dotti di calibro sempre maggiore, che confluiscono nei pori lattiferi, presenti nel capezzolo, consentendo l'allattamento. La Figura 2.2 riassume graficamente la TDLU.

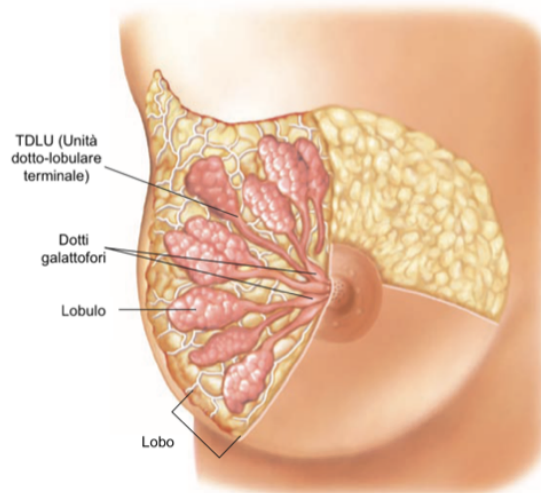


Figura 2.2 – Rappresentazione anatomica dell'unità dotto-lobulare

All'apice della mammella si colloca il capezzolo, un rilievo di forma conica, circondato da un'areola pigmentata di dimensioni variabili da 3 cm a 8 cm.

La vascolarizzazione arteriosa della mammella deriva dall'arteria mammaria interna (per il 60% circa), dall'arteria toracica laterale (per il 30% circa) e dalle arterie intercostali interne. Simmetricamente le vene sono organizzate in tre analoghi plessi: vena toracica interna, vena toracica esterna e da vene intercostali che confluiscono nei vasi maggiori: vena ascellare, vena succlavia e vena cava superiore.

Dal punto di vista clinico-funzionale la mammella viene suddivisa, macroscopicamente, in quattro quadranti, tramite due linee perpendicolari tra loro passanti per il capezzolo. In riferimento alla Figura 2.3:

- Q1 - QSE: quadrante supero-esterno
- Q2 - QSI: quadrante supero-interno
- Q3 - QIE: quadrante infero-esterno
- Q4 - QII: quadrante infero-interno
- Q5: complesso areola-capezzolo

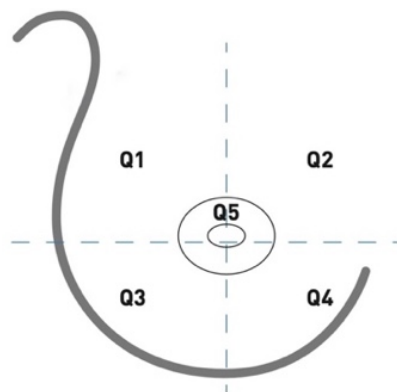


Figura 2.3 – Divisione della mammella destra in quadranti

Il quadrante supero-esterno è la sede più frequente di malattia poiché in questa zona si trova la maggior percentuale di tessuto ghiandolare.

2.1.1 Drenaggio Linfatico

Il drenaggio linfatico avviene tramite una serie di vasi e stazioni linfonodali. Le tre vie preferenziali di drenaggio linfatico sono:

- la via ascellare, che drena più del 75% della linfa attraverso i linfonodi ascellari;
- la fascia interpettorale, dove si trovano i linfonodi di Rotter, e la catena mammaria interna, che drena la linfa tramite i linfonodi mammari toracici interni;
- i linfonodi sovra-clavicolari e intramammari, che drenano una minima percentuale del flusso linfatico.

Le grandi stazioni linfonodali si trovano, dunque, nel cavo ascellare (lungo la vena e l'arteria ascellare), alla base del collo, nella zona retrosternale (lungo la vena toracica interna) e nella fossa sovraclaveare (lungo la vena giugulare interna e la vena succlavia). Le stazioni e le vie linfatiche sono ripotate in Figura 2.4.

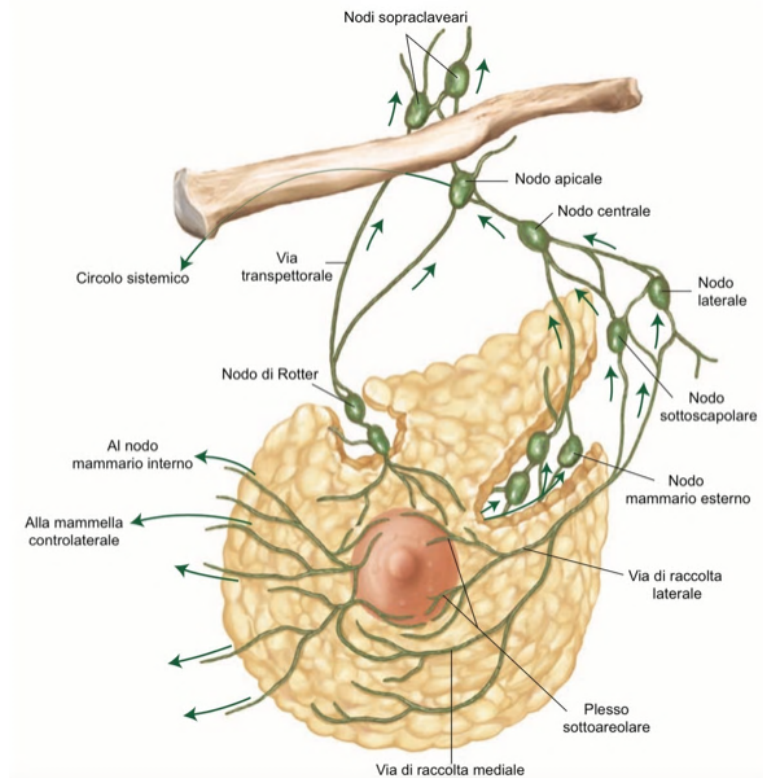


Figura 2.4 – Drenaggio linfatico della mammella

Mentre in passato si riteneva che ogni quadrante venisse drenato da una specifica area linfonodale, oggi si è visto che è presente una significativa interconnessione dei vasi linfatici che comporta un drenaggio linfonodale diversificato. Per esempio, il quadrante supero-esterno può drenare la sua linfa anche nei linfonodi sternali oltre che ascellari.

L'analisi dei linfonodi, tramite ricerca e biopsia del linfonodo sentinella, è importante nella stadiazione della neoplasia mammaria per valutare la diffusione della malattia. Quando i linfonodi della base del collo e sovraclaveari, i più distanti dalla ghiandola mammaria, sono colpiti dalla neoplasia, il tumore viene considerato metastatico poiché ha superato i "limiti" d'organo.

2.2 Fisiologia e sviluppo della ghiandola mammaria

La mammella è il bersaglio di molte sostanze ormonali e il suo sviluppo è legato alle fasi ormonali. Queste sostanze sono anche responsabili delle alterazioni che danno origine alle varie forme di patologia benigna e che in seguito possono evolversi in lesioni precancerose.

Gli ormoni che agiscono maggiormente sono:

- ◆ gli estrogeni, principali promotori della crescita mammaria;
- ◆ il progesterone, promotore della formazione dei lobuli e della ramificazione dei dotti;
- ◆ l'ormone della crescita, che, in sinergia con gli estrogeni, stimola lo sviluppo ghiandolare;
- ◆ la prolattina, che agisce dopo il parto promuovendo la galattogenesi e la galattopoiesi, fondamentali per l'allattamento del neonato.

Durante il corso della vita, la struttura della mammella subisce vari cambiamenti, soprattutto durante la gravidanza e l'allattamento. Questi processi modificano la sua forma e composizione.

Alla nascita il tessuto ghiandolare è costituito esclusivamente dai dotti galattofori e rimane silente fino alla pubertà, quando gli ormoni stimolano la crescita e la ramificazione dei dotti e dei precursori degli acini.

La maturazione della ghiandola mammaria si completa solo durante la gravidanza, in cui termina la differenziazione dutto-lobulare e si ha la produzione del latte.

Con il progredire dell'età, la stimolazione ormonale diminuisce, soprattutto nel periodo post-menopausale, di conseguenza il parenchima ghiandolare viene sostituito gradualmente dal tessuto adiposo.

La mammella maschile, invece, non riceve un'adeguata stimolazione ormonale, per questo non va incontro ad una differenziazione dutto-lobulare completa e rimane formata soprattutto da strutture duttali. Inoltre, il tessuto ghiandolare è scarso e non è costantemente esposto ad estrogeni. Per questi motivi il tumore mammario maschile è meno frequente.

2.3 Patologia mammaria benigna

La patologia mammaria benigna comprende un ampio ed eterogeneo spettro di lesioni, la maggior parte delle quali è dovuta a proliferazioni dell'epitelio, ad affezioni infiammatorie e ad alterazioni dell'attività ormonale.

Le lesioni benigne sono classificate in tre categorie principali:

- ◆ Lesioni non proliferative
- ◆ Lesioni proliferative senza atipia
- ◆ Iperplasie atipiche/lesioni proliferative con atipia

Alcune di queste lesioni sono indicatori di rischio, ovvero lesioni spesso associate ad una lesione maligna, altre sono precursori non obbligati, ovvero lesioni precancerose che potrebbero trasformarsi in lesioni maligne, ma non obbligatoriamente; altre ancora non sono associate a malattie.

Spesso queste lesioni provocano dolore, motivo che spinge la donna ad effettuare indagini mediche.

Le lesioni non proliferative non sono associate ad un rischio trasmutativo oncologico; le più comuni sono le cisti mammarie, ovvero delle formazioni sacciformi, con dimensioni variabili, caratterizzate da confini netti, rotondi o ovalari, ripiene di materiale liquido o semisolido. Le cisti possono presentarsi come tumefazioni palpabili e una loro rapida crescita può causare dolore localizzato. All'esame mammografico si presentano come un surplus di opacità a limiti netti e ben definiti.

Altre lesioni benigne sono il lipoma e l'amartoma. Il lipoma è un tumore benigno formato da cellule adipose; solitamente è solitario e non è associato ad un rischio

oncologico. L'amartoma è formato da tessuto ghiandolare, adiposo e fibroso ed è una lesione capsulata.

Le lesioni proliferative senza atipia includono l'adenosi sclerosante, i papillomi e i fibroadenomi.

L'adenosi sclerosante è una lesione lobulare, caratterizzata dalla presenza di un'iperplasia del tessuto fibroso intervallato da ghiandole, che distorce l'architettura dotto-lobulare. All'esame mammografico si presenta come una distorsione con al centro un'area di bassa radiopacità. Questa lesione ha un rischio oncologico marginale.

I papillomi intracistici sono delle formazioni solide che si sviluppano a partire dalla parete di una cisti e ne occupano il lume; possono avere un potenziale evolutivo maligno.

I papillomi intraduttali crescono all'interno del lume del dotto galattoforo occludendolo, hanno una forma arborescente e sono supportati da una rete vascolare e linfatica; spesso si manifestano a livello clinico con una secrezione spontanea dai capezzoli, in genere ematica. Possono presentarsi come lesioni solitarie o multiple e possono essere atipici, questi ultimi hanno una probabilità cinque volte superiore di evolversi in un carcinoma duttale in situ. All'esame mammografico si visualizzano radiopachi, solitamente vicino al capezzolo. L'indagine di elezione per lo studio dei papillomi è la duttogalattografia: un esame mammografico in cui viene introdotto del mezzo di contrasto nel dotto da cui fuoriesce la secrezione. Con questo esame il papilloma risulta essere visibile come una immagine di "minus" a cui corrisponde anatomicamente una struttura solida che ostacola il passaggio del mezzo di contrasto e restringe il lume duttale.

I fibroadenomi sono tumori solidi benigni che contengono cellule fibrose e ghiandolari. Nel 20% dei casi sono bilaterali o multipli nella stessa mammella e sono presenti più frequentemente nelle donne in età fertile. Il rischio di sviluppare una patologia maligna aumenta se il fibroadenoma è complesso, ossia un fibroadenoma accompagnato da atipie, o se è associato ad una malattia proliferativa o se è presente una storia familiare di tumore al seno. La sua rapida crescita pone il sospetto di tumore filloide. Il filloide è un tumore circondato da una pseudo capsula, ovvero una sorta di involucro che però non lo separa completamente dal tessuto circostante. È molto meno comune rispetto al fibroadenoma e compare solitamente 10-20 anni più tardi rispetto ad esso. I

fibroadenomi si visualizzano all'esame mammografico come una radiopacità con limiti netti ma polilobulati e può presentare componenti calcifiche al suo interno.

Le iperplasie atipiche sono l'iperplasia duttale atipica e l'iperplasia lobulare atipica. Queste lesioni comportano un significativo aumento del rischio di tumore alla mammella e condividono alcuni aspetti del carcinoma duttale e lobulare in situ. L'iperplasia duttale atipica si presenta come una proliferazione di cellule epiteliali che occupano, parzialmente, il dotto interessato, mentre l'iperplasia lobulare atipica è formata da cellule staminali che occupano, parzialmente, il lobulo coinvolto.

2.4 Patologia mammaria maligna

Il carcinoma della mammella è il tumore a più alta prevalenza nella popolazione femminile, diagnosticato nel 2022 in Italia a 55700 donne².

I principali fattori di rischio sono:

- l'età. Il rischio oncologico aumenta con l'aumentare dell'età, con un picco nella fascia d'età 50-69 anni;
- fattori riproduttivi. Una lunga durata del periodo fertile, con un menarca precoce (<12 anni) e una menopausa tardiva (sopra i 55 anni); a causa di una più lunga esposizione del tessuto ghiandolare agli estrogeni;
- fattori ormonali esogeni, come l'uso dei contraccettivi orali, terapia ormonale sostitutiva durante la menopausa;
- fattori dietetici e metabolici. L'elevato consumo di grassi animali e il basso consumo di fibre vegetali e l'obesità sono legati ad un aumento di tessuto adiposo, che è la principale fonte di estrogeni;
- stile di vita: alcol, fumo;
- pregressa radioterapia a livello toracico;
- precedenti neoplasie mammarie;
- familiarità ed ereditarietà. La diagnosi di carcinoma mammario in un parente di primo grado aumenta il rischio oncologico di 2-3 fattori, così come la presenza di mutazioni dei geni trasmissivi BRCA1 e BRCA2;
- esposizione alle radiazioni ionizzanti.

² Giordano Beretta, Saverio Cinieri, Giuseppe Altavilla, Paolo A. Ascierio, Giovanni Bernardo, Paolo Bironzo, Sergio Bracarda, Alessandro Comandone et al. (2022). *I Numeri del Cancro in Italia 2022*. Intermedia editore.

La mammella è una struttura anatomica in continua modificazione e le neoplasie di questo tessuto non nascono ma derivano da un precursore pre-invasivo che ha subito una trasformazione. Per esempio, una lesione non proliferativa può mutare in una lesione proliferativa senza atipie, per poi diventare una patologia proliferativa con atipia ed infine una lesione neoplastica. In particolare, le lesioni proliferative con atipia sono lesioni che coinvolgono parte dell'unità funzionale dotto-lobulare e sono caratterizzate da una crescita accentuata delle cellule epiteliali. Quando queste patologie si espandono a tutta l'unità funzionale allora vengono classificate come carcinomi in situ, ovvero neoplasie che si sviluppano e permangono all'interno della membrana basale.

L'iperplasia lobulare atipica estesa a tutta l'unità funzionale dotto-lobulare viene definita come carcinoma lobulare in situ (CLIS); o meglio LIN. Analogamente, la iperplasia duttale atipica con un coinvolgimento completo dell'unità viene detta carcinoma duttale in situ (CDIS). Rispetto alla CLIS, quest'ultima tende più frequentemente ad evolversi in un carcinoma infiltrante e a sviluppare recidive. In Figura 2.5 si nota la correlazione tra l'anatomia mammaria e le sue principali lesioni.

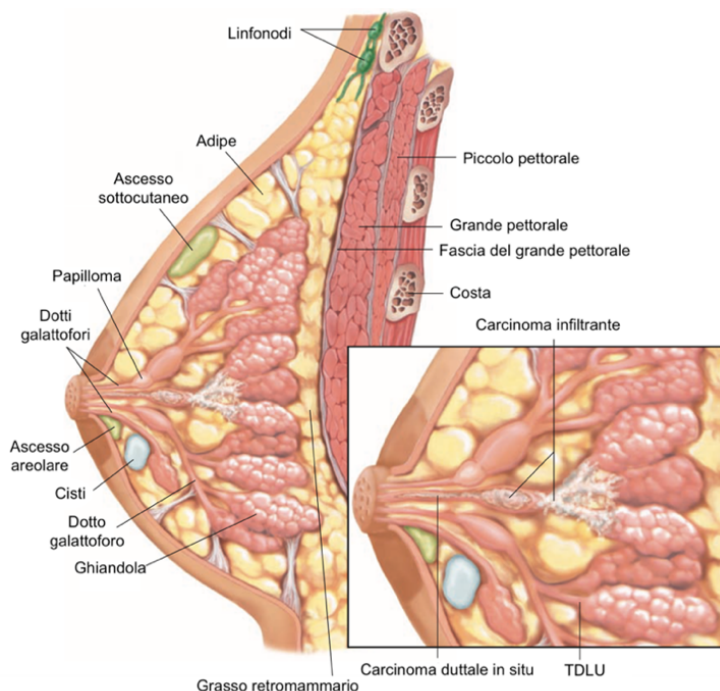


Figura 2.5 – Disposizione delle principali lesioni mammarie

Il carcinoma invasivo si distingue per una crescita infiltrativa delle cellule epiteliali, con il superamento della membrana basale.

L'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) nel 2012 ha proposto una classificazione dei carcinomi mammari invasivi in due categorie:

1. carcinomi non di istotipo speciale (NST, *Non Special Type*);
2. carcinomi a istotipo speciale.

I carcinomi a istotipo speciale, diagnosticati circa per il 25%, presentano un miglior tasso di sopravvivenza rispetto ai carcinomi non di istotipo speciale, che sono invece i più comuni (75%)³. Esistono 20 tipologie diverse di carcinoma a istotipo speciale, tra cui: il carcinoma lobulare infiltrante, il carcinoma micropapillare e il carcinoma mucinoso. Il carcinoma lobulare infiltrante è il più frequente carcinoma a istotipo speciale e la seconda forma di carcinoma più diagnosticata (10-15%). Spesso è bilaterale e multicentrico, ovvero si presenta con più foci in quadranti diversi. Il carcinoma micropapillare, invece, è poco frequente (0,7-3% dei casi) e spesso invade i vasi linfatici portando precocemente a metastasi linfonodali. Il carcinoma mucinoso è diagnosticato nel 2% dei casi, è più frequentemente in età avanzata ed è caratterizzato dalla produzione di muco intra o extracellulare.

Il carcinoma invasivo non di istotipo speciale nel passato veniva definito come carcinoma duttale infiltrante, nel 2012 l'OMS ha proposto una nuova nomenclatura che tenesse conto della sua ampia variabilità istologica. Infatti, questi tumori non possiedono caratteristiche proprie sufficienti per poterli distinguere e classificare secondo istotipi speciali. Il carcinoma NST solitamente si presenta come un unico nodulo che si sviluppa in un punto preciso della mammella.

Come descritto, il carcinoma alla mammella è una patologia vasta ed eterogenea, pazienti con lesioni simili a livello clinico-patologico possono avere invece una evoluzione clinica differente.

Gli studi sull'espressione genetica hanno individuato diversi sottotipi di carcinoma mammario, proponendo una nuova classificazione molecolare della malattia. I quattro sottotipi sono: luminal A, luminal B, espressione di HER2 e Basal like. Identificare questi sottotipi consente di individuare potenziali bersagli terapeutici

³ Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Hoon Tan P, Van de Vijver M. WHO classification of tumors of the breast. Lyon: IARC Press; 2012.

e la tipologia di trattamento più adeguata. I carcinomi luminal A sono caratterizzati da una marcata espressione di recettori ormonali per l'estrogeno (ER) e hanno una bassa proliferazione; infatti, presentano un basso valore di Ki67, che indica la velocità di crescita delle cellule tumorali. Inoltre, sono il sottotipo più diffuso ed hanno la prognosi migliore tra tutti i sottotipi. I tumori luminal B, invece, sono meno prevalenti, hanno una espressione più bassa di recettori ormonali per ER e manifestano una prognosi peggiore rispetto ai luminal A. La prognosi più sfavorevole, però, è assegnata ai carcinomi HER2 e Basal like. I primi esprimono il recettore HER2, ovvero il recettore per il fattore di crescita epiteliale, e sono invece negativi per i recettori ormonali. Mentre i carcinomi Basal like non esprimono nessun tipo di recettore, per questo motivo la maggior parte di essi vengono definiti "tripli negativi".

In base alla differenziazione molecolare sopradescritta, la maggior parte dei carcinomi NST è positivo per ER, pochi sono HER2-positivi e raramente sono tripli negativi; invece, il carcinoma lobulare infiltrante si presenta tipicamente HER2 negativo ed ER-positivo.

I tumori possono essere classificati secondo il sistema TNM che ha lo scopo di valutare stadio, prognosi e offrire terapie mirate. Il sistema TNM si basa su tre parametri: dimensioni tumorali (T), con un valore da 0 a 4; coinvolgimento dei linfonodi (N), con un valore da 0 a 3; e presenza di metastasi (M), con valore 0 oppure 1. In Tabella I è riportato il sistema TNM.

Tabella I – Sistema TNM

Tumore		Linfonodi		Metastasi	
T0	Nessun tumore	N0	Nessun linfonodo	M0	Nessuna metastasi
T1	Tumore ≤ 2 cm	N1	Linfonodi ascellari	M1	Metastasi a distanza
T2	Tumore tra i 2 e i 5 cm	N2	Linfonodi della catena mammaria interna		
T3	Tumore ≤ 5 cm	N3	Altri linfonodi		
T4	Tumore coinvolge la parete toracica o la pelle				

Combinando insieme i parametri, si possono classificare i tumori in cinque stadi:

- ❖ Stadio 0, il tumore viene definito carcinoma in situ;
- ❖ Stadio I, il tumore è in una fase iniziale, ha un diametro minore di 2 cm (T1) e non vi è coinvolgimento linfonodale (N0);
- ❖ Stadio II, il tumore ha un diametro maggiore di 2 cm (T2-T3) senza coinvolgimento linfonodale (N0), oppure il tumore ha un diametro minore di 2 cm (T1), ma con coinvolgimento dei linfonodi ascellari (N1);
- ❖ Stadio III, il tumore è localmente avanzato, indipendentemente dalle sue dimensioni. La malattia è estesa ai linfonodi ascellari (N1) o ad altri linfonodi lungo lo sterno o la catena mammaria interna (N2-N3);
- ❖ Stadio IV, il tumore è metastatico (M1), ossia è diffuso ad altri organi, spesso alle ossa, fegato, encefalo e polmone ⁴.

⁴ Associazione Italiana Malati di Cancro (AIMaC), *Il cancro della mammella*, Edizione Marzo 2019.

2.5 Semeiotica mammografica

La semeiotica mammografica si occupa dello studio di segni visibili alla mammografia, detti anche markers, che possono segnalare una patologia e favorire una diagnosi più precoce. La semeiotica si basa su sei differenti markers, che possono presentarsi singolarmente o in associazione tra loro:

- ◆ Simmetria;
- ◆ Densità;
- ◆ Zone di addensamento;
- ◆ Opacità;
- ◆ Distorsioni;
- ◆ Calcificazioni.

Il corretto posizionamento della mammella e la qualità dell'immagine, determinati dal Tecnico Sanitario di Radiologia, sono essenziali per una diagnosi accurata e tempestiva. Poiché un'immagine di scarsa qualità o un posizionamento scorretto possono simulare o nascondere una patologia.

