

INIZIATIVE DELLA SIRM

La Radiologia Medica - Radiol Med 108: 569-587, 2004
Edizioni Minerva Medica - Torino

“Charta senologica 2004”

Approccio diagnostico alla patologia mammaria

Documento approvato dal Consiglio Direttivo della SIRM in data 25-26 marzo 2004
IL RADIOLOGO 2004, suppl. 1:1-39 - Omicron Ed. Genova

Gruppo di Lavoro

Coordinatore: C. Di Maggio (Padova)

Componenti: C. Del Favero (Como), A. Frigerio (Torino), G. M. Giuseppetti (Ancona), G. Gozzi (Como), E. Lattanzio (Bari), B. Pesce (Roma), M. Rosselli Del Turco (Firenze), G. Simonetti (Roma), M. A. Nosenzo (Europa Donna) Milano

Revisori esterni: M. Bazzocchi (Udine), A. Del Maschio (Milano), G. Gandini (Torino)

Analisi critica delle metodiche in senologia

Autoesame
Esame clinico
Mammografia
Ecografia
Pneumocistigrafia
Duttogalattografia
Risonanza Magnetica
Scintigrafia mammaria
Esame citologico
Prelievo con ago

Percorsi diagnostici suggeriti in caso di autopresentazione

Donna asintomatica
Donna sintomatica

Modelli operativi (Organizzazione dell'attività diagnostica)

Unità funzionali di senologia diagnostica (UFSD)
Screening mammografico

Considerazioni conclusive

Allegato 1 - Modulo di informazione e consenso per accertamenti di diagnostica senologica

Allegato 2 - Consenso informativo al prelievo con ago per esame istologico

Bibliografia

La messa a punto di apparecchiature radiologiche appositamente realizzate per lo studio delle mammelle (mammografi) ha dato, negli anni '60, cospicuo impulso alla diagnostica strumentale delle affezioni mammarie, consentendo, in particolare, la identificazione di lesioni neoplastiche di modeste dimensioni: si può, in effetti, affermare che la «diagnosi precoce» del cancro della mammella ha preso inizio in pratica con la diffusione della mammografia. Successivamente molte indagini si sono rese disponibili; alcune, come l'ecografia, i prelievi con ago per esame citologico o istologico, la risonanza magnetica, la scintigrafia, la tomografia ad emissione di positroni, ecc., sono risultate talora molto utili ad integrare i dati forniti dalla mammografia; altre attendono, anche da anni, validazione.

La disponibilità di molteplici tecniche diagnostiche prospetta peraltro il rischio del ricorso non giustificato alle stesse e del non rispetto di un'applicazione clinica integrata e razionale. È evidente che qualsiasi errore in tal senso si riflette sull'accuratezza diagnostica globale riducendo quindi le possibilità terapeutiche. La donna, a seguito della scarsa chiarezza su quale sia la migliore tecnica o, più correttamente, su quale sia la migliore integrazione tra le varie tecniche, risulta spesso disorientata, indotta talora sia a ricorrere ad indagini improprie sia a ritenere pericolosi ed inutili esami che invece contribuirebbero utilmente alla tutela della sua salute.

Alle ricordate conseguenze negative diagnostiche si aggiunge ovviamente una improponibile lievitazione dei costi.

L'Associazione Italiana di Radiologia Medica, con la presente nota, si propone di:

- puntualizzare il reale apporto diagnostico di ogni singola tecnica;
- suggerire la metodologia applicativa e le indicazioni coerenti con lo stato dell'arte;
- suggerire i più efficaci modelli di integrazione tra le varie tecniche e di organizzazione dell'attività diagnostica.

Analisi critica delle metodiche diagnostiche in senologia

Autoesame

Ancora oggi si continua a raccomandare alle donne di eseguire con periodicità l'autoesame anche se è ormai ben documentato che esso, pur consentendo un modesto anticipo diagnostico, non determina una effettiva riduzione di mortalità nelle donne che lo praticano rispetto a quelle che non lo praticano [1, 2]. Non bisogna quindi colpevolizzare le donne che non desiderano eseguirlo, soprattutto se si sottopongono a controlli clinico-strumentali periodici.

I medici di medicina generale ed i medici specialisti devono sentirsi impegnati a informare le donne sulle modalità di esecuzione e sugli obiettivi di questo autocontrollo, non finalizzato alla diagnosi ma alla «conoscenza» delle proprie mammelle, sottolineando anche i vantaggi e i limiti dello stesso in modo da evitare sia falsa rassicurazione, sia stress e falsi allarmismi, causa, a loro volta, di un eccesso di controlli mammografici ed ecografici e di prelievi con ago o di biopsie chirurgiche. Poiché peraltro, in alcuni casi, l'autoesame può fornire informazioni utili (tempo di comparsa della

lesione, sua evoluzione volumetrica nel tempo, ecc.), il clinico non deve trascurare i rilievi riferiti dall'utente.

Dal punto di vista metodologico, più che una serie di indicazioni precise su come effettuare da sole un completo esame clinico («autoesame» classico) sarebbe quindi da raccomandare una più regolare, ma psicologicamente meno ossessiva, serena attenzione al proprio corpo, con l'avvertenza di rivolgersi al medico qualora si notino cambiamenti significativi, persistenti al di là delle fisiologiche variazioni legate alle fasi del ciclo mestruale.

Esame clinico

L'esame clinico va effettuato scrupolosamente da personale medico adeguatamente preparato, in ambiente idoneo [3] e deve essere preceduto da accurata anamnesi che comprenda anche il rilievo e la valutazione di eventuali fattori di rischio (familiarità, terapie ormonali, pregressi interventi per patologia benigna ma atipica, pregresso carcinoma mammario, ecc.) [4].

Semeiotica e refertazione

Segni più tipici di cancro sono la presenza di una tumefazione dura a margini irregolari e indistinti, la retrazione o infiltrazione della cute, il coinvolgimento cutaneo, la fissità al muscolo pettorale o alla parete toracica, la secrezione ematica, l'adenopatia ascellare (peraltro aspecifica se si escludono alcuni casi) e l'aspetto eczematoso del capezzolo nel Paget.

Nella relazione conclusiva è necessario descrivere i segni rilevati: delle lesioni nodulari vanno sempre indicate le dimensioni, preferibilmente misurate con calibro, e la sede, riferendosi almeno ai quattro quadranti ed alla regione areolare. Si auspica tuttavia una sempre più diffusa adozione di schede di refertazione comprendenti schemi grafici più dettagliati, utilizzabili per le varie fasi diagnostiche cliniche e strumentali. Deve sempre essere indicato, con precisione, il giudizio diagnostico conclusivo (negatività, benignità, sospetto).

La diagnosi di mastopatia fibroso-cistica (e sinonimi) è diagnostica solo istologica per cui ci si deve limitare alla descrizione del reperto senza fornire interpretazioni di natura.

In caso di forte sospetto è necessario fornire i dati per la stadiazione e/o direttamente la classificazione TNM.

Risultati

La sensibilità è relativamente bassa per le forme T1 (circa il 70%, ma nettamente inferiore per lesioni al di sotto di 1 cm) e quindi l'esame clinico risulta scarsamente utile per la diagnosi precoce dei tumori [5]; il suo contributo spesso si limita alla percezione dell'esistenza di una patologia ma facilita molto la ricerca ed il riconoscimento strumentale della lesione evitando che la stessa non venga identificata.

Anche la specificità è modesta per cui vi sarebbe un elevato costo biotico ove ci si dovesse basare solo sull'esame clinico. I segni clinici di neoplasia hanno elevato valore predittivo positivo solo nelle forme avanzate.

È evidente quindi che l'esame clinico da solo non è un test sufficiente ad escludere la presenza di tumore e che qualsiasi reperto clinico, anche minimamente dubbio, deve essere integrato da altri test. Il forte sospetto clinico di neoplasia co-

stituisce peraltro ancora oggi motivo sufficiente alla biopsia salvo i casi in cui la mammografia o altre tecniche diagnostiche permettano una diagnosi certa di benignità, come può accadere in presenza di lipoma, fibroadenoma con calcificazioni, liponecrosi, ecc..

Indicazioni

L'esame clinico è l'esame di base in diagnostica senologica e deve essere l'occasione per parlare con la donna del problema «cancro della mammella»; fa parte integrante degli accertamenti diagnostici fornendo guida alla esecuzione ed aiuto alla interpretazione degli accertamenti diagnostici strumentali; rimane tuttora l'indagine fondamentale ed insostituibile in presenza di un sintomo. Nelle utenti sintomatiche l'esame clinico deve sempre precedere l'espletamento delle metodiche strumentali e deve contribuire con «pari opportunità» alla sintesi interpretativa. Per questo motivo è indispensabile che l'esame clinico sia espletato dal medico-radiologo che si accinge a praticare l'indagine strumentale anche se la donna è stata già visitata da altri specialisti.