L'analisi dell'esame mammografico include il confronto di regioni corrispondenti della mammella destra e della mammella sinistra. In particolare, viene valutata la *simmetria della distribuzione ghiandolare*. Come si può riscontrare in Figura 2.6, differenze significative tra le due mammelle, associate o meno a percentuali disuguali del rapporto ghiandola mammaria e tessuto adiposo, possono essere un segno di alterazione.

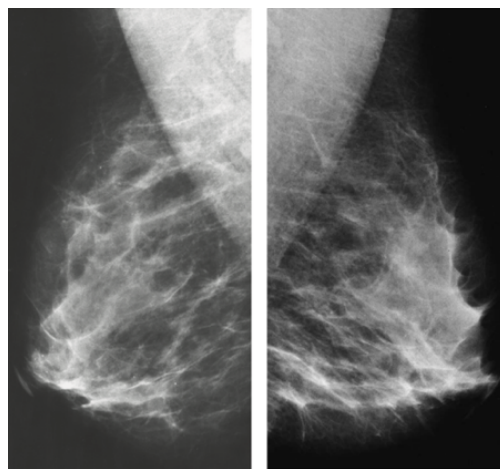


Figura 2.6 – Asimmetria della distribuzione ghiandolare

La *densità mammaria* è calcolata tramite il rapporto tra la componente ghiandolare mammaria e quella adiposa. Mammelle con una scarsa componente ghiandolare (minore del 25%) sono definite a bassa densità; con l'aumentare della componente ghiandolare aumenta proporzionalmente anche la densità, che è massima nelle mammelle “estremamente dense”, con una componente ghiandolare superiore al 75%.

In generale il tessuto mammario viene distinto in quattro gruppi a seconda della densità, riassunti in Tabella II ed evidenziati in Figura 2.7.

Tabella II – Classificazione della densità mammaria

Componente ghiandolare	Densità	Classe di densità
<25%	A – D1	Bassa
25% – 50%	B – D2	Mista
50% – 75%	C – D3	Eterogeneamente densa
>75%	D – D4	Estremamente densa

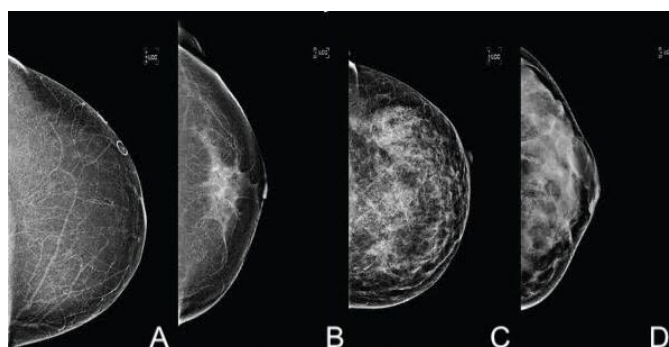


Figura 2.7 – Visione mammografica delle classi di densità

La presenza di una differenza di densità tra le due mammelle può essere un indicatore di patologia. La capacità dell'esame mammografico di rilevare anomalie o patologie è indirettamente proporzionale all'aumento della densità mammaria. Come riportato in Tabella III, più la percentuale di tessuto ghiandolare aumenta, più la mammella risulta radiopaca all'esame mammografico. Per questo motivo l'elevata densità mammaria rappresenta uno dei limiti della mammografia, rendendo spesso necessario eseguire approfondimenti diagnostici sfruttando altre metodiche, per esempio con densità D3 o C è utile abbinare indagini ecografiche o di risonanza magnetica.

Tabella III – Relazione tra densità mammaria e sensibilità mammografica

Classe di densità	Sensibilità mammografica
A – D1	>90%
B – D2	Intorno al 90%
C – D3	Circa 70%
D – D4	40% – 50%

Inoltre, possono essere presenti *zone di addensamento o surplus*, queste sono aree di aumentata densità, focali o diffuse, non ben delimitate, con margini sfumati; come riportato in Figura 2.8.

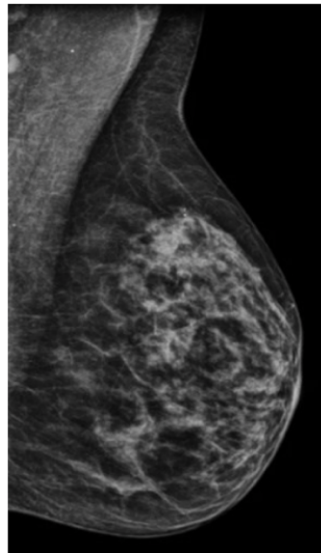


Figura 2.8 – Addensamento o surplus

Strutturalmente, la componente ghiandolare si presenta come una distribuzione armoniosa che si dirama verso il capezzolo. Quando l'armonia viene interrotta da linee rette e si nota uno stiramento "a ragnatela" o una convergenza in cui un'area più radiopaca attira verso di sé il tessuto ghiandolare, allora si nota una *distorsione dell'architettura parenchimale*, riportata in Figura 2.9. La distorsione può essere causata da un processo patologico maligno o da alcune malattie benigne.

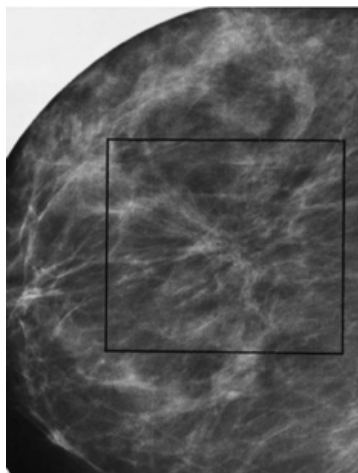


Figura 2.9 – Distorsione dell’architettura parenchimale. Ingrandimento mammografico

Le opacità sono delle aree radiopache circoscrivibili e ben definite, a differenza dell’addensamento. Le opacità sono caratterizzate da:

- forma: ovale, tondeggiante, irregolare;
- margini: netti, sfumati, spiculati;
- densità;
- dimensioni.

La radiodensità delle lesioni viene valutata in relazione al parenchima circostante. Generalmente una lesione può essere:

- radiotrasparente;
- radiopaca a bassa densità (uguale al parenchima circostante);
- radiopaca ad alta densità.

In Tabella IV sono riportate alcune lesioni, suddivise a seconda della loro radiodensità.

Tabella IV – Radiodensità di alcune lesioni

Radiotrasparenti	Radiopaca a bassa densità	Radiopaca ad alta densità
Lipoma	Fibroadenoma	Carcinoma
	Carcinoma papillare	Metastasi
	Carcinoma mucinoso	Tumore filloide

Le lesioni possono essere raggruppate in tre categorie a seconda della loro dimensione:

- > 5 cm, poche lesioni crescono così tanto, spostando gran parte del tessuto mammario; spesso lipomi e cisti;
- Tra 2–5 cm;
- < 2 cm, sono lesioni non palpabili. In Figura 2.10 viene riportato un esempio.

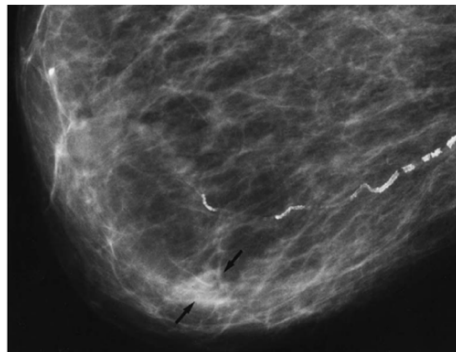


Figura 2.10 – Proiezione MLO. Carcinoma mucinoso non palpabile di 1 x 1 cm, margini parzialmente non netti

La maggior parte dei carcinomi mammari si presenta alla mammografia come un'opacità spiculata, cioè una massa tumorale centrale solida circondata da una struttura radiante, spesso associata ad una distorsione. Le spicule sono sottili linee dense, di lunghezza variabile, che si irradiano in tutte le direzioni da una massa tumorale centrale distinta. Sono composte da collagene e sono visibili al mammogramma come strutture lineari radiopache ad alta densità, come dimostrate in Figura 2.11.

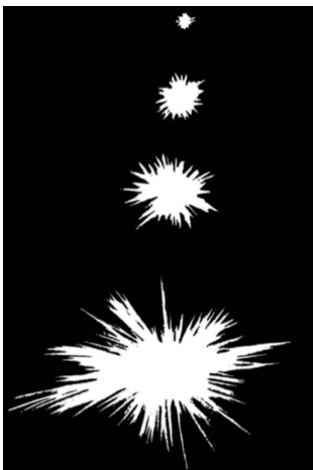


Figura 2.11 – Rappresentazione schematica delle opacità spiculate o stellate. Più grande è la massa tumorale centrale, più lunghe sono le spicole

Le più comuni patologie maligne così definite sono i carcinomi duttali e lobulari infiltranti, mentre tra le più frequenti benigne rientra la *Radial Scar*, ossia una lesione proliferativa sclerosante, non si tratta di una vera e propria cicatrice ma di tessuto fibroso. I piccoli carcinomi duttali e lobulari invasivi, solitamente non palpabili, spesso non appaiono alla mammografia come un'opacità stellata o spiculata ma come una opacità asimmetrica, non caratterizzata dalla tipica struttura raggiata. In Figura 2.12 viene riportato un esempio.

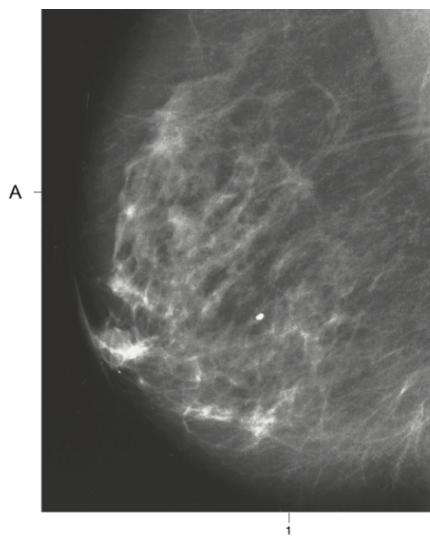


Figura 2.12 – Proiezione MLO. Lesione non palpabile di dimensioni minori di 10 mm, visibile come lesione spiculata alle coordinate A1

Le calcificazioni sono depositi di sali di calcio visibili alla mammografia grazie alla loro elevata radiopacità. Si formano come prodotto secondario della proliferazione delle cellule epiteliali o dei carcinomi in situ, all'interno dei lumi delle TDLU o dei dotti; sono quindi limitate a queste dimensioni, da cui il termine microcalcificazioni. La mammografia riesce ad individuare le microcalcificazioni con dimensioni di 200-300 micron.

L'eterogeneità del carcinoma in situ spiega perché le microcalcificazioni maligne sono estremamente variabili per forma, dimensioni e densità, ma la loro estensione non è proporzionale a quella dell'eventuale neoplasia associata.

Le microcalcificazioni sono il più frequente indicatore di “*early breast cancer*” e possono essere rilevate prima che una lesione diventi palpabile o ben distinguibile radiologicamente. Per questo motivo, la maggior parte dei carcinomi duttali in situ vengono individuati in fase preclinica proprio grazie alle microcalcificazioni.

Possono essere di natura benigna o maligna e, oltre che nei dotti e nelle TDLU, possono svilupparsi anche all'interno di strutture che non contengono tessuto ghiandolare come i vasi sanguigni, i tessuti cicatriziali o le cisti. Queste ultime vengono classificate di natura benigna, mentre le calcificazioni che si formano all'interno del tessuto ghiandolare sono più frequentemente maligne. Le calcificazioni di natura benigna solitamente sono poco numerose, di dimensioni maggiori rispetto alle maligne e presentano una densità omogenea.

La classificazione di Le Gal distingue le calcificazioni in cinque tipologie (Figura 2.13):

- ◆ tipo 1 caratterizzate da una forma arrotondata;
- ◆ tipo 2 caratterizzate da una forma rotonda con margini regolari.

Queste prime due sono di natura benigna, mentre le tipologie 3,4 e 5 sono correlate ad un aumentato rischio di tumore maligno.

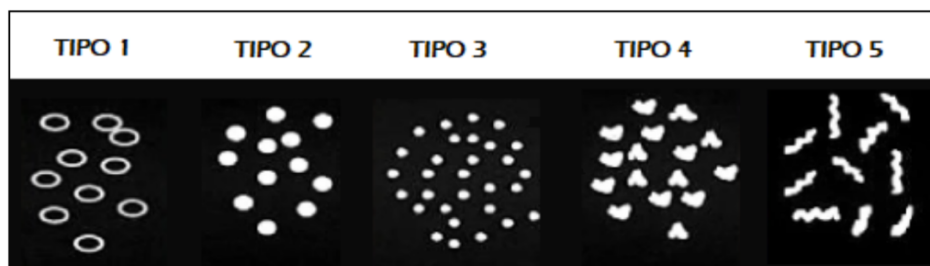


Figura 2.13 – Classificazione di Le Gal

Le calcificazioni che insorgono all'interno delle unità dotto-lobulari invece, solitamente sono organizzate in cluster; dove per cluster si intende il raggruppamento di almeno tre microcalcificazioni in 1 cm³ di tessuto. Queste spesso si formano in seguito alle iperplasie come l'adenosi sclerosante o in seguito a formazioni cistiche.

In particolare, nelle cisti si possono formare cristalli di ossalato di calcio che appaiono alla mammografia come calcificazioni a forma di diamante o a punta di lancia, come riportato in Figura 2.14 e in Figura 2.15.

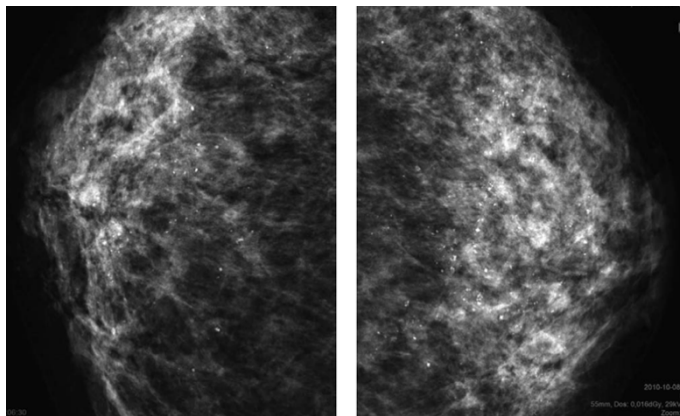


Figura 2.14 e Figura 2.15 – Calcificazioni sparse in entrambe le mammelle, a forma di diamante con dimensioni e densità simili

Secondo l'American College of Radiology (ACR) le calcificazioni di natura maligna possono essere classificate a seconda della loro forma in quattro categorie:

1. Calcificazioni di tipo fuso;
2. Calcificazioni simili a pietre (*stone-like*);
3. Calcificazioni pleomorfe;
4. Calcificazioni pulverulente.

Le calcificazioni di tipo fuso, riportate in Figura 2.16, si formano, solitamente, nella porzione centrale necrotica di un carcinoma in situ molto esteso. Hanno un aspetto lineare e sono fine e ramificate. Lo sviluppo di queste calcificazioni in una sola mammella è segno di malignità, mentre se sono bilaterali allora spesso sono benigne.

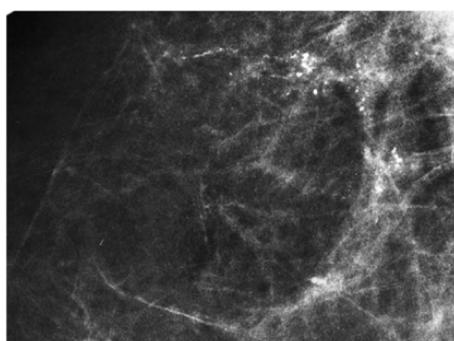


Figura 2.16 - Ingrandimento. Cluster di calcificazioni di tipo fuso, a densità diverse e con dimensioni variabili, in un carcinoma in situ con necrosi centrale

Le calcificazioni *stone-like*, riportate nelle Figure 2.17 e 2.18, si sviluppano frequentemente nei dotti, presentano grandi dimensioni, sono piatte, con margini lisci e si distribuiscono in modo uniforme in un singolo lobo.

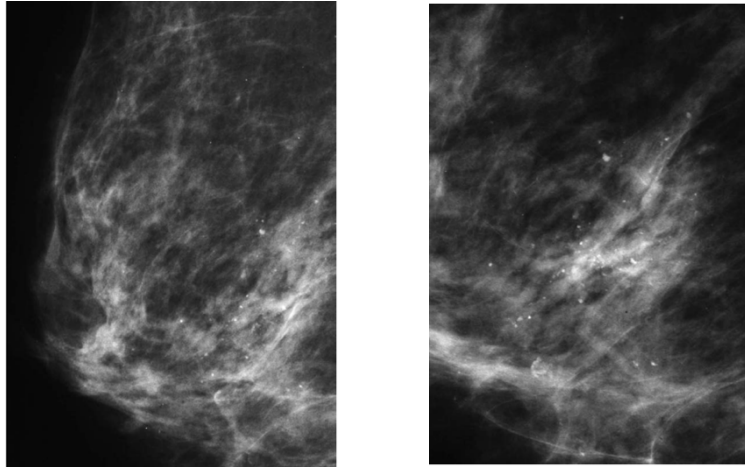


Figura 2.17 e Figura 2.18 – A sinistra proiezione MLO, a destra ingrandimento.
Calcificazioni *stone-like* sospette per carcinoma mammario

Le calcificazioni pleomorfe, esposte in Figura 2.19, si manifestano alla mammografia come pietre frantumate o cristalli di zucchero. Ognuna di loro ha una forma, una dimensione e una densità diversa e spesso sono raggruppate in clusters singoli o multipli.

Il fibroadenoma, il papilloma e il carcinoma in situ possono presentare questa tipologia di microcalcificazioni a cluster.

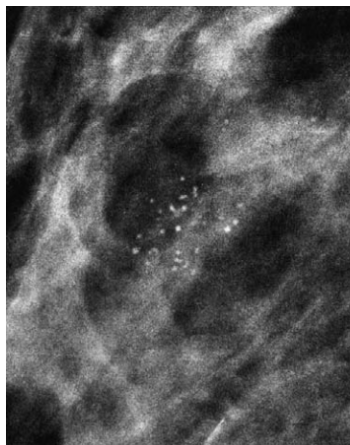


Figura 2.19 – Ingrandimento. Cluster di calcificazioni pleomorfe maligne, irregolari per forma, dimensioni e densità in un carcinoma in situ con necrosi

Le calcificazioni pulverulente non sono visibili singolarmente alla mammografia e non possono essere contate poiché sono troppo piccole. Sono quindi apprezzabili come gruppo simili a polvere con forma sferica, come evidenziato nelle Figure 2.20 e 2.21. Questa tipologia di calcificazioni è presente nelle iperplasie e nei carcinomi in situ che si sviluppano a livello delle TDLU e non è possibile differenziarle. Le calcificazioni polverose multiple osservate alla mammografia hanno una probabilità del 50% circa di rappresentare un carcinoma in situ di grado 1.

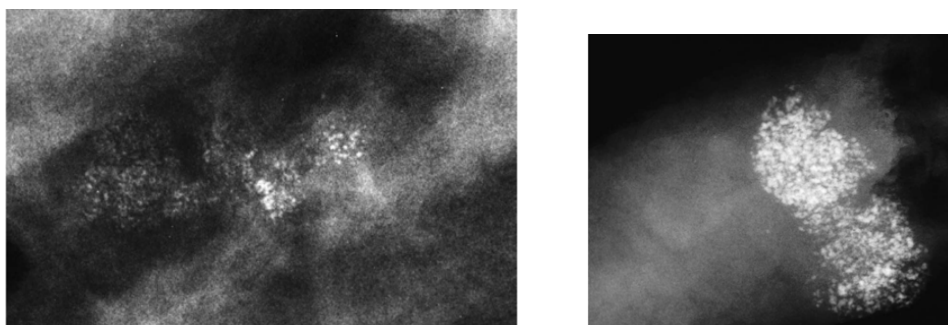


Figura 2.20 e Figura 2.21 – Ingrandimenti mammografici. Visualizzazione di calcificazioni pulverulente in un carcinoma in situ di grado 1

Per dirimere dubbi sulla natura delle calcificazioni risulta vantaggioso effettuare un ingrandimento mammografico, soprattutto se le calcificazioni sono sparse in un'area ampia. Quando le calcificazioni sono raggruppate a cluster è utile effettuare un'agobiopsia, poiché l'esame istologico fornisce il grado di proliferazione delle cellule prossime alle microcalcificazioni.

La combinazione di anamnesi, esame fisico e risultati mammografici è necessaria per arrivare ad una corretta diagnosi. Sebbene esistano diversi markers mammografici predittivi, una volta identificata una lesione, la diagnosi definitiva viene fornita solo dall'istologia.

Nel 1993 l'American College of Radiology (ACR) ha pubblicato il sistema di classificazione standardizzato BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*). Il sistema BI-RADS consente di classificare il reperto diagnostico riscontrato in mammografia, ecografia e risonanza magnetica.

Il sistema promuove la standardizzazione dei referti e facilita la comunicazione tra i medici della Breast Unit, fornendo un lessico comune.

Vengono individuate sette categorie:

- ◆ BI-RADS 0: reperto incompleto;

- ◆ BI-RADS 1: esame negativo;
- ◆ BI-RADS 2: risultato benigno;
- ◆ BI-RADS 3: esame probabilmente benigno, rischio di malignità inferiore al 2%;
- ◆ BI-RADS 4: anomalia sospetta. Questa categoria viene ulteriormente divisa in base al grado di probabilità di malignità in a, b e c. La sottocategoria (a) presenta una probabilità di malignità tra 2% e 10%, il sottogruppo (b) ha una percentuale che va da 10% a 50%, mentre nel gruppo (c) la probabilità è compresa tra 50% e 95%;
- ◆ BI-RADS 5: reperto altamente indicativo di malignità, con probabilità maggiore del 95%;
- ◆ BI-RADS 6: patologia maligna comprovata⁵.

⁵ Magny SJ, Shikhman R, Keppke AL. *Breast Imaging Reporting and Data System*. 2021 Aug 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan– . PMID: 29083600.

Capitolo 3

Imaging mammografico

L'imaging mammografico è la metodica diagnostica cardine nella lotta contro il carcinoma mammario, poiché consente di effettuare una diagnosi tempestiva rilevando alterazioni prima che diventino palpabili.

In questo capitolo verrà illustrata la tecnologia dell'imaging mammografico, i suoi vantaggi e limitazioni, la sua applicazione nel programma di screening e nella pratica clinica e le strategie di follow-up o di gestione delle lesioni sospette nonché le sfide e le tecniche avanzate associate a questa importante diagnostica.

3.1 Programma di screening mammografico

Lo screening mammografico è un esame diagnostico sistematico che ha lo scopo di individuare il tumore mammario in fase preclinica in pazienti asintomatiche. Lo screening appartiene alla prevenzione secondaria ed è uno dei LEA (Livelli Essenziali di Assistenza), pertanto è gratuito, garantendo così equità di accesso. Nella regione Veneto è rivolto alle donne tra i 50 e i 74 anni di età, poiché questa fascia di età presenta una maggiore incidenza di malattia mammaria.

Il tumore alla mammella è la neoplasia più incidente nelle donne, come evidenziato dai 12.500 decessi registrati nel 2021⁶. Per questo motivo l'obiettivo principale del programma di prevenzione non è ridurre l'incidenza del carcinoma alla mammella ma ridurre la sua mortalità e aumentare il tasso di sopravvivenza. Affinché il programma sia efficace, il tumore mammario deve essere individuato il più precocemente possibile, dunque, l'ambizione dello screening mammografico è quello di rilevare i tumori maligni della mammella quando hanno ancora una dimensione minore di 14 mm. La diagnosi precoce rende possibile eseguire interventi chirurgici conservativi e somministrare terapie efficaci, aumentando di molto il tasso di sopravvivenza a cinque anni dalla diagnosi.

⁶ Giordano Beretta, Saverio Cinieri, Giuseppe Altavilla, Paolo A. Ascierio, Giovanni Bernardo, Paolo Bironzo, Sergio Bracarda, Alessandro Comandone et al. (2022). *I numeri del cancro in Italia 2022*. Intermedia editore.

L'esame di screening di primo livello prevede l'esecuzione di una mammografia bilaterale, a cadenza biennale, tramite le proiezioni cranio-caudale e medio-laterale-obliqua, solo in presenza del Tecnico Sanitario di Radiologia.

L'esame mammografico viene sottoposto ad una lettura a doppio cieco da due Medici Radiologi Senologi dedicati. In caso di discordanza tra i due, si procede con un confronto e una valutazione da parte di un terzo Radiologo. Questa modalità consente di aumentare l'accuratezza diagnostica e di ridurre il numero di richiami. Le donne che per età non rientrano nel programma di screening ma che presentano un'elevata familiarità o segni che necessitano di approfondimenti, rientrano nell'attività di mammografia clinica.

In generale lo studio mammografico non è raccomandato alle giovani pazienti perché presentano spesso una densità mammaria elevata che non consente di distinguere la lesione dal parenchima mammario, inoltre tra una mammografia e la successiva deve intercorrere almeno un anno, poiché il tessuto ghiandolare è molto sensibile alle radiazioni. In particolare, le donne dai 20 ai 40 anni sono più suscettibili ai tumori radioindotti, soprattutto coloro che presentano una mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2, coinvolti nei processi di riparazione del DNA, che può essere danneggiato dalle interazioni tra materia e radiazioni ionizzanti.

3.2 Mammografia

La mammografia è una riproduzione in immagini della mammella ed è una metodica radiologica "in trasmissione", in cui i fotoni X vengono emessi da una sorgente esterna, interagiscono con i tessuti in esame per essere poi rilevati da un detettore. L'apparecchiatura radiologica impiegata per realizzare una mammografia è il mammografo. Il mammografo deve assicurare un'elevata risoluzione spaziale e di contrasto, in modo tale da permettere l'identificazione anche di minime alterazioni del parenchima mammario. Rilevare questi cambiamenti è fondamentale poiché una lesione mammaria è individuabile solo quando dà origine ad alterazioni nel tessuto circostante.

Prima dell'avvento del mammografo digitale nel 2000, i sistemi mammografici erano di tipo analogico. Questi non consentivano un'ottimale risoluzione spaziale, specialmente nella rivelazione delle microcalcificazioni. Oggi la mammografia digitale permette di ottenere immagini di qualità elevata con una minore dose

radiante. I componenti principali del mammografo digitale, riportati in Figura 3.1, sono:

- il complesso radiogeno;
- il dispositivo di compressione;
- il sistema di rivelazione.

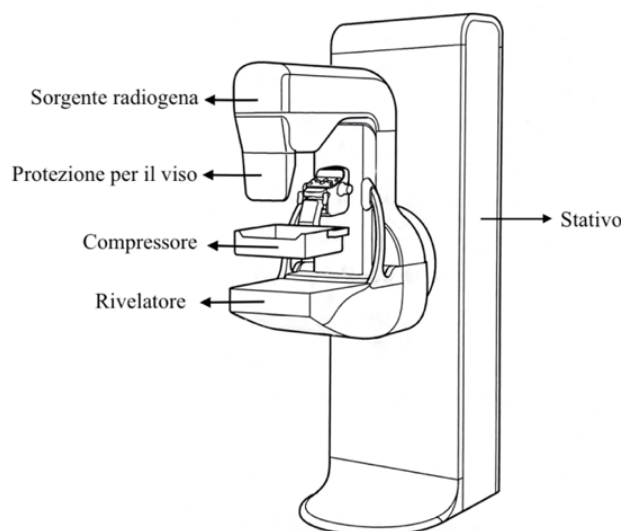


Figura 3.1 – Rappresentazione schematica di un mammografo digitale

Il complesso radiogeno è formato da un generatore e da un tubo radiogeno, composto da un catodo e da un anodo a bassa energia. Tra i due viene applicata una differenza di potenziale che accelera gli elettroni, prodotti dal catodo per effetto termoionico, facendo sì che impattino sulla superficie anodica.

Nei moderni mammografi, l'anodo presenta una doppia superficie, una in Molibdeno e una in Rodio. Il primo produce due energie caratteristiche: k-alfa a 17,9 keV e k-beta a 19,5 keV e una notevole componente di Bremsstrahlung di energie maggiori. La mammella è composta da tessuti con una densità e un assorbimento dei fotoni X simili; pertanto l'immagine mammografica è caratterizzata da una ridotta differenza di contrasto che rende difficile discriminare le varie componenti anatomiche. Per questo motivo lo spettro ottimale, per ottenere un equilibrio tra risoluzione di contrasto e dose radiante, ha energie inferiori a 35kV; infatti, al suo diminuire la differenza di contrasto aumenta. Per eliminare le alte energie indesiderate viene impiegato un filtro al molibdeno. Il Rodio, invece, possiede un numero atomico più elevato rispetto al

Molibdeno ($_{45}\text{Rh}$; $_{42}\text{Mo}$), pertanto produce energie caratteristiche superiori e più penetranti rispetto a quelle prodotte dall'anodo di Molibdeno. Per questo motivo l'anodo di Molibdeno viene utilizzato in mammelle caratterizzate da una bassa densità e, al contrario, l'anodo di Rodio viene impiegato in mammelle ad alta densità. Nei mammografi digitali più recenti viene spesso adottato un anodo di Tungsteno coadiuvato da diverse tipologie di filtrazione, tra cui l'Alluminio, per ottimizzare la qualità del fascio di fotoni X.

La combinazione di anodo, filtro e parametri di esposizione viene selezionata dal sistema di controllo automatico dell'esposizione (CAE o AOP) a seconda dello spessore della mammella e della sua densità, rilevate dal sistema tramite una prelettura. L'esposimetro automatico è posizionato al di sotto del piano d'appoggio ed è in grado di interrompere l'emissione di fotoni X quando una loro quantità sufficiente raggiunge il rivelatore. Il range dei parametri di esposizione varia tra 25 kV e 35 kV per la tensione e tra 25 mA a 100 mA per l'intensità di corrente.

Non tutto l'anodo è coinvolto nella produzione dei raggi X, ma solo una sua parte, nota come macchia focale, ossia la superficie dell'anodo bombardata dal fascio di elettroni. Il mammografo è dotato di due macchie focali: la prima di dimensioni standard da 0,1 mm a 2 mm, la seconda, detta anche microfuoco, di dimensioni fino a 0,1 mm. Il microfuoco consente di ridurre la sfocatura nell'immagine e la dose di radiazioni, migliorando la visualizzazione dei dettagli fini come le microcalcificazioni.

Un ulteriore componente del mammografo è rappresentato dalla *griglia antidiffusione*, composta da lamelle mobili con densità compresa tra 30 e 50 linee/cm. Questa griglia ha lo scopo di ridurre la componente di radiazione diffusa che raggiunge il rivelatore, comportando un miglioramento del contrasto ma allo stesso tempo un aumento della dose alla paziente.

La mammella viene compressa dalle piastre del *dispositivo di compressione*, manuale o automatico. Il dispositivo di compressione è composto da diverse piastre di dimensioni variabili selezionate a seconda della dimensione della mammella e dalla tipologia di proiezione da svolgere: cranio-caudale o medio-laterale-obliqua, compressioni mirate o ingrandimenti. Comprimere la mammella è fondamentale poiché la compressione rende omogeneo e ridotto il volume da irradiare, diminuendo così la dose alla paziente e la radiazione diffusa ed

incrementa la risoluzione di contrasto. Inoltre, l'immagine è ottenuta su una superficie maggiore, fornendo più informazioni, e presenta minore sfumatura causata da artefatti da movimento, aumentando la risoluzione spaziale. La compressione ideale è uguale o superiore a 5 daN e deve essere mantenuta identica per entrambe le mammelle. Spesso la compressione è causa di fastidio e dolore alla paziente; pertanto, è importante che venga informata sulla sua importanza.

Il sistema digitale di rivelazione dei fotoni X utilizza la tecnologia “*Flat-Panel Detectors*” (FPD). I detettori sono formati da un primo strato contenente una sostanza scintillante, capace di rilevare i fotoni X trasmessi dalla mammella e convertire la loro energia in luce visibile, che poi viene trasformata in segnale elettrico, grazie ad uno secondo strato di selenio amorfo. Il segnale elettronico viene poi convertito in dati numerici posti in una matrice, composta da pixel di 100 micrometri. Ogni pixel rappresenta un livello di grigio proporzionale all'energia del fotone X rilevato.

Dal punto di vista diagnostico, l'immagine digitale è più versatile, perché può essere elaborata anche dopo l'acquisizione, modificando i parametri di luminosità e contrasto, riducendo così la probabilità di ripetere la sua esecuzione in caso di una errata esposizione. Inoltre, può essere archiviata digitalmente e trasmessa a distanza per teleconsulti e possono essere applicati i sistemi di aiuto alla diagnosi CAD (*Computer-Aided Detection*).

L'esame mammografico convenzionale prevede l'esecuzione di due proiezioni per ogni mammella: la proiezione cranio-caudale e la proiezione medio-laterale-obliqua, rappresentate in Figura 3.2.

La proiezione cranio-caudale (C-C) consente un'ottima rappresentazione del profilo ghiandolare, dello “spazio chiaro retromammario” e dei quadranti interni. È importante che questi ultimi vengano interamente compresi poiché sono i più difficili da rappresentare nelle altre proiezioni. Per eseguire questa proiezione, la paziente viene posizionata in ortostatismo, con le spalle rilassate e il capo rivolto verso il lato opposto alla mammella in esame. Il detettore viene posto all'altezza del solco sottomammario e la mammella viene posizionata al centro di esso, evitando la formazione di pieghe cutanee. Successivamente, la mammella viene estesa con il palmo della mano a spatola allineando il capezzolo rispetto alla linea cutanea, per poi procedere gradualmente e uniformemente alla compressione,

applicando una leggera pressione manuale per evitare che la posizione venga persa.

La proiezione medio-laterale-obliqua (MLO) richiede l'inclinazione dello stativo di 45° verso la mammella controlaterale a quella in esame, in modo tale che il muscolo pettorale del lato in esame sia parallelo al piano di appoggio. La paziente viene posizionata a circa 20 cm di distanza dal mammografo a piedi uniti e viene invitata a inclinare il busto in avanti e ad appoggiare il cavo ascellare sull'angolo esterno del piano d'appoggio, tenendosi con il braccio del lato in esame nella apposita maniglia presente sull'apparecchiatura. Così facendo i quadranti esterni vengono inseriti completamente nel campo di vista. Questa proiezione offre una ottima rappresentazione dei quadranti superiori, in particolare del quadrante supero-esterno, del cavo ascellare, della regione retroareolare e della porzione profonda della ghiandola, anteposta al muscolo pettorale.

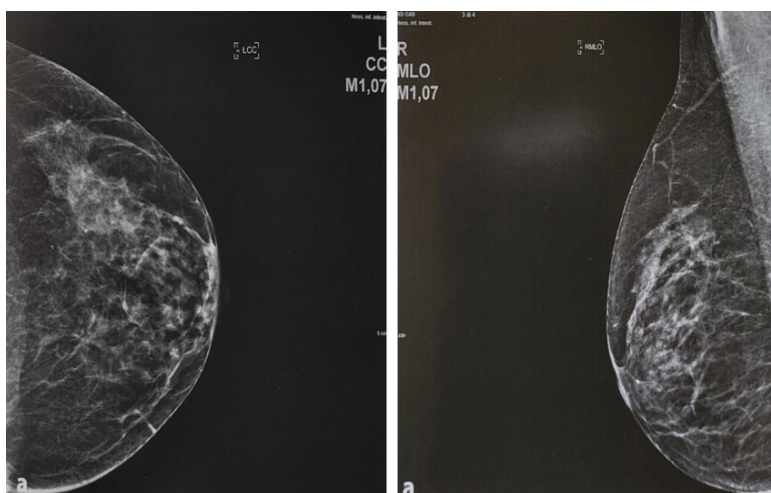


Figura 3.2 – Rappresentazione della proiezione cranio-caudale (a sinistra) e della proiezione medio-laterale-obliqua (a destra)

Un'altra proiezione, indispensabile nel centraggio preoperatorio, in cui è essenziale l'ortogonalità, è la proiezione medio-laterale. Questa proiezione permette inoltre di evidenziare lesioni profonde e la visualizzazione dell'angolo sottomammario. Per realizzarla è necessario ruotare lo stativo di 90° con il bordo superiore del rivelatore all'altezza della spalla e porre la paziente in stazione eretta di fronte allo stativo con il cavo ascellare posto sull'angolo superiore del piano d'appoggio in modo tale che il braccio si accomodi sul regimano. Per evitare l'artefatto da sovrapposizione dello sterno e della mammella controlaterale, la paziente viene invitata ad abbassare la spalla non in esame. La mammella viene distesa al centro

del rivelatore e viene effettuata la compressione, assicurandosi che il volto non crei ombra sul campo luminoso. In Figura 3.3 viene rappresentata la proiezione medio-laterale.

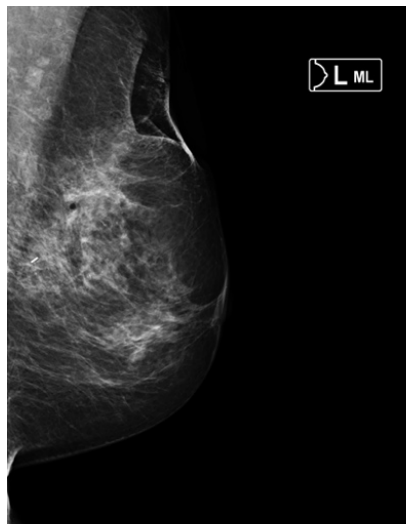


Figura 3.3 – Rappresentazione della proiezione medio-laterale

3.3 Limiti della mammografia

La mammografia è l'esame di riferimento nel programma di screening mammario; presenta, però, alcune limitazioni:

- l'utilizzo di radiazioni ionizzanti, per le quali viene sconsigliato ripetere esposizioni non necessarie, essendo il tessuto mammario particolarmente radiosensibile;
- il rischio di incompleta o mancata visualizzazione nel campo di studio di lesioni marginali;
- la difficoltà di evidenziare piccole lesioni, soprattutto caratterizzate da scarsa opacità intrinseca;
- la sensibilità mammografica si riduce notevolmente in presenza di un'elevata densità mammaria poiché il “rumore anatomico” può mascherare la presenza di eventuali lesioni;
- l'immagine mammografica è una rappresentazione bidimensionale di un volume tridimensionale, di conseguenza alcune strutture possono risultare sovrapposte creando “false immagini”, in cui tessuti appartenenti a piani dello spazio diversi risultano sommati sullo stesso piano.

Una tecnica che permette di migliorare i limiti della mammografia sopradescritti è la tomosintesi (DBT - *Digital Brest Tomosynthesis*). La DBT presenta una maggiore specificità e sensibilità rispetto alla mammografia, comportando una riduzione dei falsi positivi. Inoltre, consente di riconoscere circa il 27% - 40% di neoplasie non visibili tramite la mammografia convenzionale, poiché mascherate, e migliora l'identificazione di ulteriori foci tumorali. Di conseguenza la tomosintesi riduce il numero di richiami e migliora la capacità diagnostica, permettendo di visualizzare le dimensioni reali della lesione e di effettuare una diagnosi differenziale tra malignità e benignità, riducendo così biopsie non necessarie. La tomosintesi è una tecnica tomografica ad angolo limitato applicata alla mammografia, che permette di suddividere in strati la mammella in esame dandone una visione tridimensionale. A differenza della mammografia, questa tecnica di imaging è simil-3D, grazie all'algoritmo analitico FBP (*Filtered Back-Projection*), il quale organizza le immagini acquisite in una serie di piani contigui. Il principio di funzionamento di questa tecnica prevede una rotazione del tubo radiogeno, attorno ad un fuoco sulla superficie del piano d'acquisizione, come riportato in Figura 3.4.

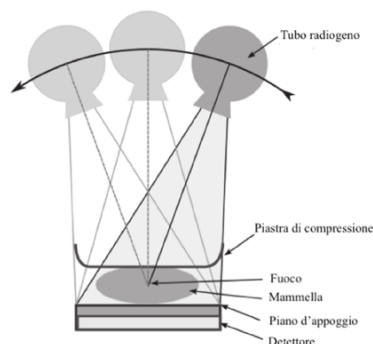


Figura 3.4 – Moto circolare del tubo radiogeno

Il tubo radiogeno si muove su un arco di circonferenza con ampiezza da un minimo di $15^\circ (\pm 7,5^\circ)$ ad un massimo di $50^\circ (\pm 25^\circ)$; più l'angolo di scansione è ampio, più gli strati che suddividono il volume mammario sono sottili. Durante l'acquisizione il rivelatore e la mammella indagata rimangono stazionari, mentre il tubo radiogeno può muoversi in modo continuo oppure con metodologia *step-and-shoot*, acquisendo una proiezione per ogni grado di rotazione.

Nelle immagini ottenute, tutte le strutture non comprese nel piano focale,

parallelo al detettore, risulteranno sfumate, mentre rimarranno evidenti solo quelle strutture comprese nel piano di interesse, come evidenziato in Figura 3.5.

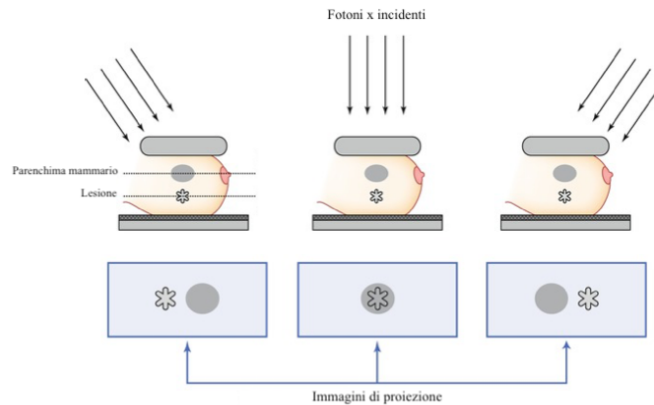


Figura 3.5 – Eliminazione dell'effetto masking tramite tomosintesi

La dose di un'esposizione tomografica è circa la stessa somministrata durante una mammografia standard. Per ovviare ai problemi radioprotezionistici il software tomografico presenta, oltre alle immagini tomografiche, anche un'immagine mammografica standard sintetica, ossia una media dei valori dei livelli di grigio ottenuti nelle immagini tomografiche.

Ad oggi, nonostante la tomosintesi aumenti la sensibilità diagnostica e riduca i tassi di richiamo nonché i completamenti diagnostici, non è prevista nel programma di screening di primo livello, poiché non è stato dimostrato che individui più precocemente tumori in stadio avanzato (T2 +) e riduca il tasso di carcinomi intervallo. Tuttavia, la tomosintesi viene oggi impiegata in mammografia clinica e come completamento non interventistico nei richiami di approfondimento di screening di secondo livello.

3.4 Ruolo del Tecnico Sanitario di Radiologia

Nello screening mammografico di primo livello, il Tecnico Sanitario di Radiologia è l'unico rappresentante della diagnostica, è l'unica figura sanitaria che si interfaccia con la paziente.

Si occupa di:

- ◆ accogliere la paziente, controllando i dati anagrafici ed identificandola attivamente;
- ◆ verificare che la paziente non abbia eseguito una mammografia nei 24 mesi precedenti e documentare gli esami precedenti, anche al di fuori dalla struttura, ed eventuali pregressi interventi chirurgici o biopsie;
- ◆ descrivere lo svolgimento dell'esame diagnostico alla paziente, sottolineando l'importanza della compressione della mammella;
- ◆ spiegare come avverrà la comunicazione della risposta: l'esito negativo prevede il proseguimento dello screening biennale, mentre un esito dubbio prevede l'esecuzione di un completamento diagnostico, senza allarmare o agitare la paziente;
- ◆ compilare la scheda anamnestica, indagando sulla familiarità per patologie mammarie, sull'età del menarca, sulla regolarità o meno dei flussi mestruali o sul periodo di menopausa, su pregresse gravidanze e allattamento e sulle eventuali terapie ormonali anticoncezionali o sostitutive;
- ◆ nel momento dell'esecuzione dell'esame può rilevare cambiamenti dell'aspetto e della consistenza della mammella (esame visivo), annotandoli, assieme ai sintomi riportati dalla paziente, nella scheda anamnestica;
- ◆ realizzare la mammografia rispettando i criteri di correttezza delle proiezioni mammografiche, per ottenere immagini di alta qualità.

L'esame visivo prevede la ricerca di:

1. asimmetria del volume o della forma tra le due mammelle;
2. modificazioni del capezzolo: retrazioni o introflessioni;
3. secrezioni dal capezzolo: ematiche o sierose, segnale di una potenziale lesione mammaria;

4. arrossamenti e calore;
5. gonfiore e tumefazioni;
6. noduli palpabili;
7. fovee cutanee;
8. edema cutaneo o ispessimenti a buccia d'arancia, sintomo di infiltrazione neoplastica nel sistema linfatico dermico e subdermico.

In Figura 3.6 vengono riportati i principali elementi visivi.

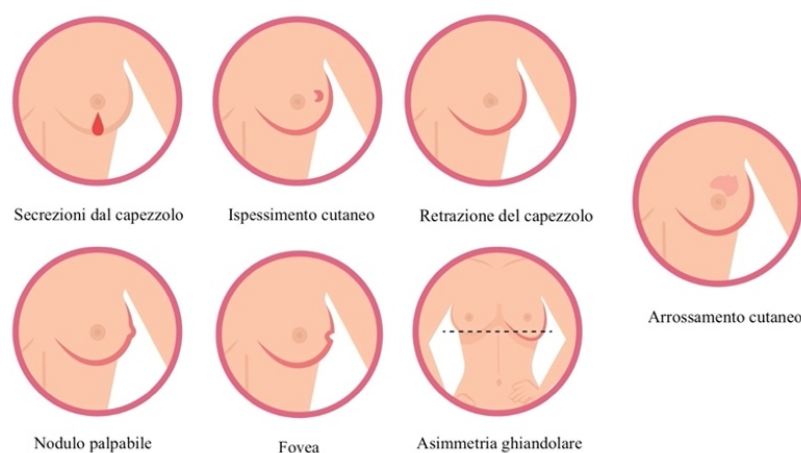


Figura 3.6 – Elementi valutati durante l'esame visivo

L'esame visivo è un elemento di estrema importanza, poiché i segni indagati possono essere sintomo di un carcinoma alla mammella e consentono di orientare il Medico verso una diagnosi più accurata. Pertanto, il Tecnico di Radiologia, che svolge l'esame, se nota alcuni segni sopraenunciati, può essere determinante nella svolta dell'iter diagnostico della paziente, soprattutto nello screening. (In mammografia clinica, invece, le immagini vengono subito valutate dal Medico Radiologo che completa l'esame con la visita o l'ecografia).

3.5 Percorso diagnostico della paziente

Il percorso diagnostico descrive l'insieme di procedure e indagini diagnostiche effettuate per giungere ad una diagnosi. L'indagine di primo livello dell'iter diagnostico senologico è rappresentata dalla mammografia, clinica o di screening. Se a questa viene attribuito un giudizio di negatività per patologia allora la paziente verrà inclusa nel follow-up mammografico successivo, previsto dopo 12 o 24 mesi. Nel caso in cui la mammografia risulti dubbia o sospetta, la paziente eseguirà delle indagini di approfondimento (il cosiddetto richiamo di secondo livello in regime di screening). Le indicazioni ai completamenti di secondo livello vengono indicati a seconda del valore R (da 1 a 5), del sistema BI-RADS, individuato alla mammografia, come descritto in Figura 3.7.