È necessario tener presente che se pur il contributo diagnostico dell'esame clinico è modesto, il suo contributo in termini di informazione corretta della donna [6], di coinvolgimento attivo e di rinnovato rapporto medico-utente è da ritenersi insostituibile.

Mammografia

La mammografia deve essere eseguita con apparecchiatura dedicata e con metodologia adeguata in modo da ottenere immagini ricche di informazioni con dosi contenute [7-10]. In molti centri diagnostici è ormai entrata nell'uso corrente la tecnologia digitale; è bene ricordare, peraltro, che la mammografia analogica resta ancora oggi metodologia idonea ad assolvere il proprio compito e che la metodologia digitale non offre risultati diagnostici migliori. I punti di forza della mammografia digitale consistono nella possibilità di ottenere immagini di buona qualità con dosi inferiori di circa un terzo a quelle necessarie in mammografia analogica, nella capacità di compensare gli errori di esposizione e nell'ampio range dinamico; è possibile quindi ottenere tutte le mammografie con qualità standard medio-elevata e percepire con maggiore facilità eventuali alterazioni presenti [11-14]. Allo stato attuale la risoluzione delle immagini digitali è ancora inferiore a quella delle immagini analogiche ma la informazione diagnostica è equivalente. Il vantaggio della più agevole percezione del segnale da parte della mammografia digitale è accentuato dalla possibilità offerta dai sistemi digitali di utilizzare dei software (CAD: computer-aided detection) [15-18] in grado di evidenziare con elevata sensibilità minimi cambiamenti di densità con caratteristiche morfologiche evocanti il tumore. Tali sistemi non hanno compito diagnostico; il loro compito è solo quello di evidenziare ciò che al radiologo potrebbe sfuggire ma la cui interpretazione spetta ovviamente solo al radiologo che non deve lasciarsi condizionare (tale condizionamento psicologico, in effetti, può comportare un tasso inaccettabile di falsi positivi da parte dei meno esperti).

Il rischio di cancerogenesi da mammografia è analogo a quello ipotizzabile per tutte le altre indagini radiologiche e deve essere sempre valutato come bilancio costo/beneficio.

È opportuno rammentare alcune fondamentali considerazioni a questo proposito:

1) il rischio cancerogenetico da basse dosi non deriva dalla dimostrazione di diretta induzione di un carcinoma da esami di radiodiagnostica, ancorché ripetuti, ma è solo ipotizzato sulla base della estrapolazione matematica lineare di forme tumorali indotte da altissime dosi di radiazioni (esplosione atomica, trattamento radioterapico, radioscopie ripetute del torace), erogate in un tempo unico o con brevissimi intervalli di tempo;

2) la radiosensibilità del tessuto mammario è più marcata nelle donne molto giovani (cioè in un periodo in cui le donne non sono sottoposte a mammografia) e si riduce con l'età;

3) accettando comunque come reale la possibilità che le dosi assorbite con mammografia possano indurre lo sviluppo di un carcinoma, è stato calcolato che alle dosi mediamente assorbite vi potrebbe essere, rispetto alla naturale tendenza ad ammalarsi di carcinoma mammario, un incremento solo dell'1% dopo 38 mammografie [19]. Ipotizzando uno screening con mammografia, espletato su 1.000.000 di donne, il rapporto «rischio/beneficio» sarebbe di 1 carcinoma mammario radioindotto *versus* 604 carcinomi mammari preclinici identificati e curabili con buone prospettive di guarigione e con interventi meno mutilanti [20]. Sulla base di queste considerazioni, poichè il rischio è solo ipotetico e molto basso, mentre i vantaggi della diagnosi tempestiva sono reali, l'UICC (Unione Internazionale Contro il Cancro) ha raccomandato, già molti anni fa, la Mammografia quale metodica diagnostica preferenziale per la diagnosi tempestiva del carcinoma (International Workshop, Toronto, 1978).

In sintesi, nel caso della mammografia, il pericolo del non riconoscimento dei carcinomi di piccole dimensioni, nelle fasce d'età a maggior rischio, è enormemente superiore a quello ipotetico costituito dall'esposizione a piccole dosi di radiazioni (la dose in ingresso è meno di 12 mGy per proiezione standard). Allo stato attuale delle conoscenze si può affermare che, pur incentivando ogni sforzo necessario a mantenere bassa la dose o a ridurla [21, 22], la decisione al ricorso o meno alla mammografia deve basarsi soprattutto sulla quantificazione dei benefici attesi e non dell'eventuale ipotetico rischio. Una considerazione a parte meritano le donne portatrici di mutazione deleteria BRCA1 poichè per le stesse è stata ipotizzata una maggiore sensibilità della mammella alle radiazioni ionizzanti [23]. Il controllo di queste donne con mammografia, soprattutto se giovani, deve essere quindi valutato con attenzione e sono in corso numerosi trial con l'obiettivo di evidenziare se la Risonanza Magnetica può essere utilizzata come tecnica di routine in sostituzione della mammografia.