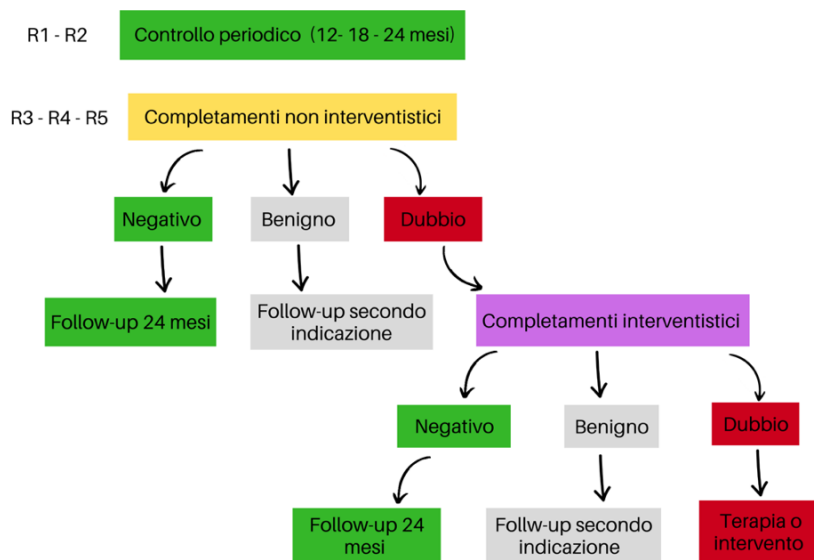


Figura 3.7 – Descrizione dell'iter diagnostico mammografico secondo il sistema BI-RADS, in cui a seconda del reperto diagnostico la paziente segue un percorso diverso

Le indagini di secondo livello vengono suddivise in completamenti diagnostici non interventistici e in completamenti diagnostici interventistici. I primi comprendono proiezioni mammografiche aggiuntive, tomosintesi, l'imaging ecografico, l'imaging di risonanza magnetica e l'imaging funzionale TC-PET. I completamenti diagnostici interventistici comprendono, invece, l'esame citologico, l'esame biptico e le metodiche di centraggio preoperatorio oppure pre o post terapia neoadiuvante.

L'esame che consente di confermare definitivamente la presenza o meno di una lesione e di caratterizzarla è l'esame istologico. In caso di positività accertata, il caso verrà discusso dal team multidisciplinare di Breast Unit, che individua il percorso più corretto e condiviso per ogni singola paziente.

3.6 Completamenti mammografici

Per i reperti mammografici classificati con R3-R4 può rendersi necessario eseguire ulteriori immagini mammografiche a completamento dello studio. Questi ulteriori approfondimenti consentono di visualizzare la lesione dubbia o sospetta da un'altra angolazione, consentendo una diagnosi più accurata.

Le principali proiezioni mammografiche aggiuntive sono:

- la proiezione cranio-caudale ruotata, che consente una visualizzazione sfalsata delle strutture interne alla ghiandola e un maggior dettaglio dei quadranti esterni;
- la proiezione per il cavo ascellare. Utilizzando compressori dedicati permette di evidenziare gran parte del cavo ascellare, che viene posto il più possibile al centro del piano d'appoggio;
- la compressione mirata, la quale consente di dissociare le strutture mammarie eliminando eventuali artefatti e di superare il mascheramento, di distendere molto tessuto rendendo visibili sia lesioni di piccole dimensioni che focolai localizzati in sedi poco accessibili;
- l'ingrandimento diretto, che viene usato per studiare le microcalcificazioni o i margini delle opacità di piccole dimensioni;
- le proiezioni che prevedono la manovra di Eklund, nello studio di mammelle con impianti protesici. La manovra permette di spostare la protesi al di fuori del campo di vista.

Capitolo 4

Interventistica senologica

L'interventistica senologica comprende una serie di procedure finalizzate ad ottenere una tipizzazione citologica o istologica delle lesioni sospette (classificate come BI-RADS 3 – 4 – 5), oltre che procedure di localizzazione intralesionale, di centraggio preoperatorio delle lesioni non palpabili e procedure terapeutiche, come l'agocentesi delle cisti di grandi dimensioni, o recentemente la VEA ossia la biopsia aspirativa escissionale.

L'avvento di procedure meno invasive e più economiche ha eliminato la necessità di eseguire biopsie estemporanee, rendendo la biopsia mininvasiva la procedura di prima linea per caratterizzare sia lesioni palpabili che non palpabili.

La tipizzazione può essere eseguita sotto guida palpatoria, ecografica, stereotassica o mediante guida RM. La scelta della procedura dipende dal tipo di lesione e dalla metodica che permette di identificarla, privilegiando le opzioni meno invasive e considerando la loro rapidità, la semplicità e l'accuratezza.

L'obiettivo di questo capitolo è di fornire una panoramica delle tecniche biotiche attualmente disponibili, evidenziando i loro vantaggi e le loro limitazioni.

4.1 Citologia agoaspirativa

L'agoaspirato, noto anche come *Fine Needle Aspiration Cytology* (FNAC), è una procedura ecoguidata rapida e poco invasiva che consiste nel prelievo di materiale biologico tramite un ago sottile (21-24 Gauge). Quest'ago aspira un numero variabile di cellule rappresentative della lesione sospetta, precedentemente identificata tramite le indagini diagnostiche. Al termine della procedura, i campioni cellulari vengono raccolti in provette o vetrini per essere sottoposti all'analisi citologica, presso l'Anatomia Patologica.

Questa metodica presenta un basso rischio di complicanze, in quanto il rischio di diffusione a distanza delle cellule tumorali rimane solamente teorico e non dimostrato ed è caratterizzata da una buona specificità e sensibilità. Tuttavia, presenta un tasso mediamente alto di campioni inadeguati e di falsi negativi, che

si verificano nel 5-20% dei casi. Inoltre, non permette la caratterizzazione della lesione, né di distinguere le forme in situ dalle invasive, ma fornisce soltanto l'indicazione sulla natura della lesione: maligna o benigna. Oltre al suo scopo diagnostico, l'agoaspirato può essere utilizzato anche a fini terapeutici, ad esempio nell'aspirazione di cisti o ascessi.

Oggi, data l'esigenza di ottenere una tipizzazione istologica accurata della lesione, la citologia risulta insufficiente. Nonostante ciò, l'analisi citologica trova ancora applicazione nelle lesioni liquide e nella diagnosi di metastasi linfonodali da tumore primitivo noto.

Attualmente in laboratorio è possibile eseguire una citoinclusione di campioni dei liquidi patologici caratterizzati da un'elevata cellularità. La citoinclusione permette di aggregare le singole cellule prelevate, dando origine ad un microtessuto, consentendo un'indagine ibrida: sia citologica che istologica. Grazie a questa metodica è possibile condurre indagini più raffinate, come le analisi molecolari.

4.2 Agobiopsia ed istologia

L'agobiopsia, o biopsia, è una procedura caratterizzata da una minor velocità, maggior costo e maggiore invasività rispetto all'agoaspirato, pertanto richiede l'utilizzo dell'anestesia locale per migliorare il comfort della paziente e ridurre il dolore durante il prelievo.

Durante la biopsia viene impiegato un ago cavo tranciante di medio calibro (che può variare dai 18 agli 8 Gauge) per prelevare frustoli di tessuto della lesione sospetta. Questi campioni vengono successivamente inclusi in provette per consentirne l'analisi istologica. Attraverso l'istologia è possibile condurre uno studio approfondito non solo delle cellule ma anche dei tessuti della lesione, sui quali vengono eseguiti vari esami, tra cui l'immunoistochimica, che fornisce informazioni sulla morfologia dei nuclei, sull'attività proliferativa tramite il marcatore Ki67, sull'espressione per i recettori per gli estrogeni, progesterone e per il fattore di crescita epiteliale umano. Di conseguenza, quest'analisi consente di caratterizzare in modo preciso la lesione, identificandone l'istotipo e distinguendo le forme invasive da quelle in situ, mantenendo un ridotto tasso di inadeguati. Sulla base del risultato, viene discusso e definito il percorso terapeutico ottimale per ogni paziente.

Le due modalità bioptiche ad oggi utilizzate sono:

- ◆ la biopsia per via percutanea (*Core Biopsy*);
- ◆ la biopsia con prelievo con retroaspirazione (*Vacuum Assisted Biopsy*).

L'agobiopsia percutanea è spesso ecoguidata e viene eseguita utilizzando aghi trancianti a scatto o a ghigliottina. Durante la procedura, viene iniettato l'anestetico lungo il tragitto dalla lesione alla cute, successivamente viene praticata una piccola incisione cutanea con un bisturi per consentire il passaggio dell'ago da *Core Biopsy*, con un calibro compreso tra 18 – 14 Gauge. L'ago viene quindi inserito cercando di mantenere il massimo parallelismo con il piano di scansione e viene effettuato il prelievo.

La tecnica VAB può essere eseguita sotto guida stereotassica o tomosintesi ed è supportata da un'apparecchiatura dedicata che coordina i movimenti dell'ago da biopsia e consente l'aspirazione dei frustoli tissutali. L'ago da biopsia è formato da una punta che funge da bisturi e da una finestra bioptica, l'apertura attraverso cui viene prelevato il materiale biologico. La VAB viene utilizzata, in particolare, in caso di lesioni caratterizzate da microcalcificazioni, distorsioni parenchimali, piccole opacità in mammelle adipose e nelle lesioni non visibili ecograficamente. La paziente viene posizionata distesa o seduta con gli arti inferiori sotto il rivelatore del mammografo, a seconda della posizione di accesso dell'ago. Durante la fase di scelta dell'accesso dell'ago deve essere considerata la via più breve per giungere alla lesione, caratterizzata da minor tessuto da attraversare e permettendo la corretta apertura della finestra di prelievo. Il bersaglio non deve essere né troppo superficiale, in quanto la finestra non creerebbe il vuoto, né troppo profondo poiché l'ago potrebbe trapassare la mammella e danneggiare il piano sensibile. Per posizionare l'ago in corrispondenza della lesione sospetta, viene eseguita una centratura guidata da tomosintesi. Sebbene richieda più tempo, questa procedura ha una accuratezza del 99%, inoltre la tomosintesi consente di individuare piccole lesioni, distorsioni non riconoscibili alla mammografia convenzionale a causa del mascheramento, e microcalcificazioni, non visualizzabili con altre tecniche di imaging. Raggiunto il bersaglio, l'ago compie una rotazione di 360° attorno al suo asse, permettendo il prelievo di numerosi frustoli attraverso l'aspirazione, garantita dalla creazione di un vuoto spinto nella finestra bioptica

che attrae il tessuto al suo interno. Inoltre, il vuoto comprime i tessuti, assicurando un campionamento sufficiente; solitamente vengono prelevati da 12 a 18 frustoli con un unico inserimento dell'ago. Nel caso in cui la lesione contenga microcalcificazioni o distorsioni associate ad esse, il TSRM esegue la radiografia dei frustoli, al fine di confermare la presenza di tali segni nei campioni tissutali e quindi il corretto prelievo.

Il Tecnico Sanitario di Radiologia è responsabile della gestione e del posizionamento della paziente, della calibrazione del sistema stereotassico e della precisa centratura della lesione, valutata in collaborazione con il Medico Radiologo Senologo.

La principale limitazione della VAB è rappresentata dalle mammelle di dimensioni ridotte, dove la compressione rende il loro spessore troppo sottile per garantire un prelievo con un margine di sicurezza. Anche le lesioni troppo superficiali o troppo profonde costituiscono un ulteriore limite alla metodica. L'analisi anatomopatologica, derivante dalla biopsia, fornisce informazioni fondamentali per la scelta del percorso terapeutico più adatto alla paziente.

Capitolo 5

Localizzazione delle lesioni sottoposte a biopsia

In passato, la localizzazione delle lesioni si basava su reperi anatomici nel tessuto mammario o sull'ematoma post-biopsia, ma ciò comportava una rimozione chirurgica più ampia e un tasso maggiore di margini positivi. Oggi, l'utilizzo dei reperi intralesionali è diventato una pratica di routine alla fine della procedura bioptica.

Questo capitolo si propone di descrivere la procedura di localizzazione intralesionale, esaminando le diverse fasi e le possibili complicanze. Inoltre, verranno illustrate le varie tipologie di clip disponibili e come queste siano visibili nell'imaging.

5.1 Posizionamento del reperi di localizzazione post VAB

L'obiettivo della metodica bioptica VAB è ottenere un campione di materiale biologico rappresentativo della lesione. Al termine della procedura, viene posizionato un reperi intralesionale (o marcatore) nella sede di prelievo per localizzare con precisione la lesione sottoposta a biopsia. Questo permette:

- ◆ di evitare la ripetizione di ulteriori biopsie su lesioni identificate benigne dall'analisi istopatologica;
- ◆ di distinguere più lesioni biopsiate nella stessa mammella;
- ◆ di rendere riconoscibile la lesione durante indagini diagnostiche successive o in seguito ad un trattamento chemioterapico neoadiuvante, poiché le lesioni possono ridursi significativamente e diventare occulte all'imaging.

Infine, la localizzazione funge da guida per:

- un eventuale centraggio preoperatorio;

- pianificare una successiva chirurgia;
- identificare la lesione durante l'intervento chirurgico;
- confermare la corretta rimozione della lesione.

Dopo il rilascio del repere attraverso la finestra dell'ago, viene eseguito un controllo radiografico del suo posizionamento tramite l'esecuzione di due proiezioni caratterizzate da una inclinazione del tubo radiogeno di -15° e di $+15^\circ$. Affinché sia correttamente posizionato, il marcatore deve essere rilasciato all'interno della finestra di prelievo e deve essere separato dall'ago, per evitare il rischio di essere rimosso durante la sua estrazione. In base all'esito dell'analisi istologica, verrà pianificato il percorso terapeutico più appropriato per la paziente.

Le complicanze derivanti dalla localizzazione sono relativamente rare e includono il rischio di reazione allergica e di migrazione o dislocazione del repere. La dislocazione implica lo spostamento del marcatore dalla sua posizione originale lungo il tragitto biottico o attraverso il tessuto adiposo. Questo fenomeno si verifica più frequentemente durante la fase di estrazione dell'ago, in seguito alla formazione di ematoma e durante le manovre compressive, poiché al momento del rilascio del repere, questo non aderisce immediatamente alla cavità biottica. Oltre alla migrazione immediata, il marcatore può traslare anche settimane o mesi dopo la biopsia.

Le reazioni allergiche al repere sono estremamente rare, infatti in letteratura non è mai stato riportato alcun caso. Tuttavia, l'allergia al nichel non è insolita, pertanto il rischio teorico maggiore è associato ai marcatori che lo contengono.

Dopo l'estrazione dell'ago, il Tecnico di Radiologia Medica procede ad una riduzione graduale della compressione, fondamentale per evitare la dislocazione del repere. A distanza di un'ora dal completamento della procedura biottica, richiama in sala la paziente per l'esecuzione di due proiezioni mammografiche ortogonali tra loro, caudo-craniale e medio-laterale, acquisite con una compressione ridotta per garantire maggior comfort alla paziente e diminuire il rischio di sanguinamento. Tramite queste immagini, il Medico valuta la possibile presenza di ematoma e la corretta localizzazione del marker biottico. Il confronto tra le immagini prima e dopo la biopsia è fondamentale per identificare una eventuale dislocazione del repere. La mancata visualizzazione del marker nelle immagini mammografiche post-biopsia può essere dovuta all'espulsione del repere

stesso, fenomeno che si verifica solitamente quando il sito bioptico è superficiale oppure quando è in atto una emorragia significativa.

5.1.1 Localizzazione ecoguidata

Nel caso in cui venga effettuata una biopsia per via percutanea e la successiva analisi istopatologica riconosca la natura maligna della lesione sospetta, viene eseguita una localizzazione intralesionale ecoguidata. Al termine della procedura, eseguita dal Medico, il Tecnico di Radiologia acquisisce due proiezioni mammografiche ortogonali, che permettono di indicare il corretto posizionamento del marcatore.

5.2 Tipologie di reperi intralesionali

In commercio è disponibile una vasta gamma di reperi intralesionali, comunemente noti come clip. La scelta della clip dipende dalla tecnica di prelievo, dall'ago e dalla tipologia e sede della lesione. I markers sono classificati in base alla loro composizione, forma, rivestimento e visibilità nelle diverse modalità di imaging. In termini di composizione, le clip possono essere realizzate in metallo, ad esempio in titanio, acciaio inossidabile (contenente nichel) o altre leghe amagnetiche, oppure in materiali naturali, come ceramica avvolta da carbonio. Inoltre, le clip possono essere rivestite o incapsulate in sostanze bioassorbibili, come idrogel o collagene, che stimolano il processo di emostasi, garantiscono un ancoraggio ottimale, riducendo il rischio di dislocazione e migliorano la visibilità a lungo termine nell'imaging. Sono disponibili varie forme, tra cui: farfalla, spirale aperta, cilindro, manubrio, cuore, in due dimensioni: standard e petite. Queste ultime sono più adatte per localizzare lesioni superficiali.

In mammografia i makers sono chiaramente distinguibili grazie alla loro radiopacità. Tuttavia, le clip metalliche possono causare un artefatto sulle immagini di tomosintesi, il quale oscura la visione dei dettagli del tessuto circostante. Ecograficamente si mostrano ecogene e nelle immagini RM si rendono visibili come vuoti di segnale, sfruttando l'artefatto di suscettibilità magnetica, che però non deve essere così esteso da oscurare la valutazione del tessuto perilesionale, come riportato in Figura 5.1, in Figura 5.2 e in Figura 5.3.

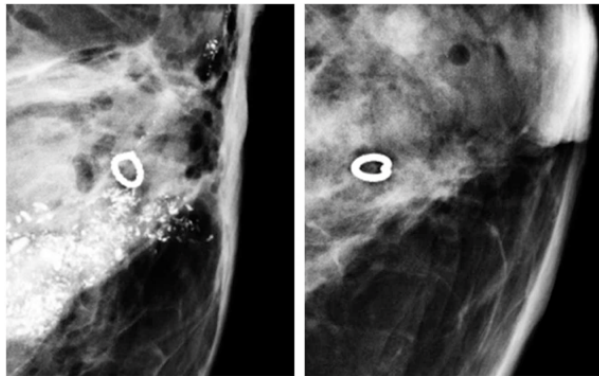


Figura 5.1 – Visualizzazione di una clip in mammografia

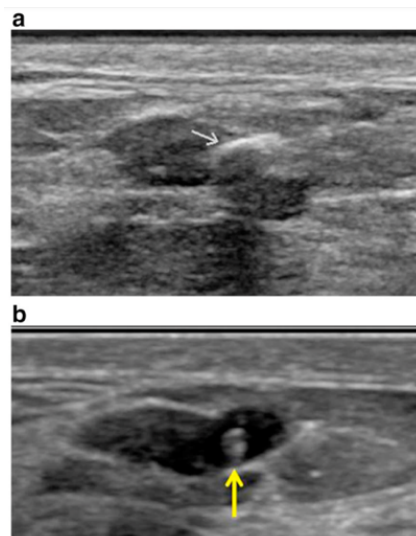


Figura 5.2 – a. Visualizzazione ecografica di una clip di titanio incapsulato in idrogel al momento della sua applicazione, si mostra come una struttura ecogena regolare. b. Visualizzazione ecografica della medesima clip dopo 11 mesi, l'idrogel appare come una massa ovale anecogena che circonda la componente di titanio iperecogena



Figura 5.3 – Rappresentazione assiale di una sequenza pesata in T2. In giallo evidenziata la clip di titanio incapsulata in idrogel dopo tre mesi dal suo posizionamento. L'idrogel appare come una massa ovale iperintensa, contenente il vuoto di segnale dato dal titanio

Nella scelta della clip più adatta, devono essere presi in considerazione diversi fattori:

- nelle pazienti con allergia o ipersensibilità ai metalli vengono preferite clip ipoallergiche, quindi in titanio o in materiali naturali;
- per evitare ambiguità durante il centraggio preoperatorio o nei successivi imaging di follow-up, è fondamentale utilizzare forme diverse per ogni sito bioptico nella stessa mammella;
- nel caso di pazienti con diatesi emorragica, vengono preferite clip che assorbono i fluidi nel sito bioptico, come le clip incapsulate in idrogel, per garantire un ancoraggio più sicuro;
- a seconda della necessità di garantire una visibilità ecografica o a risonanza magnetica a lungo termine;
- in base alla resistenza alla migrazione.

Capitolo 6

Tecniche di centraggio preoperatorio

La diagnosi di neoplasia mammaria maligna richiede una valutazione oncologico-chirurgica. A seconda delle dimensioni, della sede e della stadiazione della lesione, il Chirurgo Oncologo fornisce l'indicazione all'intervento più adeguato. L'approccio chirurgico per le lesioni non palpabili è solitamente conservativo e finalizzato all'escissione completa del tumore con adeguati margini di tessuto sano. Per raggiungere tale obiettivo, la lesione deve essere reperibile ed identificabile dal Chirurgo.

Esistono diverse tecniche di centraggio preoperatorio, la cui scelta dipende da variabili, come il costo, le condizioni cliniche della paziente, la disponibilità delle risorse e l'esperienza del Chirurgo con le diverse procedure. La tecnica più diffusa e la prima ad essere stata sviluppata prevede l'inserimento di un filo guida metallico. Altre tecniche includono l'uso di carbone sterile, l'iniezione intralesionale di radiofarmaco e, la più recente, il posizionamento di semi magnetici.

L'obiettivo di questo capitolo è presentare una panoramica delle principali tecniche di centraggio preoperatorio attualmente utilizzate, illustrandone i relativi vantaggi e limitazioni ed il ruolo del Tecnico di Radiologia nell'utilizzo delle metodiche.

6.1 Filo guida

L'utilizzo di un filo metallico per centrare le lesioni mammarie non palpabili risale al 1965 e ha rappresentato, per molti anni, l'unica tecnica impiegata per il centraggio preoperatorio. Il centraggio tramite filo guida viene eseguito in anestesia locale, il giorno prima o il giorno stesso dell'intervento chirurgico, sotto guida ecografica o stereotassica. La procedura consiste nel posizionamento di un sottile filo metallico all'interno della lesione, in corrispondenza della clip di localizzazione, mediante un ago. L'estremità distale del filo si ancora alla lesione,

mentre l'estremità prossimale fuoriesce in cute, fornendo una guida visiva al Chirurgo per identificare la lesione durante l'intervento.

Attualmente, il filo guida rappresenta la tecnica più utilizzata nel centraggio delle lesioni non palpabili, in quanto è una metodica consolidata, efficiente ed economica e può essere impiegata anche per le lesioni multifocali, permettendo l'asportazione di entrambe le lesioni in una unica seduta chirurgica.

6.1.1 Tipologie di filo guida

Le prime procedure di centraggio impiegavano fili guida a punta dritta posizionati in prossimità della lesione senza l'ausilio di tecniche di imaging. Questo approccio presentava diverse limitazioni, tra cui un posizionamento impreciso del filo e un elevato rischio di dislocazione. Per garantire un ancoraggio più stabile alla lesione, aumentare la precisione del posizionamento e ridurre il rischio di dislocazione, furono introdotte nel corso degli anni diverse strategie: uncini all'estremità distale del filo, maggiore lunghezza e sistemi a rilascio controllato che consentono il riposizionamento del filo.

Attualmente, sono disponibili tre diverse tipologie di filo guida (Figura 6.1):

- ◆ a uncino singolo, detto anche a “J”;
- ◆ a “V”;
- ◆ a uncino doppio.



Figura 6.1 – Tipologie di filo guida. A sinistra Filo a uncino singolo, al centro filo a “V”, a destra filo a uncino doppio

I fili guida sono visibili sia in mammografia che in ecografia ed hanno una lunghezza compresa tra 5 e 12 cm. La lunghezza deve essere sempre superiore alla distanza tra la lesione e la cute, in modo tale che il filo possa estendersi oltre al piano cutaneo (per 4 – 6 cm).