Semeiotica e refertazione

I più comuni segni di neoplasia sono rappresentati da: opacità nodulari (64%), microcalcificazioni (19%), distorsione della struttura (17%).

Opacità nodulari: le opacità sostenute da un carcinoma presentano contorni sfumati o spiculati, mentre le opacità a contorni netti, specie se su tutta la circonferenza e demarcate da stria ipertrasparente, depongono per patologia benigna.

Microcalcificazioni: il termine è usato, in modo improprio

prio, come sinonimo di calcificazioni sospette. In realtà, oltre al diametro variabile tra 0.1 e 1 mm, le calcificazioni sono da considerarsi sospette solo se presentano peculiari aspetti morfologici, distribuzione anarchica e sono numerose. In una mammella «normale» il rilievo di calcificazioni è molto frequente per cui la classificazione delle stesse deve essere rigorosa e deve basarsi su ormai ben codificate conoscenze. Pur essendo riscontro frequente anche nei tumori, le calcificazioni isolate sono segno esclusivo di presenza di tumore in meno del 20% dei casi [24].

La distorsione della normale struttura parenchimale può essere l'unico segno radiologico di cancro. Anche alcune lesioni benigne (radial scar, epiteliosi infiltrante) appaiono come opacità stellari con lunghe propaggini e nucleo centrale radiotrasparente: la diagnosi differenziale in questi casi è difficile e la biopsia chirurgica è consigliabile in molti casi.

Altri segni indiretti di neoplasia, quali l'ispessimento e la retrazione cutanea, la retrazione del capezzolo o l'aumentata vascolarizzazione, hanno poca importanza diagnostica in quanto spesso associate a neoplasie voluminose e clinicamente evidenti.

Una considerazione a parte meritano il carcinoma lobulare ed il carcinoma infiammatorio.

Il carcinoma lobulare, in rapporto al risparmio dell'architettura ghiandolare ed alla scarsa reazione stromale, frequentemente non presenta caratteri particolari alla mammografia e può raggiungere notevoli dimensioni senza essere percepibile [25].

Il carcinoma infiammatorio esordisce quasi sempre in modo acuto con rilievi clinici e spesso non è possibile ritrovare sui radiogrammi precedenti nemmeno segni minimi.

Il "referto mammografico" deve essere stilato seguendo criteri ispirati alla razionalizzazione e alla chiarezza del contenuto informativo.

1) I reperti meno significativi (calcificazioni di tipo benigno, microcisti, linfonodi intramammari, ecc.) possono non essere descritti perché sono spesso causa di ansia. È conveniente invece che siano indicate l'entità e l'estensione della componente parenchimo-stromale (radiopaca) in rapporto al rischio di errore conseguente al suo effetto mascherante.

2) I reperti meritevoli di attenzione devono essere segnalati con chiarezza indicando con esattezza la sede della lesione, le dimensioni, l'eventuale presenza di più lesioni e le loro sedi. Nessun segno indelebile deve essere apposto sui radiogrammi originali. In presenza di rilievo clinico occorre specificare se in corrispondenza vi sono o no alterazioni del quadro mammografico.

3) Il radiologo deve sempre indicare sia il proprio orientamento diagnostico sia, soprattutto nel caso di piccole lesioni subcliniche, se il reperto merita ulteriori accertamenti e quali. In tali situazioni è conveniente anche specificare sempre con che tipo di guida (ecografica o stereotassica) è preferibile espletare il prelievo cito-istologico.