Presso l'ospedale San Bortolo di Vicenza viene impiegato il filo a doppio uncino a rilascio controllato, composto da due fili in Nittinol intrecciati. Queste caratteristiche garantiscono un solido ancoraggio nel tessuto mammario e prevengono la dislocazione del filo. Il filo guida è precaricato all'interno di una agocannula in acciaio centimetrata, con un calibro compreso tra 19 e 20 Gauge (Figura 6.2).



Figura 6.2 – Complesso ago-filo impiegato presso l'Ospedale San Bortolo

Raggiunta la lesione, il filo guida viene sguainato dall'ago, permettendo alla sua estremità di aprirsi ed ancorarsi alla lesione. Grazie al rilascio controllato, il filo può essere retratto e ridispiegato in caso di posizionamento scorretto.

Il filo, ancorandosi al parenchima mammario, consente al Chirurgo di individuare facilmente la lesione durante l'intervento, riducendo al minimo la quantità di parenchima mammario asportato.

Al termine della procedura, il filo viene assicurato tramite una molletta, riportata in Figura 6.3, che viene agganciata al filo in corrispondenza della sua uscita cutanea. Questa molletta impedisce al filo di penetrare ulteriormente nel tessuto mammario durante i movimenti della paziente ed è facilmente rimovibile, permettendo l'accesso chirurgico.



Figura 6.3 – Molletta

6.1.2 Scelta dell'imaging a supporto della procedura

La scelta dell'imaging a supporto della procedura viene effettuata in base alle caratteristiche della lesione. In particolare, la guida stereotassica viene utilizzata in presenza di:

- distorsioni visibili solo alla mammografia;
- microcalcificazioni;
- addensamenti non simmetrici tra le due mammelle;
- lesioni visibili solo tramite mammografia.

Se la lesione è visibile sia alla mammografia che all'ecografia, quest'ultima viene preferita in quanto è meglio tollerata dalla paziente e consente una maggiore flessibilità nella scelta dell'accesso dell'ago rispetto alla mammografia, ad esempio, in caso di lesioni profonde, permette un accesso più selettivo evitando di attraversare l'intera mammella con l'ago.

6.1.3 Apparecchiatura

Il centraggio sotto guida stereotassica richiede l'utilizzo del mammografo, descritto nel Capitolo 3, a cui vengono integrate le seguenti componenti (Figura 6.4):

- il posizionatore stereotassico, un supporto per il complesso ago-filo, che consente il movimento dell'ago nei tre piani (x, y e z) in modo da posizionare con precisione l'ago in corrispondenza della lesione target;
- un display, che riporta numericamente le coordinate del target e dell'ago e guida i movimenti dell'ago;
- un compressore fenestrato dedicato, che consente l'accesso dell'ago durante la procedura;
- la maschera di protezione, ovvero un pannello posizionato sulla superficie del detettore che ne garantisce la protezione.



Figura 6.4 – Mammografo con componenti aggiuntive

6.1.4 Procedura stereotassica

Il centraggio tramite filo guida sotto guida stereotassica consiste nel posizionamento per via percutanea di un filo metallico all'interno della lesione al fine di renderla reperibile.

Prima dell'esecuzione della procedura vengono eseguiti i controlli di qualità dell'apparecchiatura mammografica e del sistema stereotassico, verificando il corretto allineamento dell'ago rispetto al bersaglio.

Il Tecnico Sanitario di Radiologia identifica attivamente la paziente tramite nome, cognome e data di nascita, ed esclude la possibilità di gravidanza, considerata l'esposizione a radiazioni ionizzanti durante la procedura.

Dopo una breve consultazione con il Medico Radiologo, che raccoglie il consenso informato, la paziente viene accompagnata nello spogliatoio e viene invitata a indossare un camice monouso con apertura anteriore e a rimuovere orecchini e collane che potrebbero essere compresi nel campo di vista e causare artefatti nell'immagine.

Basandosi sulle mammografie precedenti della paziente, il TSRM valuta, assieme al Medico Radiologo Senologo, il miglior accesso dell'ago e la compressione da adottare. L'obiettivo è centrare con precisione la lesione e garantire il minor disagio possibile alla paziente, prediligendo il tragitto più breve e diretto dalla

cute alla lesione bersaglio in modo tale da attraversare minor tessuto possibile.

La compressione può essere effettuata in direzione cranio-caudale o latero-laterale, mentre l'accesso può essere cranio-caudale, latero-mediale o medio-laterale. A seconda dell'approccio scelto, la paziente viene posizionata seduta di fronte al mammografo o in decubito laterale supino.

La lesione bersaglio viene posta al centro della finestra del compressore mammografico, in modo tale che tutti i lati del compressore comprimano uniformemente la mammella.

La procedura stereotassica consente di stabilire la posizione della lesione tramite le coordinate tridimensionali x , y e z , utilizzando una coppia di immagini. Inizialmente viene acquisita un'immagine preliminare, chiamata "scout", con tubo radiogeno perpendicolare al rivelatore, al fine di verificare la corretta posizione della lesione target all'interno della finestra del compressore. Successivamente vengono acquisite due immagini con incidenza del tubo radiogeno di -15° e $+15^\circ$ rispetto al piano sensibile. Nei radiogrammi così ottenuti, viene centrata la lesione bersaglio, in corrispondenza della eventuale clip di localizzazione, e contrassegnata tramite un apposito cursore, visibile in Figura 6.5.

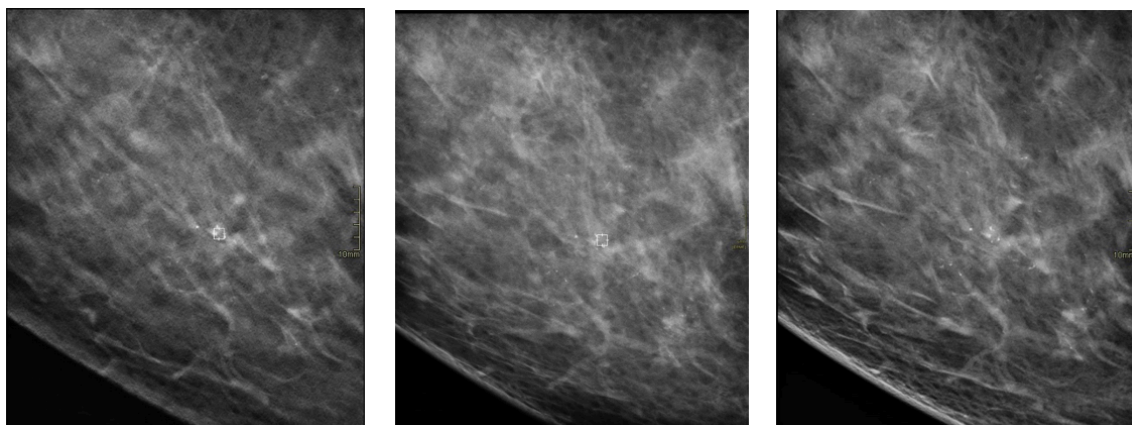


Figura 6.5 – Identificazione del bersaglio tramite cursore

Il software elabora la posizione del bersaglio fornendo le sue coordinate tridimensionali: x , y , z , ed una rappresentazione grafica della mammella che indica la profondità del target (Figura 6.6).



Figura 6.6 – Coordinate del target e rappresentazione del target

Le coordinate vengono inviate al posizionatore stereotassico, che sposta autonomamente l'ago nelle coordinate x e y designate. Pertanto, l'ago sarà in corrispondenza della proiezione cutanea del target.

Il Medico Radiologo procede con l'iniezione dell'anestetico locale e successivamente viene effettuato il controllo radiografico della centratura, poiché la manovra anestesiológica potrebbe spostare il target, rendendo necessaria una nuova centratura. In seguito, il complesso ago-filo viene inserito nel supporto ed introdotto all'interno della mammella fino a raggiungere il bersaglio, agendo sulla coordinata z del posizionatore. Per verificare la corrispondenza tra la punta dell'ago e il bersaglio, vengono acquisite due proiezioni a -15° e $+15^\circ$ (Figura 6.7 e Figura 6.8).

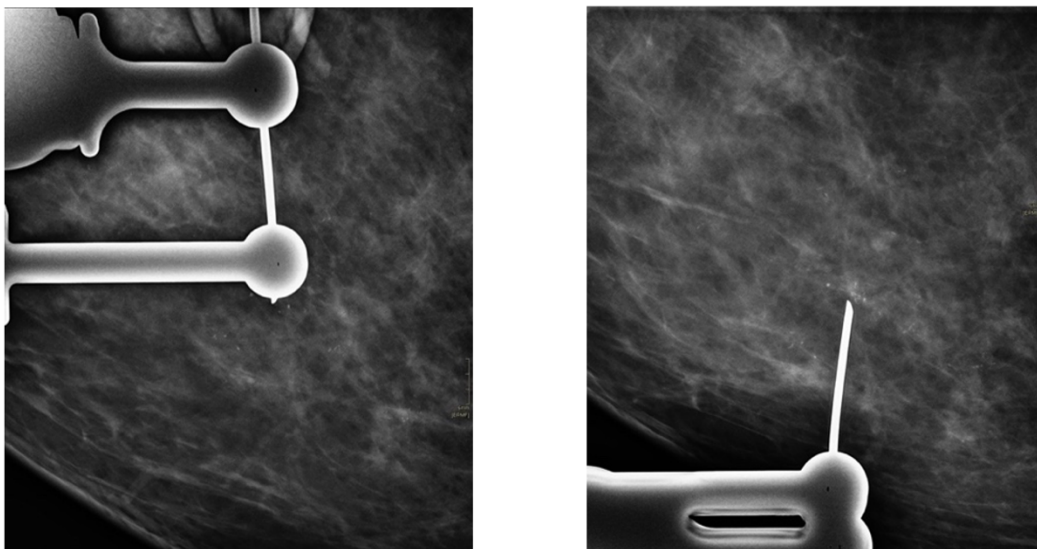


Figura 6.7 e Figura 6.8 – Immagini stereotassiche

Una volta accertata la corretta posizione dell'ago, viene rilasciato il filo guida e viene verificato il suo corretto posizionamento tramite un controllo radiografico a -15° e a $+15^\circ$. In queste immagini si deve visualizzare la presenza del filo in corrispondenza del bersaglio (Figura 6.9 e Figura 6.10).

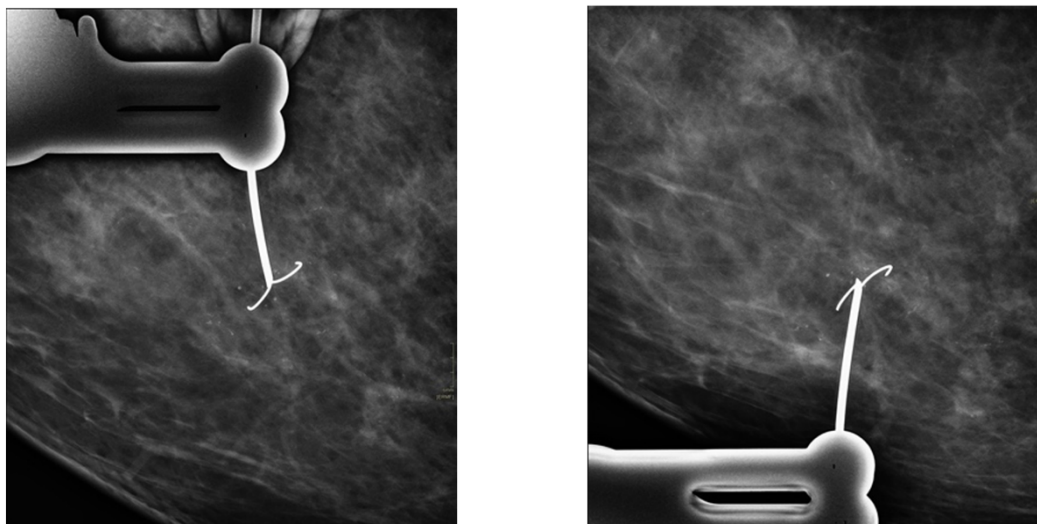


Figura 6.9 e Figura 6.10 – Controllo del posizionamento dell'ago

Al termine della procedura vengono acquisite due mammografie ortogonali tra loro, nelle proiezioni cranio-caudale e medio-laterale, per verificare il corretto posizionamento del filo guida e la completa apertura degli uncini (Figura 6.11 e Figura 6.12).

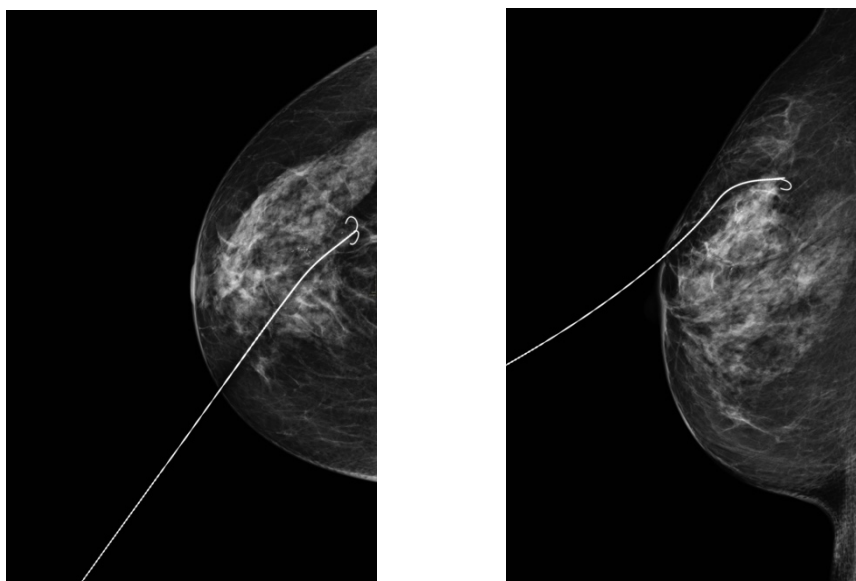


Figura 6.11 e Figura 6.12 – Imaging di controllo. Proiezione cranio-caudale (a sinistra) e proiezione medio-laterale (a destra)

Questo imaging di controllo non deve necessariamente soddisfare tutti i criteri di correttezza mammografici, fondamentali durante gli esami clinici o di screening; anche la compressione viene ridotta per garantire un maggior comfort alla paziente.

Una volta che le mammografie sono state visionate dal Medico, la paziente viene congedata, consigliando il riposo del braccio omolaterale, di evitare movimenti bruschi o dormire sul fianco e di indossare il reggiseno per limitare il rischio di dislocazione del filo. Infine, viene eseguita una medicazione posizionando delle garze a nido di rondine sul piano cutaneo del filo e assicurandolo con la molletta. Il filo viene arrotolato su sé stesso e coperto con un cerotto.

La procedura può essere eseguita anche tramite tomosintesi, che fornisce un imaging tridimensionale superando il mascheramento proprio della mammografia bidimensionale; consente di individuare opacità di piccole dimensioni, distorsioni scarsamente visibili alla mammografia, riducendo il tempo di centratura, ed eventuali clip di localizzazione, permettendo di posizionare il filo in sua corrispondenza.

Il TSRM è responsabile dei seguenti processi:

- preparazione della sala radiologica;
- esecuzione dei controlli di qualità del mammografo e del posizionatore stereotassico;
- accettazione della paziente;
- centraggio del bersaglio, in collaborazione con il Medico Radiologo;
- acquisizione e archiviazione delle immagini;
- reperimento del materiale necessario alla procedura.

Inoltre, si impegna ad ottenere la collaborazione della paziente, spiegandole le fasi della procedura e le istruzioni da seguire durante l'indagine.

6.1.5 Limiti e svantaggi

I principali limiti della procedura stereotassica sono:

- ◆ lesioni troppo superficiali, con un rischio di migrazione esterna del filo;
- ◆ lesioni molto profonde o vicine al solco sottomammario. In queste situazioni il rischio è di perforare accidentalmente la pleura e causare uno pneumotorace e di non riuscire a visualizzare gli uncini nell'imaging di controllo.

Per le mammelle molto adipose o fibrose potrebbe risultare difficile posizionare il filo all'interno della lesione, pertanto spesso risulta posizionato ad una distanza di 1-2 cm dalla lesione.

Il centraggio tramite filo guida presenta alcuni svantaggi, tra cui:

- la migrazione o dislocazione del filo guida, che si verifica soprattutto in mammelle molto adipose, a causa del parziale ancoraggio dell'uncino. Il filo guida può migrare verso il muscolo pettorale oppure, più raramente, verso l'esterno;
- lo scorretto posizionamento del filo, che si verifica di rado e principalmente in lesioni necrotiche o in mammelle voluminose;
- la migrazione del filo può causare sanguinamento, ematoma e raramente pneumotorace o lesioni pericardiche;
- la compressione prolungata causa dolore e disagio alla paziente;
- la mancata apertura degli uncini all'estremità del filo, che compromette il suo ancoraggio (Figura 6.13);
- molte pazienti sperimentano un significativo disagio e ansia. Questo può essere attribuito alla consapevolezza della presenza del filo nella mammella e all'aspettativa dell'intervento imminente;
- durante l'intervento, il filo può essere accidentalmente reciso e alcuni frammenti possono rimanere all'interno della mammella dopo l'operazione. (Tale svantaggio può essere superato dall'utilizzo di fili guida di materiali resistenti all'elettrobisturi). Pertanto, è fondamentale effettuare una radiografia del pezzo operatorio al fine di documentare l'integrità del filo.

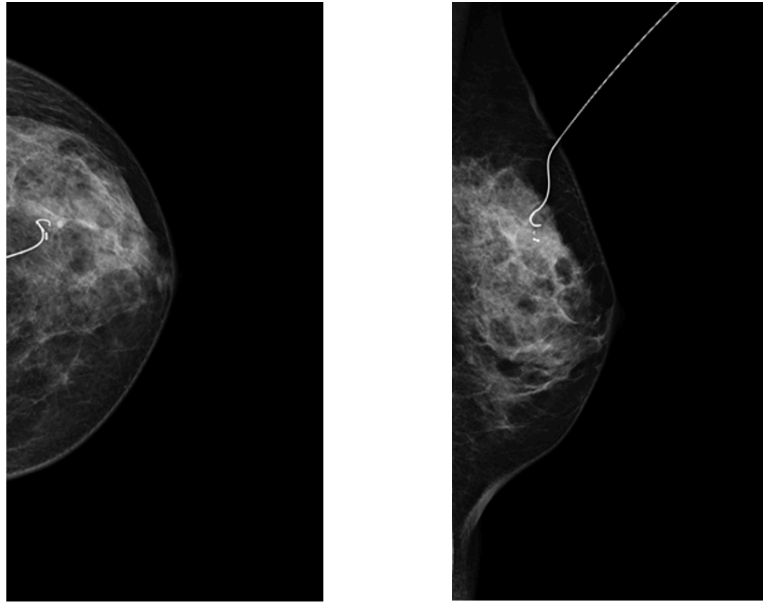


Figura 6.13 – Imaging di controllo. Si nota la mancata apertura di un uncino

Inoltre, l'ideale punto di ingresso del filo, scelto dal Radiologo, potrebbe non coincidere con l'ideale punto di incisione chirurgica. Di conseguenza, la posizione del filo potrebbe influenzare l'intervento chirurgico portando ad un impatto estetico negativo o vanificando l'obiettivo del centraggio asportando un volume eccessivo di tessuto mammario.

La procedura richiede la coordinazione tra le unità operative di Radiologia e Chirurgia nella programmazione e gestione del flusso di lavoro, poiché il filo deve essere posizionato in prossimità dell'intervento per ridurre al minimo il rischio di dislocazione. Complicazioni durante la procedura di centraggio o ritardi imprevisti possono causare ritardi in sala operatoria, che influiscono sull'efficienza del flusso di lavoro e sui costi ospedalieri.

6.2 Carbone sterile

Introdotta nel 1983, il centraggio mediante carbone consiste nell'iniezione di una sospensione di carbone sterile in corrispondenza della lesione e lungo il percorso compiuto dall'ago, lasciando un piccolo segno sulla superficie cutanea della mammella. Questa procedura fornisce una guida visiva al Chirurgo, consentendogli di individuare la lesione partendo dal marker cutaneo e seguendo la traccia di carbone fino alla lesione.

L'iniezione del carbone può essere eseguita sotto guida ecografica o stereotassica. La guida ecografica viene preferita poiché consente di verificare in tempo reale l'avanzamento dell'ago, è più semplice, rapida e non prevede l'utilizzo di radiazioni ionizzanti.

Il centraggio tramite carbone è di facile esecuzione e permette di pianificare l'exeresi chirurgica fino a un mese dopo la procedura, poiché la soluzione di carbone rimane stabile nel parenchima mammario.

Attualmente, l'utilizzo del carbone sterile è limitato a causa dei suoi numerosi svantaggi:

- il rischio di formazione di granulomi da corpo estraneo;
- in presenza di sanguinamenti la traccia di carbone risulta difficile da individuare;
- il rischio di diffusione del carbone nel parenchima mammario;
- durante l'iniezione la paziente può avvertire una leggera sensazione di bruciore;
- la presenza di particelle di carbone nel tessuto escisso può compromettere l'accuratezza dell'analisi istologica successiva;
- in caso di lesioni multifocali per il chirurgo risulta complicato seguire le varie tracce di carbone separatamente.

Il ruolo del TSRM comprende l'esecuzione del centraggio stereotassico e il successivo controllo mammografico, necessario per verificare l'accuratezza del posizionamento della soluzione di carbone sterile.

6.3 ROLL

La chirurgia radioguidata comprende un insieme di procedure che permettono al Medico Chirurgo di individuare una lesione da rimuovere, marcandola tramite un radiofarmaco prima dell'intervento chirurgico. In ambito senologico, la chirurgia radioguidata viene utilizzata nella ricerca intraoperatoria del linfonodo sentinella e nella localizzazione radioguidata delle lesioni occulte (ROLL).

Il centraggio radioisotopico o ROLL, dall'inglese Radioguided Occult Lesion Localization, è stato sviluppata presso l'Istituto Europeo di Oncologia, a Milano nel 1996⁶ e consiste nell'iniezione intralesionale di un radiofarmaco sotto guida ecografica o stereotassica.

Il radiofarmaco utilizzato è costituito da macroaggregati di albumina umana (MAA) marcati con ^{99m}Tc . I macroaggregati sono particelle di forma irregolare di albumina umana, una proteina presente nel sangue, di grandi dimensioni: tra 10 e 90 μm . Grazie a questa caratteristica, le particelle di MAA non vengono drenate dalla sede di iniezione attraverso il sistema linfatico, pertanto il tracciante permane a lungo all'interno della lesione. Vengono iniettati 0,5 μg di MAA marcati con 7-10 MBq di ^{99m}Tc , in un volume di circa 0,2 ml.⁷ Durante l'intervento chirurgico, la lesione viene individuata tramite una sonda gamma che rileva l'attività del radiofarmaco iniettato.

6.3.1 Gamma-camera

Per valutare la distribuzione spaziale del radiofarmaco e misurare in vivo la sua concentrazione locale, viene utilizzata la gamma-camera⁷, chiamata anche camera di Anger in onore del suo inventore nel 1953. Essa sfrutta il decadimento gamma del radioisotopo, iniettato all'interno corpo del paziente, per ottenere immagini scintigrafiche. La gamma-camera, a differenza delle apparecchiature radiologiche, come il mammografo, è una metodica di imaging "in emissione": non emette radiazioni, ma rileva i fotoni emessi dal paziente. I componenti fondamentali della gamma-camera (Figura 6.14) sono:

- il collimatore;
- il cristallo scintillatore;

⁷ Duccio Volterrani, Paola Anna Erba, Giuliano Mariani (2010). *Fondamenti di medicina nucleare*. Springer-Verlag.