Al fine di evitare interpretazioni difformi sia in merito alla ipotesi diagnostica sia in merito alla eventuale continuazione dell'iter diagnostico, soprattutto nei casi di incertezza e di difficile codifica benignità *versus* malignità, è opportuno che il radiologo esprima le proprie conclusioni in 5 categorie di ipotesi diagnostica che vanno dalla negatività

(classe 1) o benignità certa (stop dell'iter diagnostico) ad una probabilità sempre maggiore di presenza di patologia maligna e che identificano anche il successivo percorso diagnostico-terapeutico. L'American College of Radiology ha per primo suggerito una classificazione in 5 categorie BI-RADS (Breast Imaging- Reporting And Data System) (6 nella 4° edizione) [26]; questa classificazione ha trovato una vasta applicazione e condivisione ed è stata anche adottata, pur con qualche modifica, dalla Francia (Agence National d'Accreditation e d'Evaluation de la Santé) [27]. Approccio analogo al problema è stato seguito da alcuni Autori italiani [28] che hanno classificato le lesioni mammografiche in 5 categorie denominate Re.Co.R.M. (Refertazione e Codifica dei Risultati in Mammografia). Le raccomandazioni suggerite dai vari gruppi di lavoro a seguito dell'attribuzione di una lesione ad una delle 5 categorie diagnostiche sono abbastanza sovrapponibili.

A) In presenza di una lesione classificata come benigna (R2) non sono necessari ulteriori accertamenti e l'espletamento degli stessi sarebbe solo causa di ansia e di falsa positività.

B) In presenza di un quadro probabilmente benigno (R3) (VPP compreso tra 2 e 5%) il radiologo deve indicare in modo chiaro se ritiene necessario il ricorso ad altri test diagnostici (ed a quali) o se ritiene sufficiente un primo controllo a breve (in genere 6 mesi). In rapporto soprattutto alle conseguenze dell'eventuale errore interpretativo, il radiologo dovrà tener conto non solo della semeiotica ma anche delle dimensioni dell'alterazione riscontrata, dell'età della donna e della sua storia personale e familiare. I controlli potranno tornare alla periodicità di routine solo quando la lesione sarà rimasta immutata per almeno 2 anni.

C) In presenza di una lesione classificata come R 4 (VPP compreso tra 5 e 70%) devono essere espletati ulteriori test diagnostici (ecografia, prelievi con ago) ed il loro eventuale risultato negativo deve necessariamente richiedere sia la rivalutazione delle immagini radiologiche sia la stesura, da parte del radiologo, di una nuova relazione che conduca a una «sintesi conclusiva integrata».

D) In presenza di una lesione classificata come R 5 l'indicazione all'exeresi chirurgica e quindi alla diagnosi istologica di tutta la lesione è imperativo; altri test diagnostici potranno essere finalizzati solo a pianificare meglio l'atto chirurgico o per ottenere conferma diagnostica in caso di atto terapeutico non chirurgico.

In presenza di lesioni non palpabili, il radiologo, in qualunque contesto stia operando (diagnostica clinica o screening), non deve dimenticare che egli è l'unico responsabile della interpretazione delle immagini radiologiche. A tal proposito è necessario sempre tener presente che l'esercizio della radiodiagnostica compete solo ai rispettivi specialisti. In linea generale, per l'esercizio della professione medica specialistica in Italia non è, per legge, necessario o vincolante il conseguimento di alcun diploma di specializzazione, anche se l'uso della qualifica di specialista è riservato a coloro che abbiano conseguito il relativo diploma (legge 175/92 «norme di repressione dell'esercizio abusivo delle professioni sanitarie»). Fanno eccezione le cosiddette attività specialistiche riservate, ovvero anestesia e rianimazione, radiodiagnostica, radioterapia e medicina nucleare (Decreto 413/96, DPR

484/97, DPR 185/64). Questa esclusività nell'esercizio della professione del radiologo è ribadita dalle leggi emanate in materia di impiego delle radiazioni ionizzanti (DL 230/95, DL 187/00), decreti attuativi delle varie direttive Euratom, che affidano al radiologo specialista l'obbligo imprescindibile di adeguare le proprie attività ai criteri di giustificazione, ottimizzazione e contenimento di dose e di scegliere metodologie idonee ad ottenere il massimo beneficio con il minimo detrimento sanitario e costo economico. L'esercizio professionale specialistico della radiologia è così riservato ai medici che hanno conseguito il relativo diploma di specializzazione e che devono espletare la propria attività sotto la personale responsabilità.

Ne consegue che l'interpretazione delle immagini radiologiche spetta solo agli specialisti in radiologia: a nessun altro specialista può essere chiesto di interpretare dei radiogrammi e l'eventuale parere è del tutto privo di valore legale. Le conclusioni interpretative ed i successivi suggerimenti sul da farsi devono essere ovviamente, e in modo chiaro, comunicate e condivise con l'utente e con altri specialisti.