- i fotomoltiplicatori;
- i circuiti di elaborazione;
- il computer.



Figura 6.14 – Gamma camera

Queste componenti associate tra loro, ad eccezione del computer, costituiscono la “testata di rivelazione”. Le gamma-camere attualmente più diffuse in Medicina Nucleare sono dotate di due testate. Le immagini scintigrafiche, ottenute dalla gamma camera, sono proiezioni bidimensionali della regione anatomica che viene posizionata tra le due testate.

Il collimatore, posto tra il paziente e il cristallo scintillatore, è costituito da setti metallici che circondano fori composti da un materiale ad elevato numero atomico. Il suo compito è di focalizzare per assorbimento i fotoni gamma prima che incidano sul rivelatore, consentendo la rivelazione solo ai fotoni con direzione ortogonale ad esso. Tuttavia, la focalizzazione per assorbimento è un metodo inefficiente, poiché il collimatore schermo gran parte delle radiazioni. Questo è uno dei principali motivi per cui le immagini medico-nucleari presentano uno scarso dettaglio anatomico rispetto alle immagini radiologiche.

Il cristallo scintillatore è un rivelatore a scintillazione costituito da ioduro di sodio (NaI) attivato al tallio (Tl). I fotoni gamma interagiscono con il cristallo scintillatore tramite l'effetto Compton e l'effetto fotoelettrico. Gli elettroni, prodotti da queste interazioni, vengono catturati dalle impurità date dal tallio, che agiscono come centri di luminescenza generando lampi di luce nell'intervallo delle lunghezze d'onda dal blu all'ultravioletto. La quantità di luce emessa dal cristallo scintillatore è proporzionale all'energia persa dal fotone gamma incidente.

I lampi di luce vengono rilevati dai *fotomoltiplicatori*, valvole di vetro a vuoto contenenti una serie di dinodi, accoppiati alla superficie posteriore del cristallo. I fotomoltiplicatori trasformano i fotoni di luce in elettroni per fotoemissione. Successivamente nei dinodi, grazie alla differenza di potenziale, gli elettroni vengono moltiplicati a cascata generando una corrente elettrica. Il segnale elettrico così ottenuto viene elaborato tramite tre *circuiti*:

- il circuito di localizzazione spaziale, che individua le coordinate dell'interazione tra i fotoni gamma emessi ed il cristallo scintillatore;
- l'analizzatore di ampiezza del segnale, che rileva l'energia dei fotoni gamma incidenti;
- il convertitore analogico-digitale, che trasforma il segnale analogico in digitale.

Infine, un *computer* memorizza il segnale digitale e lo elabora per ottenere l'immagine scintigrafica.

6.3.2 ROLL mediante guida stereotassica

Il centraggio radioisotopico sotto guida stereotassica coinvolge le unità operative di Medicina Nucleare e di Radiologia, in quanto si avvale della stereotassi per effettuare la centratura della lesione e della gamma-camera per l'acquisizione dell'imaging scintigrafico.

In Radiofarmacia, il Tecnico Sanitario di Radiologia Medica si occupa della preparazione del radiofarmaco (MAA – ^{99m}Tc), che viene riposto all'interno di una valigetta piombata e trasportato in Radiologia.

Nella sala radiologica, la paziente viene posizionata di fronte al mammografo, in modo tale che la lesione sia al centro della finestra del compressore mammografico. La guida stereotassica fornisce immagini mammografiche, mediante le quali viene individuata con precisione la lesione bersaglio o target. Il software calcola le coordinate tridimensionali (X, Y e Z) corrispondenti alla posizione del target, che vengono poi trasmesse al posizionatore stereotassico, il quale sposta l'ago alle coordinate prestabilite. Controllata la corretta posizione dell'ago, il Medico Nucleare procede all'iniezione intralesionale del radiofarmaco. Per garantire che il radiofarmaco raggiunga con precisione la lesione, viene introdotto un piccolo

bolo d'aria all'interno della siringa. Al termine della procedura stereotassica, la proiezione cutanea della lesione viene contrassegnata con inchiostro. Questo segno funge da guida nell'imaging scintigrafico e nella fase iniziale dell'intervento chirurgico.

Al termine della procedura stereotassica, il TSRM accompagna la paziente in Medicina Nucleare per l'esecuzione delle scintigrafie. La paziente viene posizionata supina sul lettino della gamma-camera, con il braccio omolaterale del lato in studio posto sopra la testa ed il braccio controlaterale disteso lungo il fianco. Solo la testata anteriore della gamma camera è attiva e viene posizionata il più vicino possibile alla paziente, per garantire una buona efficienza di rivelazione. Dopo circa dieci minuti dall'iniezione del radiofarmaco, vengono acquisite immagini scintigrafiche in proiezione anteriore e laterale-obliqua in modalità statica per visualizzare la zona di deposizione del radiofarmaco. L'acquisizione dura circa 5 minuti, in modo tale da accumulare circa 70 kconti per ogni immagine, utilizzando una matrice di 256x256⁶.

La lesione è apprezzabile nelle immagini scintigrafiche come un'area ben delimitata e puntiforme di ipercaptazione, come riportato in Figura 6.15. Se il radiofarmaco si diffonde in un'ampia area, la procedura non ha avuto successo ed è necessario ricorrere a un'altra tecnica di centraggio.

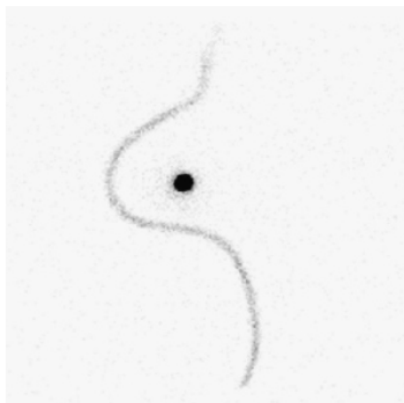


Figura 6.15 – Immagine scintigrafica in proiezione laterale. La distribuzione del radiofarmaco è circoscritta ad una piccola e ben delimitata area, corrispondente alla lesione

Le immagini medico-nucleari sono caratterizzate da uno scarso dettaglio anatomico; pertanto, è importante fornire al Chirurgo dei riferimenti anatomici nelle immagini per capire la posizione della lesione. Per questo motivo, durante l'acquisizione scintigrafica, viene utilizzata una sorgente di ^{57}Co o un marcatore

di pertecnetato o il residuo rimasto nella siringa utilizzata per iniettare il radiofarmaco, per evidenziare il profilo della paziente e della mammella in studio.

Il ruolo del TSRM in ambito Medico-Nucleare comprende la preparazione del radiofarmaco, l'esecuzione dei controlli di qualità dello stesso, il posizionamento della paziente sul lettino della gamma-camera, l'acquisizione e l'archiviazione delle immagini scintigrafiche. In Radiologia, si occupa del posizionamento della paziente, dell'acquisizione dell'imaging stereotassico e collabora con il Medico Radiologo per garantire la corretta centratura della lesione bersaglio.

In sala operatoria, per radiolocalizzare la lesione e per definire i margini di resezione, ossia l'area tissutale periferica che circonda l'area di massima radioattività, viene impiegata la sonda gamma (Figura 6.16). Quest'ultima rileva le radiazioni gamma emesse dal radiofarmaco fornendo segnali numerici e acustici proporzionali all'attività presente nella zona indagata, senza però produrre alcuna immagine. Dopo l'escissione, il letto tumorale viene riesaminato, tramite la sonda gamma, per accertare l'assenza di attività residua. In caso contrario, viene valutata la possibilità di ampliare i margini. Infine, se sono presenti alterazioni mammograficamente visibili, il pezzo operatorio viene sottoposto a radiografia per verificare la completa e corretta asportazione della lesione.



Figura 6.16 – Sonda gamma

6.3.3 ROLL tramite guida ecografica

La localizzazione radioisotopica sotto guida ecografica si differenzia dalla procedura stereotassica per la diversa metodica di identificazione e centratura della lesione ed in quanto viene eseguita completamente in Medicina Nucleare.

Durante questa procedura, il Medico Radiologo Senologo individua la lesione utilizzando una sonda ecografica e, mantenendo il monitoraggio ecografico in tempo reale della posizione della lesione, il Medico Nucleare procede all'iniezione del radiofarmaco. L'utilizzo dell'imaging ecografico offre numerosi vantaggi rispetto alla guida stereotassica:

- ◆ utilizza ultrasuoni anziché radiazioni ionizzanti;
- ◆ è più veloce e confortevole per le pazienti, poiché non richiede la compressione della mammella;
- ◆ la lesione bersaglio è visualizzata in tempo reale, permettendo di controllare la corretta iniezione del radiofarmaco.

6.3.4 Limitazioni e complicanze

La tecnica ROLL consente un'efficace localizzazione delle lesioni non palpabili. Tuttavia, le lesioni multicentriche e multifocali non sono candidate alla procedura, poiché la radioattività emessa da una lesione interferisce con la precisa radiolocalizzazione dell'altra. Inoltre, la guida stereotassica può risultare dolorosa per la paziente a causa della prolungata compressione della mammella. La più frequente complicanza associata alla ROLL è la diffusione del radiofarmaco nel circolo duttale, come riportato in Figura 6.17. In tal caso, è necessario ricorrere ad un'altra tecnica di centraggio.



Figura 6.17 - Scintigrafia in proiezione laterale. Si visualizza la presenza di radiofarmaco all'interno dei dotti

L'emivita del ^{99m}Tc è di circa sei ore, pertanto l'intervento chirurgico viene effettuato entro 24 ore dall'esecuzione del centraggio.

Durante l'iniezione del radiofarmaco è importante prestare attenzione alla possibile contaminazione esterna, ad esempio sulla cute della paziente, che può verificarsi durante la rimozione dell'ago. Se la contaminazione è limitata alla cute, è sufficiente pulire accuratamente l'area ed eseguire nuove scintigrafie. Nella ROLL sotto guida stereotassica, dato che la somministrazione del radiofarmaco avviene in Radiologia e non in Medicina Nucleare, è fondamentale stabilire orari precisi, coordinando le attività ed evitando attese inutili. Inoltre, l'ago utilizzato per l'iniezione del tracciante e tutto il materiale contaminato devono essere restituiti alla Medicina Nucleare per lo smaltimento.

6.3.5 SNOLL: Sentinel Lymph Node Occult Lesion Localization

Il linfonodo sentinella (SLN) rappresenta il primo linfonodo che riceve la linfa dalla zona tumorale e, di conseguenza, ha una maggiore probabilità di presenza di malattia. Nel carcinoma mammario, l'ascella è il sito più comune di metastasi linfonodali, poiché le cellule neoplastiche diffondono nel sistema linfatico seguendo un percorso ordinato: dal primo linfonodo ai successivi. La biopsia estemporanea del linfonodo sentinella consente la definizione della stadiazione tumorale (TNM) della paziente, fornendo informazioni sullo stato di salute dei linfonodi. Se all'analisi istologica il linfonodo sentinella non risulta essere interessato da malattia, allora viene escluso il coinvolgimento linfonodale. In caso contrario, viene effettuato lo svuotamento ascellare.

Per lungo tempo, la linfoadenectomia ascellare, combinata all'asportazione della neoplasia primitiva, è stato l'approccio chirurgico standard nelle pazienti con carcinoma mammario. Tuttavia, la linfoadenectomia ascellare causa dolore, parestesie e linfedema alla paziente. La procedura SNOLL prevede l'inoculo di nanocolloidi di albumina umana marcati con ^{99m}Tc , per via transdermica. Dopo l'iniezione, il Medico Nucleare massaggia l'area di inoculo, per agevolare il drenaggio linfatico. I nanocolloidi hanno dimensioni circa cento volte inferiori rispetto ai MAA, riuscendo così a disperdersi attraverso il circolo linfatico. Attraverso l'acquisizione di immagini scintigrafiche (Figura 6.18) è possibile

seguire il percorso del tracciante fino al primo linfonodo incontrato. Durante l'intervento, il Chirurgo asporta il SNL individuandolo tramite una sonda gamma e lo sottopone all'analisi istopatologica estemporanea.

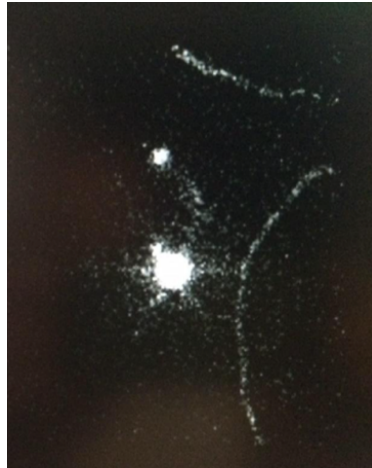


Figura 6.18 – Scintigrafia del SNL, proiezione anteriore

ROLL e SNOLL possono essere eseguite nello stesso giorno. Questo offre il vantaggio di un unico accesso in Medicina Nucleare per la paziente e la possibilità di effettuare l'intervento chirurgico il giorno seguente con l'escissione sia della lesione che del SNL.

6.4 Semi magnetici

L'utilizzo di semi magnetici è la tecnica più recente sia per la localizzazione che per il centraggio delle lesioni mammarie non palpabili. Questa tecnica innovativa, proposta per la prima volta nel 2016, sfrutta il fenomeno fisico della polarizzazione magnetica, per cui un seme ferromagnetico si magnetizza sotto l'azione di un campo magnetico esterno. Il seme utilizzato è composto da acciaio inossidabile ed ha dimensioni estremamente ridotte, pari a 1 mm per 5 mm. Il seme magnetico viene posizionato al centro della lesione dal Medico Radiologo sotto guida ecografica o stereotassica.

Durante l'intervento chirurgico, il seme viene individuato tramite l'ausilio di una sonda altamente sensibile, che genera un campo magnetico in grado di magnetizzare temporaneamente il seme. Successivamente, la sonda rileva il campo magnetico da esso emesso, producendo un segnale sonoro e numerico proporzionale. Il display della sonda fornisce informazioni in tempo reale sulla distanza tra la sonda ed il seme.

L'utilizzo di semi magnetici per la localizzazione presenta numerosi vantaggi:

- ◆ i semi sono visibili tramite diverse modalità di imaging, tra cui ecografia, mammografia e tomosintesi (Figura 6.19). Inoltre, sono RM compatibili fino ad una intensità di campo di 3 T;
- ◆ possono essere impiantati fino a trenta giorni prima dell'intervento chirurgico, consentendo la programmazione separata tra l'unità operativa di Radiologia e quella di Chirurgia;
- ◆ i semi contengono una bassa percentuale di nichel, rendendoli adatti anche alle pazienti con allergia a tale metallo;
- ◆ il segnale dato dal seme non si attenua nel tempo né viene attenuato dai tessuti che circondano la lesione;
- ◆ infine, l'adozione di questa tecnica di centraggio contribuisce notevolmente a ridurre lo stress e lo stato di ansia pre-chirurgia, in quanto, una volta posizionato, il seme non viene avvertito dalle pazienti, che possono ritornare alla loro vita quotidiana in casa, accedendo direttamente alla sala operatoria il giorno dell'intervento.

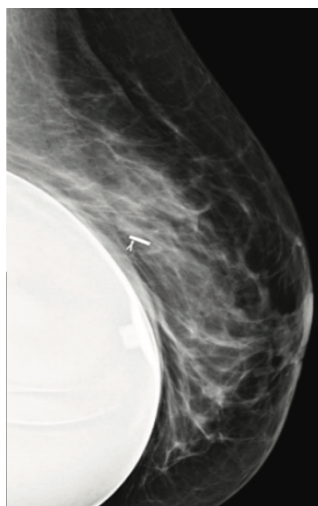


Figura 6.19 – Mammografia di controllo con visualizzazione dei semi magnetici

Nonostante il potenziale impianto dei semi magnetici post biopsia e prima di una terapia neoadiuvante, il principale svantaggio associato ad essi è la creazione di artefatti nelle immagini di risonanza magnetica, che possono estendersi fino a 4 cm (Figura 6.20). La presenza di questi artefatti è particolarmente di disturbo nelle pazienti con follow-up della terapia neoadiuvante tramite risonanza magnetica. Un altro svantaggio riguarda l'interferenza del segnale da parte della strumentazione ferromagnetica utilizzata in sala operatoria, pertanto è necessario disporre di un set dedicato di strumenti amagnetici.

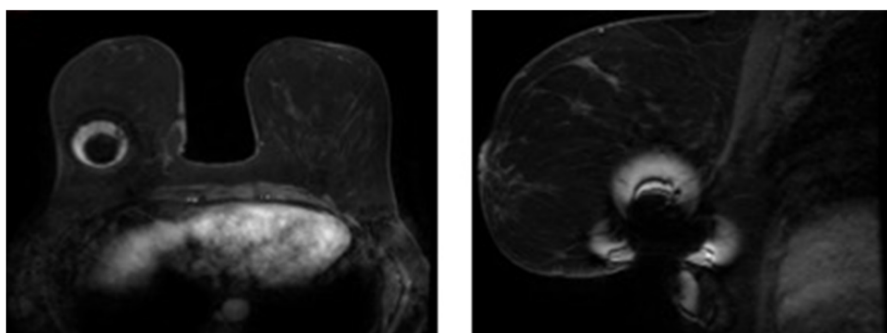


Figura 6.20 – Immagine assiale e sagittale di risonanza magnetica. Visualizzazione dell'artefatto dato dai semi magnetici

Come nel centraggio tramite carbone sterile, il Tecnico Sanitario di Radiologia esegue, in collaborazione con il Medico Radiologo, il centraggio stereotassico ed effettua il controllo mammografico tramite due proiezioni ortogonali.

6.5 Modifica dell'approccio chirurgico in relazione al centraggio preoperatorio

L'approccio chirurgico per le lesioni non palpabili è principalmente conservativo ed ha l'obiettivo di rimuovere completamente la malattia locale asportando un volume minimo di tessuto sano circostante.

Gli interventi conservativi si suddividono in:

- ◆ nodulectomia, per le lesioni B-RADS 3. Questa procedura prevede l'esportazione della lesione e di una porzione di tessuto mammario sano circostante;
- ◆ quadrantectomia per le lesioni B-RADS 5 e 6, in cui viene asportato un ampio settore di ghiandola, inclusa la cute soprastante e la fascia muscolare inferiore. La quadrantectomia può essere allargata in caso di lesioni estese.

Prima dell'avvento delle tecniche di centraggio preoperatorio, il Chirurgo si basava sulle immagini mammografiche o ecografiche per stimare approssimativamente la posizione e il volume della lesione da asportare. Questo portava spesso a resezioni eccessive per garantire la completa escissione della lesione. Grazie all'introduzione di queste tecniche, i Chirurghi ora sono in grado di individuare con precisione la lesione e di rimuoverla completamente garantendo risultati estetici soddisfacenti, asportando un volume minimo di tessuto e mantenendo margini netti.

6.6 Radiografia del pezzo operatorio

Al termine dell'escissione chirurgica della lesione non palpabile, indipendentemente dalla tecnica di centraggio stereotassico utilizzata, è necessario eseguire una radiografia del tessuto mammario asportato, per confermare la totale rimozione della lesione e guidare un'eventuale estensione dei margini di resezione. In sala operatoria, il pezzo operatorio viene marcato tramite delle clip chirurgiche per fornire informazioni sul suo orientamento (Figura 6.21):

- una clip in corrispondenza del margine areolare (cerchio rosso);
- due clip in corrispondenza del margine ascellare (cerchio azzurro);
- tre clip in corrispondenza del margine superiore (cerchio verde).

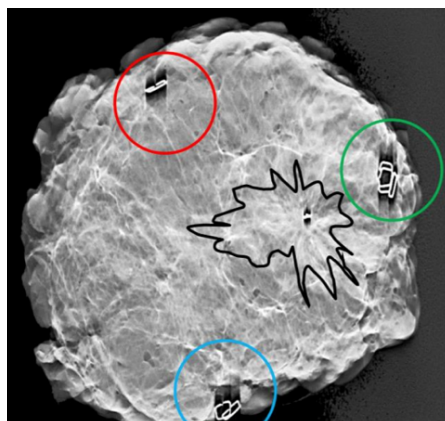


Figura 6.21 – Clip chirurgiche. Riportata in nero la lesione con al centro il reperi posizionato post biopsia

L'orientamento è fondamentale per guidare il Chirurgo per un eventuale allargamento dell'exeresi prima della chiusura dell'intervento.

Il pezzo operatorio viene poi trasferito in Radiologia ed accuratamente posizionato su una griglia per l'acquisizione dell'imaging radiografico, che prevede l'esecuzione di due radiografie ortogonali (Figura 6.22 e Figura 6.23).

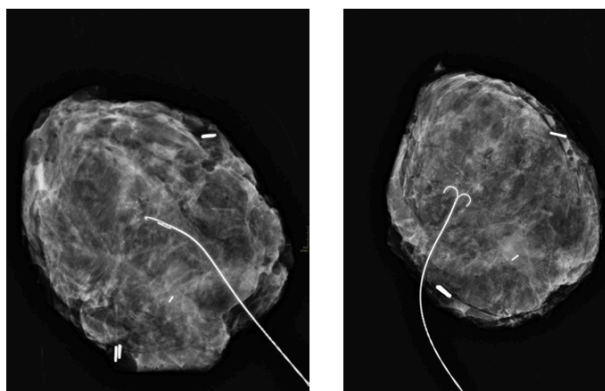


Figura 6.22 e Figura 6.23 – Proiezioni ortogonali del pezzo operatorio

In una completa escissione della lesione, si identificano nel radiogramma sia i markers semeiotici che caratterizzano la lesione, sia i reperi di localizzazione post biopsia sia i dispositivi di centraggio, come il filo guida.

In caso di lesione localizzata tramite ROLL, il pezzo operatorio contenente il radiofarmaco viene trasportato in Radiologia all'interno di una valigetta schermata.

La valutazione intraoperatoria della radiografia del pezzo operatorio fornisce un importante riscontro in tempo reale sullo stato dei margini di resezione. Esaminando la radiografia, il Medico Radiologo può aiutare il Chirurgo a

determinare se è necessario asportare ulteriore tessuto per garantire margini liberi, non interessati da malattia (Figura 6.24).

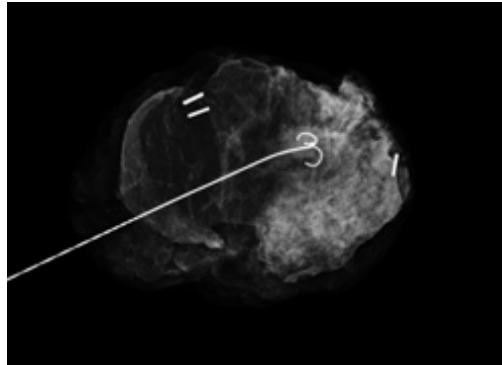


Figura 6.24 – Radiografia del pezzo operatorio con distorsione ai margini periferici

Le radiografie non consentono di escludere un eventuale interessamento microscopico di malattia; pertanto, è necessario sottoporre il pezzo operatorio all'analisi istopatologica. Questa guida la decisione riguardo ad eventuali trattamenti successivi, come terapie ormonali ed anti-HER2.

Capitolo 7

Analisi dei dati e discussione

7.1 Raccolta ed analisi dei dati

I centraggi preoperatori, come già ampiamente descritto nel capitolo precedente, vengono eseguiti per tutte le lesioni non palpabili visibili ecograficamente o mediante mammografia. Nel periodo compreso tra gennaio 2020 e luglio 2023, presso l'Ospedale San Bortolo di Vicenza, sono stati eseguiti complessivamente 234 centraggi preoperatori tramite filo guida. Di questi, 181 sotto guida ecografica, e 48 mediante guida stereotassica o tomosintesi (Figura 7.1).

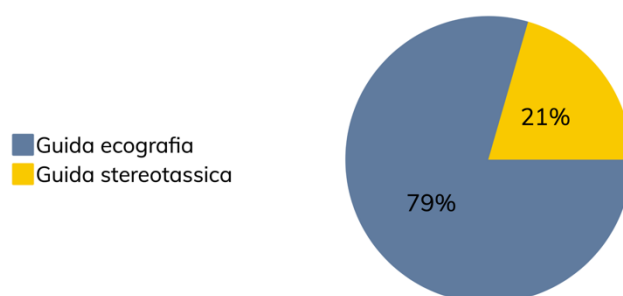


Figura 7.1 – Centraggi preoperatori tramite filo guida

La scelta dell'imaging a supporto della procedura viene effettuata in base alle caratteristiche della lesione. I centraggi ecografici risultano più numerosi rispetto a quelli stereotassici, poiché nel caso in cui la lesione risulti visibile sia alla mammografia che all'ecografia, quest'ultima viene preferita in quanto è meglio tollerata dalla paziente, consente una maggiore libertà nella scelta dell'accesso dell'ago e presenta un minore tempo di esecuzione.

In questo studio sulle tecniche di centraggio preoperatorio sono state prese in considerazione 45 pazienti sottoposte a centraggio tramite filo guida sotto guida stereotassica presso l'Ospedale San Bortolo di Vicenza da gennaio 2020 a luglio 2023. Tre pazienti presentavano lesioni multifocali; pertanto le procedure eseguite sono state in totale 48.

Per queste pazienti il team multidisciplinare della Breast Unit ha dato l'indicazione all'escissione chirurgica della lesione. Per garantire la sua completa rimozione senza esportare una eccessiva quantità di tessuto mammario sano, è importante fornire al Medico Chirurgo una accurata guida per individuarla.

Le pazienti sottoposte a centraggio con filo guida presentavano alla mammografia i seguenti markers semeiotici (Figura 7.2):

- calcificazioni (30 pazienti, 32 casi);
- opacità (8 pazienti);
- opacità con calcificazioni (2 paziente, 3 casi);
- distorsione (4 pazienti);
- distorsione con calcificazioni (1 paziente).

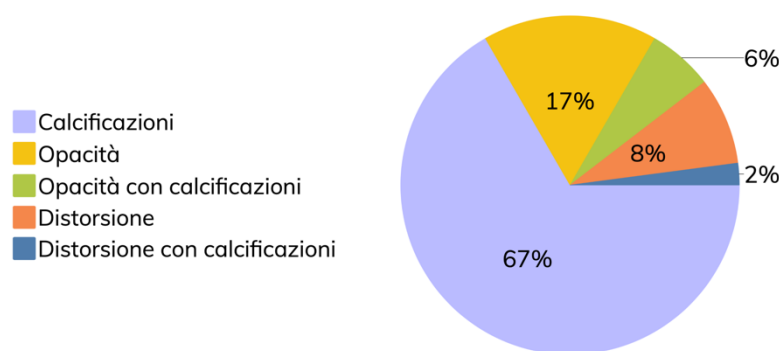


Figura 7.2 – Alterazione mammografica

In alcuni casi il bersaglio del centraggio è stata la clip di localizzazione, descritta nel capitolo 4, posizionata:

- ◆ al termine della biopsia VAB sotto guida stereotassica o tomosintesi, in cui parte della lesione è stata asportata per consentirne la caratterizzazione istologica. Di conseguenza il marker semeiotico non era più visibile;
- ◆ prima della terapia neoadiuvante. In questi casi, la lesione ha risposto completamente alla terapia con conseguente scomparsa della alterazione mammografica iniziale.

Le lesioni sottoposte a centraggio sono state precedentemente istologicamente classificate in (Figura 7.3):

- B3 (3 pazienti);
- B5 (22 pazienti, 23 casi);
- B6 (8 pazienti, 9 casi).

Non sono state inserite in questi sottogruppi le pazienti che hanno eseguito l'esame bioptico in altri centri.

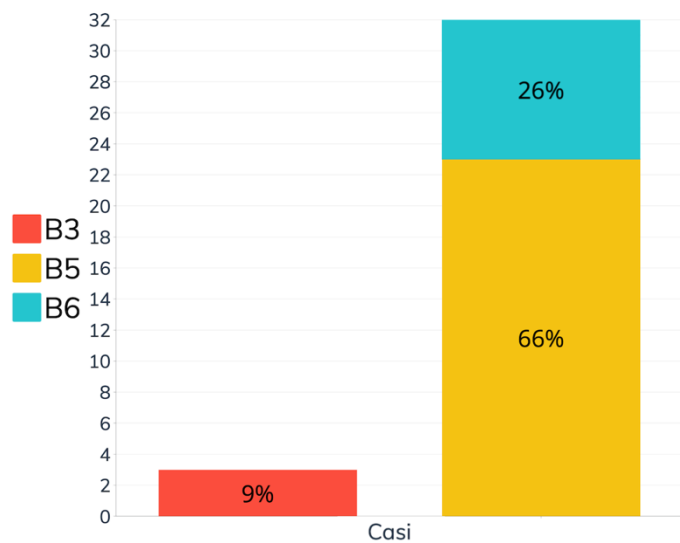


Figura 7.3 – Classificazione B-RADS delle lesioni

I centraggi sono stati eseguiti alla mammella di (Figura 7.4):

- destra in 18 pazienti, 19 casi;
- sinistra in 27 pazienti, 29 casi.

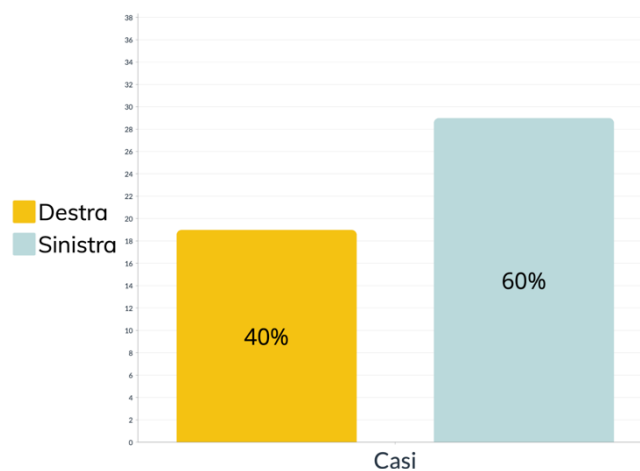


Figura 7.4 – Sede della lesione

I quadranti interessati da malattia nella mammella di destra sono (Figura 7.5):

- supero-esterno (10 pazienti);
- supero-interno (1 paziente);
- infero-interno (1 paziente);
- tra i superiori (2 pazienti, 3 casi);
- retroareolare (4 pazienti);

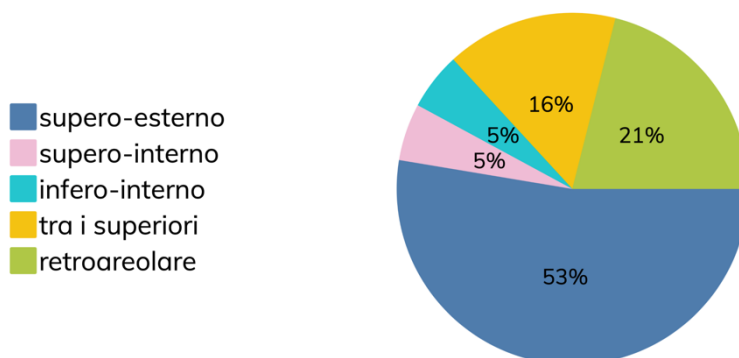


Figura 7.5 – Quadranti interessati da malattia nella mammella destra

I quadranti interessati da malattia nella mammella di sinistra sono (Figura 7.6):

- supero-esterno (11 pazienti, 12 casi);
- infero-esterno (2 pazienti)
- tra gli esterni (3 pazienti);
- tra gli interni (2 pazienti);
- tra i superiori (5 pazienti);
- periareolare (1 paziente);
- retroareolare (4 pazienti);
- prolungamento ascellare (1 paziente).

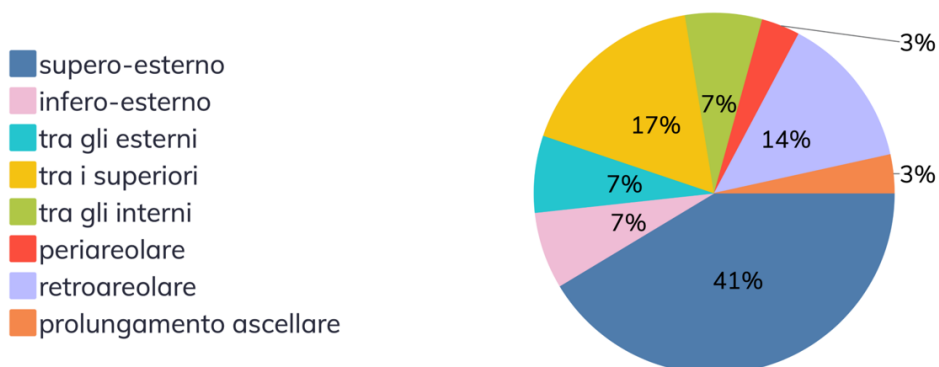


Figura 7.6 – Quadranti interessati da malattia nella mammella sinistra

Complessivamente i quadranti interessati da malattia sono (Figura 7.7):

- supero-esterno (21 pazienti, 22 casi);
- infero-esterno (2 pazienti);
- tra gli esterni (2 pazienti);
- tra gli interni (2 pazienti);
- tra i superiori (7 pazienti, 8 casi);
- periareolare (1 paziente);
- retroareolare (8 pazienti);
- supero-interno (1 paziente);
- infero-interno (1 paziente);
- prolungamento ascellare (1 paziente).

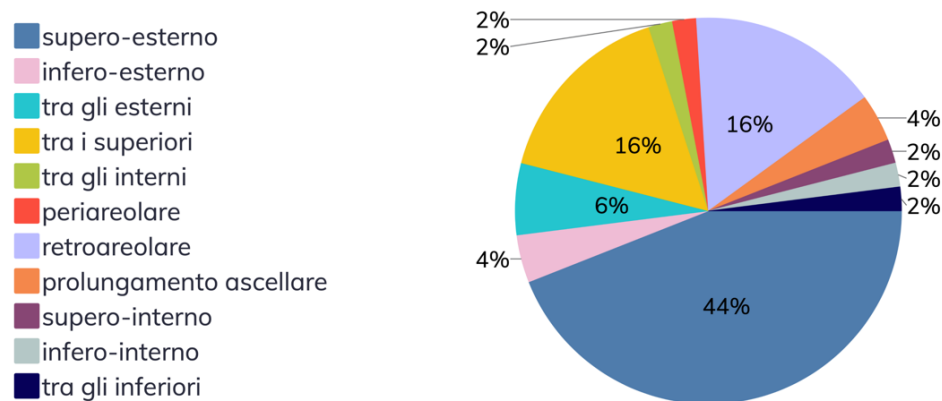


Figura 7.7 – Quadranti interessati da malattia complessivamente

Le lesioni sottoposte a centraggio avevano un diametro di (Figura 7.8):

- 3 mm (2 pazienti);
- 4 mm (2 pazienti);
- 5 mm (2 pazienti);
- 6 mm (1 paziente);
- 7 mm (5 pazienti);
- 8 mm (4 pazienti);
- 9 mm (2 pazienti, 3 casi);
- 10 mm (10 pazienti);
- 11 mm (2 pazienti);
- 12 mm (1 paziente);

- 14 mm (1 paziente);
- 15 mm (4 pazienti);
- 16 mm (3 pazienti, 5 casi);
- 18 mm (2 pazienti);
- 20 mm (1 paziente);
- 25 mm (2 paziente);
- 30 mm (1 paziente).

Il diametro medio delle lesioni sottoposte a centraggio è di 11,08 mm.

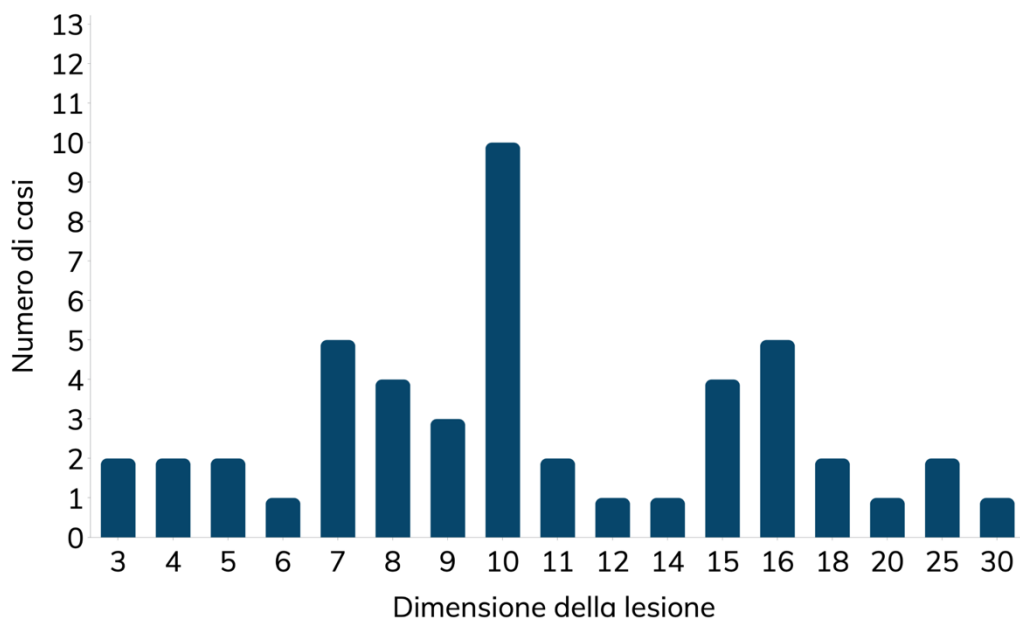


Figura 7.8 – Diametro delle lesioni

Le lesioni possono essere classificate nei seguenti intervalli (Figura 7.9):

- 3 – 10 mm (29 casi);
- 11 – 15 mm (8 casi);
- 16 – 20 mm (8 casi);
- 21 – 25 mm (2 casi);
- 26 – 30 mm (1 caso).

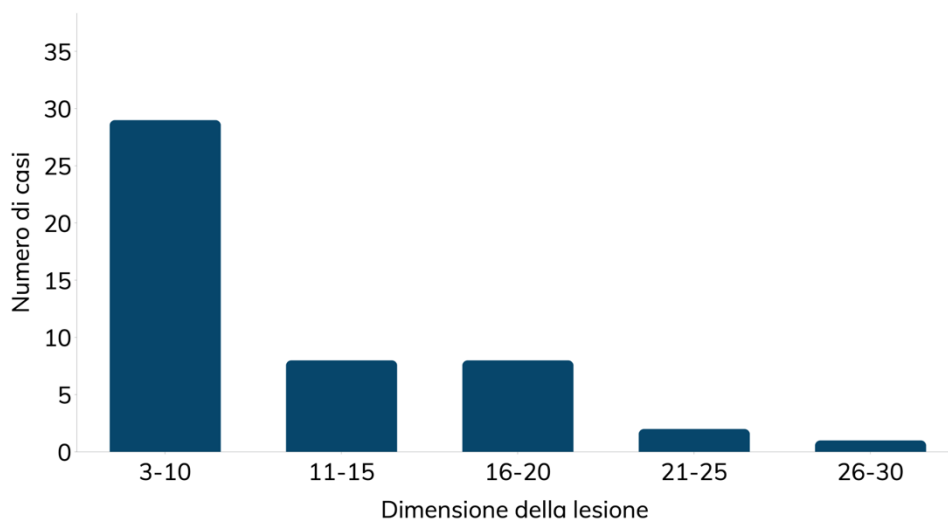


Figura 7.9 – Range di dimensione

Il centraggio è avvenuto sotto guida (Figura 7.10):

- ◆ stereotassica (37 pazienti, 40 casi);
- ◆ tomosintesi (8 casi).

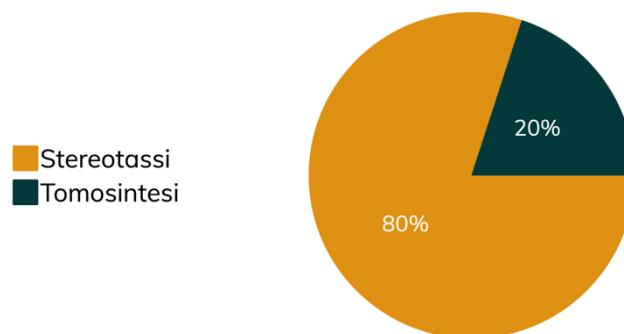


Figura 7.10 – Metodica di imaging

Nel 20% dei casi si è scelto di eseguire la procedura sotto guida tomosintesi, poiché le lesioni da centrare erano caratterizzate da distorsioni o piccole opacità, non apprezzabili tramite la mammografia bidimensionale, o da microcalcificazioni, in modo da ottenere una migliore definizione della loro morfologia e quantità. Inoltre, la tomosintesi permette di individuare precisamente la clip di localizzazione in modo tale da posizionare il filo in sua corrispondenza.

Il tempo medio di esecuzione della procedura, includendo la preparazione della paziente, la tecnica d'esame e la medicazione, è stato di 27 minuti. Rispetto alla

guida stereotassica, la procedura ecoguidata ha una durata media quasi dimezzata, pari a 15 minuti.

Al termine di ogni centraggio sono state acquisite due proiezioni mammografiche ortogonali per verificare il corretto posizionamento del filo ed eventuali complicanze associate. In totale, sono state riscontrate tre complicanze (Figura 7.11):

- formazione di ematoma di ridotte dimensioni (1 paziente);
- non corretto posizionamento del filo (1 paziente);
- incompleta apertura degli uncini (2 pazienti).

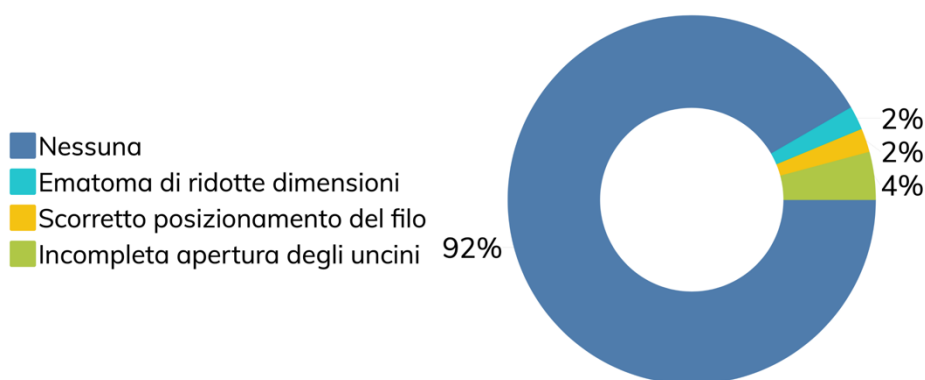


Figura 7.11 – Complicanze riscontrate

Dopo l'escissione della lesione, il pezzo operatorio è stato sottoposto a radiografia, per verificare la completa asportazione della lesione. La radiografia del pezzo operatorio è stata eseguita in 31 casi su 48, circa il 65%. L'acquisizione radiografica non è stata eseguita nel 55% dei casi poiché:

- il pezzo operatorio non presentava più alterazioni mammograficamente visibili;
- l'intervento ha previsto margini di resezione già ampi;
- la radiografia è stata eseguita direttamente in sala operatoria.

In 14 casi, circa il 45% (Figura 7.12), si è deciso di allargare i margini di resezione poiché, tramite radiografia, sono state riscontrate, ai margini del pezzo operatorio, alterazioni mammografiche, come distorsioni o calcificazioni, indice che la lesione non era stata asportata nella sua totalità.

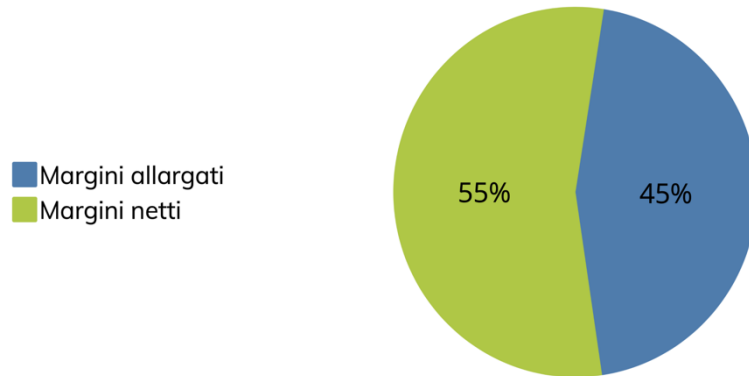


Figura 7.12 – Stato dei margini

7.2 Discussione

Il centraggio preoperatorio tramite filo guida è una tecnica affidabile e consolidata che consente al Chirurgo di reperire ed identificare la lesione, al fine di asportarla completamente riducendo al minimo la quantità di tessuto mammario escisso.

È una metodica particolarmente vantaggiosa nel caso di lesioni multifocali, consentendo l'asportazione di entrambe le lesioni in un singolo intervento.

Dall'analisi dei dati di questo studio emerge che la maggior parte delle pazienti sottoposte a centraggio tramite filo guida presentavano calcificazioni (67%) come principale alterazione mammografica, seguite da opacità nel 17% dei casi.

La mammella sinistra è la più prevalente, con il 60% dei casi. Per entrambe le mammelle il quadrante più interessato da malattia è stato il quadrante supero-esterno con il 53% dei casi nella mammella destra ed il 41% dei casi nella mammella di sinistra; in media una paziente su 2 presentava lesioni in questa zona. Il secondo quadrante più interessato è stato diverso tra le due mammelle: nella mammella di destra la zona retroareolare ha rappresentato il 21% dei casi, mentre nella mammella di sinistra i quadranti superiori hanno rappresentato il 17% dei casi. Complessivamente i quadranti più prevalenti sono: il quadrante

supero-esterno con il 44% ed i quadranti superiori e retroareolare, entrambi nel 16% dei casi.

Il diametro medio delle lesioni sottoposte a centraggio è di 11 mm, con range da 3 mm a 30 mm; mentre la dimensione più frequente è di 10 mm.

Le complicanze della procedura sono poco frequenti, con una incidenza del 8%. La più frequente è l'incompleta apertura degli uncini (4%), seguita dalla formazione di ematoma di ridotte dimensioni (2%) e dallo scorretto posizionamento del filo (2%).

Dai dati raccolti si è notato che le cause del posizionamento scorretto del filo e della incompleta apertura degli uncini sono legate alla consistenza del tessuto mammario:

- ◆ estremamente fibroso;
- ◆ estremamente adiposo.

Nei tessuti con queste caratteristiche gli uncini ed il filo trovano una resistenza all'ancoraggio. In questi casi è stata ritenuta accettabile una migrazione del filo entro 1 cm dalla lesione o dalla clip di localizzazione. Solo nel 2% dei casi si è verificata una migrazione del filo oltre 2 cm. Nei casi di posizionamento scorretto ed incompleta apertura degli uncini le pazienti sono state sottoposte ad una nuova procedura di centraggio tramite filo guida.

Circa 1 lesione su 2 (45%), centrata tramite filo guida, è stata sottoposta ad ampliamento dei margini dopo valutazione del pezzo operatorio, che ha evidenziato alterazioni mammografiche ai margini o alla periferia del tessuto asportato, in particolare 11 casi su 14 (79% circa) presentavano calcificazioni, 3 casi su 14 distorsioni (21% circa).

La presenza di cellule tumorali ai margini di resezione è uno dei fattori di rischio di recidiva locale. La diagnosi precoce associata alla chirurgia conservativa con adeguati margini di resezione sono fondamentali per ridurre il rischio di recidiva ed aumentare il tasso di sopravvivenza a lungo termine. Il risultato ottenuto dalla combinazione di questi due fattori supera i risultati ottenuti con qualsiasi altro trattamento o terapia [5].

La posizione del filo guida può influenzare l'incisione chirurgica comportando un impatto estetico negativo per la paziente e all'asportazione di un eccessivo volume di tessuto mammario. Inoltre, molte pazienti sottoposte a

centraggio con filo guida sperimentano un significativo disagio ed ansia attribuiti alla consapevolezza della presenza del filo nella mammella e all'aspettativa dell'intervento.

La seconda tecnica di centraggio attualmente più utilizzata è la ROLL, non impiegata presso l'Ospedale San Bortolo di Vicenza.

Da uno studio della letteratura, che prende in considerazione 67 pazienti sottoposte a ROLL tramite guida stereotassica [22], emerge che questa tecnica risulta più gradita dalle pazienti in quanto non è presente alcun device medico visibile o avvertibile dalla paziente. L'assenza del filo inoltre permette al Chirurgo di scegliere il migliore punto di incisione, indipendentemente dal sito di inoculazione del radiofarmaco, comportando una maggiore precisione dell'escissione ed un migliore risultato estetico per la paziente.

A differenza del centraggio tramite filo guida, le lesioni multicentriche e multifocali non sono candidate alla ROLL, poiché la radioattività emessa da una lesione interferisce con la precisa radiolocalizzazione dell'altra.

Il tempo medio di esecuzione della ROLL mediante guida stereotassica è comparabile a quello del centraggio tramite filo guida, circa 25 minuti. Allo stesso modo, la procedura ecoguidata è caratterizzata da un tempo medio di esecuzione di 15 minuti, in linea con il centraggio tramite filo metallico.

Le indicazioni alla procedura ROLL sotto guida stereotassica sono le stesse presentate per il filo guida, in particolare per entrambe le procedure il marker semeiotico più frequente è la presenza di microcalcificazioni.

Il diametro medio delle lesioni radiolocalizzate è di 7 mm, con un range da 4 mm a 15 mm, simile alle dimensioni riportate nello studio con filo guida.

Le complicanze riscontrate nella ROLL si sono verificate nel 8% circa dei casi, percentuale analoga a quella evidenziata nello studio relativo al centraggio tramite filo guida (Figura 7.13). Le complicanze riportate in letteratura sono:

- la formazione di ematoma di ridotte dimensioni (5% dei casi);
- la lesione non inclusa nel pezzo operatorio (1,5% dei casi);
- dispersione del ^{99m}Tc in un'area tissutale più ampia rispetto alle dimensioni della lesione (1,5% dei casi).

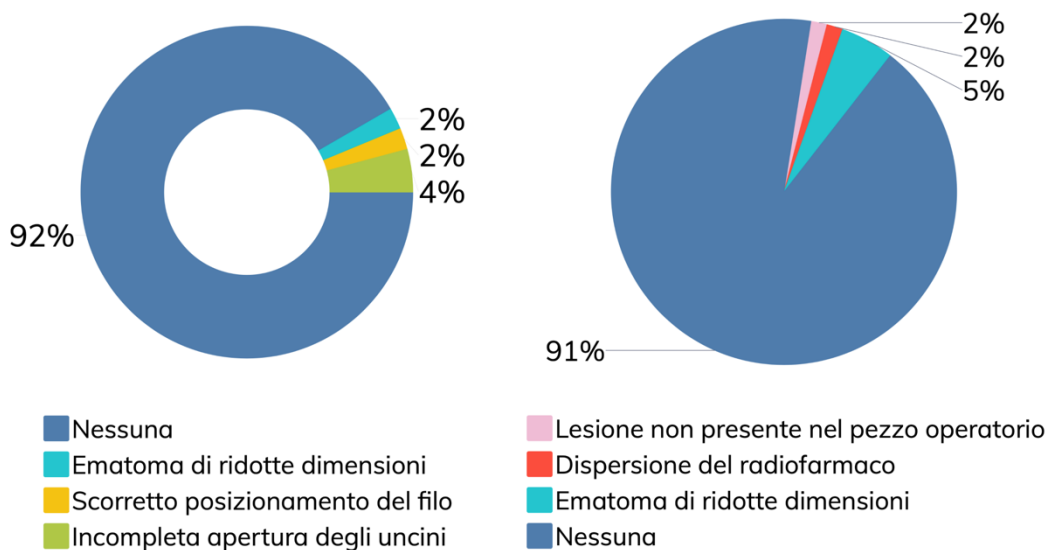


Figura 7.13 – Comparazione complicanze. A sinistra filo guida, a destra ROLL

Nel caso di lesione non contenuta nel pezzo operatorio, la paziente è stata sottoposta ad un nuovo centraggio tramite filo guida e successivamente ad un nuovo intervento; mentre nel caso di dispersione del radiofarmaco, il Chirurgo è stato in grado di percepire al tatto la lesione e di rimuoverla con successo.

In seguito alla valutazione radiografica del pezzo operatorio delle pazienti sottoposte a ROLL, nel 2,6% dei casi è stata data l'indicazione di ampliamento dei margini di resezione. Una percentuale notevolmente inferiore rispetto al 45% dei casi nel centraggio tramite filo guida (Figura 7.14). Ciò si deve principalmente al fatto che il letto tumorale viene riesaminato tramite sonda gamma per verificare l'assenza di attività residua.

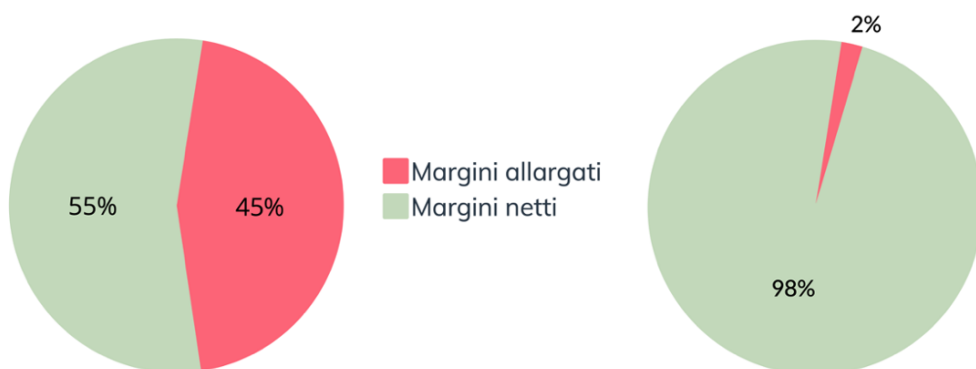


Figura 7.14 – Comparazione Margini. A sinistra filo guida, a destra ROLL

Entrambe le tecniche di centraggio ROLL e filo guida sono dipendenti dal fattore tempo, poiché:

- ◆ l'emivita del ^{99m}Tc è di circa sei ore, pertanto l'intervento chirurgico deve essere effettuato entro 24 ore dall'esecuzione del centraggio;
- ◆ il filo può migrare o dislocarsi, pertanto deve essere posizionato in prossimità dell'intervento per ridurre al minimo il rischio di dislocazione.

Per questi motivi entrambe le procedure vengono eseguite il giorno precedente o il giorno stesso dell'intervento chirurgico; perciò, richiedono la coordinazione tra le unità operative di Chirurgia, Medicina Nucleare (in caso di ROLL) e Radiologia nella programmazione e gestione del flusso di lavoro.

La metodica di centraggio più recente consiste nell'impiego di semi magnetici, che possono essere utilizzati non solo per il centraggio delle lesioni ma anche per la loro localizzazione. I semi magnetici, infatti, possono essere posizionati fino a trenta giorni prima dell'intervento chirurgico, consentendo la programmazione separata tra l'unità operativa di Radiologia e quella di Chirurgia. Inoltre, i semi magnetici sono visibili tramite diverse modalità di imaging, tra cui ecografia, mammografia e tomosintesi ed il loro segnale non si attenua nel tempo né viene attenuato dai tessuti perilesionali. Quest'ultima tecnica di centraggio risulta particolarmente vantaggiosa nel ridurre lo stress e lo stato di ansia delle pazienti in previsione dell'intervento, in quanto, una volta posizionato, il seme, grazie alle sue ridotte dimensioni, non viene percepito dalle pazienti, le quali possono riprendere le loro attività quotidiane, accedendo direttamente alla sala operatoria il giorno dell'intervento. In alcuni studi, i semi magnetici vengono utilizzati in alternativa ai tradizionali reperi di localizzazione al termine della procedura biptica o prima di una terapia neoadiuvante. Infine, i semi magnetici superano la limitazione dell'incisione chirurgia condizionata, tipica del filo guida, offrendo al Chirurgo maggiore libertà e comportando un miglioramento della qualità di vita delle pazienti che risultano soddisfatte dal risultato estetico ottenuto.

Conclusioni

La necessità di individuare precisamente le lesioni non palpabili durante la chirurgia, al fine di rimuoverle completamente minimizzando il volume di tessuto asportato ha promosso lo sviluppo delle metodiche di centraggio preoperatorio.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di analizzare i metodi e gli aspetti tecnici delle procedure di centraggio preoperatorio in pazienti con lesione mammaria non palpabile.

Le metodiche ROLL e filo guida sono risultate tecniche efficaci nell'iter diagnostico-terapeutico delle pazienti sottoposte a chirurgia. I risultati ottenuti in questo studio dimostrano che queste due tecniche di centraggio sono comparabili in termini di tasso di complicanze, tempo di esecuzione e necessità di coordinazione di più unità operative. Tuttavia, la tecnica ROLL si distingue per un minore tasso di ri-escissione ed un accesso chirurgico non condizionato. Ciò si traduce in una minore quantità di tessuto mammario asportato ed in un risultato estetico più soddisfacente per le pazienti.

Il centraggio tramite iniezione di carbone sterile, invece, viene raramente impiegato a causa delle numerose e significative complicanze riportate.

Nel caso dei centraggi tramite filo guida, presso l'Ospedale San Bortolo di Vicenza, la guida tomosintesi si è dimostrata particolarmente vantaggiosa, in quanto consente di individuare precisamente il repere di localizzazione o la lesione bersaglio in modo tale da posizionare il filo in sua corrispondenza; comporta un minor numero di esposizioni e rende la procedura più rapida, riducendo il discomfort della paziente causato dalla compressione prolungata.

Inoltre, la consapevolezza della presenza del filo può essere fonte di ansia e disagio per le pazienti sottoposte a centraggio preoperatorio tramite filo guida.

L'impiego di semi magnetici si propone come una soluzione efficace per mitigare lo stress e lo stato d'ansia delle pazienti. Una volta posizionato, infatti, il seme non viene percepito e le pazienti possono ritornare alla loro vita quotidiana accedendo direttamente alla sala operatoria il giorno dell'intervento. Infatti, il seme magnetico può essere posizionato anche trenta giorni prima dell'intervento

chirurgico, permettendo così una programmazione separata tra le unità operative di Radiologia e Chirurgia.

I semi magnetici presentano un vasto potenziale di applicazione, in quanto possono essere posizionati al termine della biopsia o prima della terapia neoadiuvante fungendo sia da repere di localizzazione che da centraggio. Tuttavia, creano degli artefatti nelle immagini RM, che ne rendono difficile l'interpretazione.

Il ruolo del TSRM nelle procedure di centraggio preoperatorio è fondamentale e continuo, intervenendo in diversi livelli: nella preparazione della sala radiologica, nell'esecuzione dei controlli di qualità, nel posizionamento della paziente, nel centraggio della lesione e nell'acquisizione ed archiviazione delle immagini.

Attraverso la partecipazione a corsi di formazione post-laurea come i Master, il Tecnico Sanitario di Radiologia può acquisire una specializzazione avanzata, diventando un professionista esperto in senologia.

In conclusione, le tecniche di centraggio preoperatorio sono metodiche in costante evoluzione il cui impiego attuale è in gran parte mirato alle lesioni mammarie, ma si sta estendendo anche al centraggio dei linfonodi ascellari. In particolare, vengono posizionati semi magnetici nei linfonodi al termine della biopsia o prima della chemioterapia. Durante l'intervento chirurgico, questi linfonodi vengono rimossi e sottoposti all'analisi istopatologica per determinarne la natura.

Bibliografia

- [1] Giordano Beretta, Saverio Cinieri, Giuseppe Altavilla, Paolo A. Ascierto, Giovanni Bernardo, Paolo Bironzo, Sergio Bracarda, Alessandro Comandone et al. *I Numeri del Cancro in Italia 2022*. Intermedia editore, 2022.
- [2] Stefania Gori, Maria Vittoria Dieci, Laura Evangelista, Gabriella Farina, Alba Fiorentino, Jennifer Foglietta, Lucio Fortunato, Antonio Frassoldati, Lorenzo Gerratana et al. (s.d.). *2018: Il carcinoma della mammella*. Il pensiero scientifico editore, novembre 2018.
- [3] Silvia Magnaldi, Luciana Travan, *Dall'Anatomia all'Immagine*. II Edizione, Poletto Editore.
- [4] Kirby I. Bland, V. Suzanne Klimberg, *Master Techniques in General Surgery: Breast Surgery*. I edizione, Lippincott Williams and Wilkins, 2010.
- [5] László Tabár, Tibor Tot, Peter B. Dean. *Breast Cancer - The Art and Science of Early Detection with Mammography*. Thieme Georg Verlag, 2004.
- [6] László Tabár, Tibor Tot, Peter B. Dean. *Teaching Atlas of Mammography*. IV edizione, Thieme Georg Verlag, 2012.
- [7] Darius S. Francescatti, Melvin J. Silverstein. *Breast Cancer: A New Era in Management*. Springer, 2014.
- [8] Giuliano Mariani, Armando E. Giuliano, H. William Strauss. *Radioguided Surgery: A Comprehensive Team Approach*. Springer, 2008.
- [9] Baines CJ, Miller AB, Bassett AA. Physical examination. *Its role as a single screening modality in the Canadian National Breast Screening Study*. *Cancer*. 1989 May 1;63(9):1816-22. doi: 10.1002/1097-0142(19900501)63:9<1816::aid-cnrcr2820630926>3.0.co;2-w. PMID: 2702588.

- [10] Magny SJ, Shikhman R, Keppke AL. *Breast Imaging Reporting and Data System*. 2021 Aug 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan– . PMID: 29083600.
- [11] Shah AD, Mehta AK, Talati N, Brem R, Margolies LR. *Breast tissue markers: Why? What's out there? How do I choose? Clin Imaging*. 2018 Nov-Dec;52:123-136. doi: 10.1016/j.clinimag.2018.07.003. Epub 2018 Jul 6. PMID: 30059952.
- [12] Cheang E, Ha R, Thornton CM, Mango VL. *Innovations in image-guided preoperative breast lesion localization*. Br J Radiol. 2018 May;91(1085):20170740. doi: 10.1259/bjr.20170740. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29271240; PMCID: PMC6190760.
- [13] Foglio illustrativo del *Pulmocis*, Agenzia Italiana del Farmaco;
- [14] Tardioli S, Ballesio L, Gigli S, DI Pastena F, D'Orazi V, Giraldi G, Monti M, Amabile MI, Pasta V. *Wire-guided Localization in Non-palpable Breast Cancer: Results from Monocentric Experience*. Anticancer Res. 2016 May;36(5):2423-7. PMID: 27127152.
- [15] Roberto Passariello e Giovanni Simonetti, *Compendio di radiologia*. III edizione, 2010.
- [16] Hawkins SC, Brown I, King P, El-Gammal M, Stepp K, Widdison S, Barta M, Jackson N, Drew P, English R, Ahmad S. *Time to go wireless? A 15-year single institution experience of radioisotope occult lesion localisation (ROLL) for impalpable breast lesions*. Eur J Surg Oncol. 2017 Jan;43(1):62-67. doi: 10.1016/j.ejso.2016.08.018. Epub 2016 Sep 9. PMID: 27667335.
- [17] Kapoor MM, Patel MM, Scoggins ME. *The Wire and Beyond: Recent Advances in Breast Imaging Preoperative Needle Localization*. Radiographics.2019 Nov-Dec;39(7):1886-1906. doi: 10.1148/rg.2019190041. Epub 2019 Sep 27. PMID: 31560614.
- [18] D. Volterrani, P. A. Erba, G. Mariani. *Fondamenti di medicina nucleare. Tecniche e applicazioni*. Sringer Verlag, 2010.

- [19] Della Rovere GQ, Benson JR, Morgan M, Warren R, Patel A. *Localization of impalpable breast lesions--a surgical approach*. Eur J Surg Oncol. 1996 Oct;22(5):478-82. doi: 10.1016/s0748-7983(96)92853-x. PMID: 8903489.
- [20] Constantinidis F, Sakellariou S, Chang SL, Linder S, MacPherson B, Seth S, Gill N, Seth A. *Wireless localisation of breast lesions with MagSeed. A radiological perspective of 300 cases*. Br J Radiol. 2022 May 1;95(1133):20211241. doi: 10.1259/bjr.20211241. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35201906.
- [21] D. David Dershaw, *Imaging-Guided Interventional Breast Techniques*. Springer, 2003.
- [22] Belloni E, Canevari C, Panizza P, Marassi A, Rodighiero M, Tacchini S, Zuber V, Sassi I, Gianolli L, Fazio F, Del Maschio A. *Nonpalpable breast lesions: preoperative radiological guidance in radioguided occult lesion localisation (ROLL)*. Radiol Med. 2011 Jun;116(4):564-74. English, Italian. doi: 10.1007/s11547-011-0654-0. Epub 2011 Mar 7. PMID: 21431301.

Iconografia

Figura 1.1 e Figura 1.2 - László Tabár, Tibor Tot, Peter B. Dean. *Breast Cancer - The Art and Science of Early Detection with Mammography*. Thieme Georg Verlag, 2004. Pagina 167.

Figura 2.1 - traduzione dall'inglese. Kirby I. Bland, V. Suzanne Klimberg, *Master Techniques in General Surgery: Breast Surgery*. I edizione, Lippincott Williams and Wilkins, 2010. Pagina 94.

Figura 2.2 - traduzione dall'inglese. Kirby I. Bland, V. Suzanne Klimberg, *Master Techniques in General Surgery: Breast Surgery*. I edizione, Lippincott Williams and Wilkins, 2010. Pagina 133.

Figura 2.3 - Stefania Gori, Maria Vittoria Dieci, Laura Evangelista, Gabriella Farina, Alba Fiorentino, Jennifer Foglietta, Lucio Fortunato, Antonio Frassoldati, Lorenzo Gerratana et al. (s.d.). *2018: Il carcinoma della mammella*. Il pensiero scientifico editore, novembre 2018. Pagina 4.

Figura 2.4 - traduzione dall'inglese. Kirby I. Bland, V. Suzanne Klimberg, *Master Techniques in General Surgery: Breast Surgery*. I edizione, Lippincott Williams and Wilkins, 2010. Pagina 203.

Figura 2.5 - traduzione dall'inglese. Kirby I. Bland, V. Suzanne Klimberg, *Master Techniques in General Surgery: Breast Surgery*. I edizione, Lippincott Williams and Wilkins, 2010. Pagina 133.

Figura 2.6 - László Tabár, Tibor Tot, Peter B. Dean. *Teaching Atlas of Mammography*. IV edizione, Thieme Georg Verlag, 2012. Pagina 148.

Figura 2.7 e Figura 2.8 – www.senologiadiagnostica.it

Figura 2.9 - László Tabár, Tibor Tot, Peter B. Dean. *Teaching Atlas of Mammography*. IV edizione, Thieme Georg Verlag, 2012. Pagina 11.

Figura 2.10 - László Tabár, Tibor Tot, Peter B. Dean. *Teaching Atlas of Mammography*. IV edizione, Thieme Georg Verlag, 2012. Pagina 53.

Figura 2.11 - László Tabár, Tibor Tot, Peter B. Dean. *Teaching Atlas of Mammography*. IV edizione, Thieme Georg Verlag, 2012. Pagina 102.

Figura 2.12 - László Tabár, Tibor Tot, Peter B. Dean. *Teaching Atlas of Mammography*. IV edizione, Thieme Georg Verlag, 2012. Pagina 137.

Figura 2.14 e Figura 2.15 - László Tabár, Tibor Tot, Peter B. Dean. *Teaching Atlas of Mammography*. IV edizione, Thieme Georg Verlag, 2012. Pagina 247.

Figura 2.16 - László Tabár, Tibor Tot, Peter B. Dean. *Teaching Atlas of Mammography*. IV edizione, Thieme Georg Verlag, 2012. Pagina 198.

Figura 2.17 e Figura 2.18 - László Tabár, Tibor Tot, Peter B. Dean. *Teaching Atlas of Mammography*. IV edizione, Thieme Georg Verlag, 2012. Pagina 221.

Figura 2.19 - László Tabár, Tibor Tot, Peter B. Dean. *Teaching Atlas of Mammography*. IV edizione, Thieme Georg Verlag, 2012. Pagina 174.

Figura 2.20 e Figura 2.21 - László Tabár, Tibor Tot, Peter B. Dean. *Teaching Atlas of Mammography*. IV edizione, Thieme Georg Verlag, 2012. Pagina 247, caso clinico 115. Pagina 201.

Figura 3.1 – Fujifilm. Amulet Innovality, Manuale d'uso. IV edizione, luglio 2013.

Figura 3.2 - Fernando Mazzucato, Andrea Giovagnoni. (2019). *Manuale di tecnica. Metodologia e anatomia radiografica tradizionali*. Piccin editore.

Figura 5.1, Figura 5.2 e Figura 5.3 - Shah AD, Mehta AK, Talati N, Brem R, Margolies LR. Breast tissue markers: Why? What's out there? How do I choose? *Clin Imaging*. 2018 Nov-Dec;52:123-136. doi: 10.1016/j.clinimag.2018.07.003. Epub 2018 Jul 6. PMID: 30059952.

Figura 6.1, Figura 6.2 e Figura 6.3 - www.mermaidmedical.com e www.argonmedical.com

Figura 6.15 e Figura 6.17 - Giuliano Mariani, Armando E. Giuliano, H. William Strauss. *Radioguided Surgery: A Comprehensive Team Approach*. Springer, 2008.

Figura 6.16 - www.medicalexpo.it

Figura 6.19 - Cheang E, Ha R, Thornton CM, Mango VL. Innovations in image-guided preoperative breast lesion localization. *Br J Radiol*. 2018 May;91(1085):20170740. doi: 10.1259/bjr.20170740. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29271240; PMCID: PMC6190760.

Figura 6.20 - Constantinidis F, Sakellariou S, Chang SL, Linder S, MacPherson B, Seth S, Gill N, Seth A. Wireless localisation of breast lesions with MagSeed. A radiological perspective of 300 cases. *Br J Radiol*. 2022 May 1;95(1133):20211241. doi: 10.1259/bjr.20211241. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35201906.

Ringraziamenti

Desidero ringraziare la mia relatrice Cecilia Mazza e la mia guida tecnica Alberto Bortolatto per essere stati un fondamentale punto di riferimento per la nascita ed il completamento di questo lavoro e per la loro costante dedizione e gentilezza durante questo percorso.

Ringrazio inoltre la Dottoressa Laura Evangelista, per la sua disponibilità e per le conoscenze trasmesse durante lo sviluppo di questo elaborato.

Un ringraziamento particolare va a Barbara Bragagnolo che mi ha trasmesso la passione per questa professione ed ha seguito noi studenti con costanza e sensibilità.

Voglio anche ringraziare tutti i miei compagni di studi, che mi hanno sostenuto durante questo percorso. Grazie per aver ascoltato i miei sfoghi, per avermi motivato e per avermi fatto sorridere.

Ringrazio la mia famiglia, per il loro amore e sostegno incondizionato. Grazie per avermi dato la forza di raggiungere questo traguardo.

Ringrazio Lorenzo, per credere sempre in me anche quando io non lo faccio, per essere il mio punto fermo in ogni momento di incertezza e per mille altri motivi a cui poche righe non potrebbero dare il giusto valore, per me incalcolabile.