Risultati

I risultati sono molto influenzati dalla modalità di esecuzione dell'esame, dall'entità ed estensione della componente radiopaca, dalle dimensioni e dal tipo dell'alterazione presente [29, 30, vedi 28].

La sensibilità della mammografia supera globalmente l'85-90% se la mammella è ricca di strutture adipose, ma scende anche al di sotto del 70% se la componente adiposa è poco rappresentata; in questi casi l'integrazione con l'esame clinico e con l'ecografia sono molto utili e talora indispensabili. Il contemporaneo esame clinico permette inoltre di far sospettare la presenza di eventuali neoplasie in sede periferica che potrebbero non essere comprese nelle proiezioni standard di routine. Il VPP delle lesioni per le quali viene richiesta una biopsia varia fra 25 e 80%. La specificità è inferiore al 90-95%.

Bisogna comunque tener presente che se è pur vero che la raffinata semeiotica mammografica permette in molti casi la diagnosi di istotipo, è indubbio che, alla luce delle attuali conoscenze, i compiti peculiari della mammografia debbono ritenersi soprattutto la percezione di una eventuale lesione, la ricerca di «segni obiettivi» di deviazione dalla presunta normalità (semeiotica patologica), la classificazione del reperto in una delle 5 categorie già ricordate.

In tema di risultati attesi, la medicina mediatica ha divulgato informazioni che generano spesso false attese, anche per quanto riguarda la mammografia. Il radiologo deve sfruttare ogni occasione per far comprendere alla donna che la mammografia non ha capacità preventive e che anche se ripetuta periodicamente non è in grado di evitare che un tumore si formi e cresca. Il termine diagnosi precoce induce anch'esso in errore poiché quella che può definirsi precocità biologica del tumore (lesione diagnosticata in fase curabile) viene confusa con la precocità cronologica. La mammografia è una tecnica morfologica e quindi permette di far percepire la presenza di un tumore solo quando questo induce alterazioni che, in rapporto alle loro dimensioni o alla loro composizione, si rendono identificabili: e ciò accade in ge-

nere dopo mesi ed anni di crescita. Ciò che bisogna attendersi dalla mammografia è la diagnosi della maggior parte dei tumori in tempo utile alla cura, in tempo cioè ad evitare, se possibile, interventi demolitivi e prognosi infauste (diagnosi tempestiva). Considerando i tempi di crescita di un tumore della mammella, esiste quasi sempre un periodo, lungo anche anni, durante il quale il tumore non dà segni della sua presenza o dà segni minimi, di difficile percezione e persistenti quasi immutati per molto tempo. Compito del radiologo ovviamente è la ricerca accurata di questi segni, ma, così come la medicina deve essere «basata sull'evidenza», anche questi segni devono essere sufficientemente evidenti e obiettivi per giustificare il ricorso ad altri accertamenti o a test invasivi. In presenza di un tumore conclamato è difficile che nei radiogrammi precedenti non si evidenzino, con la facilità legata al seno del poi, i segni minimi della malattia che solo l'ignoranza della problematica porta alcuni a concludere che «potevano facilmente essere riconosciuti come tali». La scarsa conoscenza di tutte queste realtà (sarebbe auspicabile chiedere ad ogni utente di leggere, discutere e sottoscrivere un modulo informativo) (allegato 1) e le false attese derivate dall'uso di una terminologia impropria sono la causa più frequente di denunce rivolte ai radiologi, denunce che hanno come conseguenza, forse non prevista dall'utenza, il rischio che il radiologo abbandoni la diagnostica senologica [31-33]. Restando in tema di problematiche medico-legali, è da sottolineare che il radiologo risponde sempre in prima persona dell'eventuale errore diagnostico [34], e se l'errore è reso più probabile dall'applicazione di una metodologia precodificata e vincolata da problematiche socio-economiche, è necessario che ci sia comunicazione chiara all'utenza e condivisione delle scelte. (*La corte di cassazione, sentenza 9279 del 2003, avverte i primari che non devono badare a spese per effettuare gli accertamenti diagnostici relativi ai casi clinici di più difficile soluzione. La Suprema Corte ha puntato l'indice contro le direttive che pongono limiti agli esami e agli accertamenti più approfonditi in caso di due concorrenti condizioni: dubbio diagnostico e gravità delle conseguenze che possono derivarne da mancato accertamento. Il medico che venga meno a questi obblighi non può non essere considerato in colpa.*)

Per gli stessi motivi la classificazione secondo il BI-RADS non va intesa come un lasciapassare: in presenza di una lesione classificata come BI-RADS 3, ad esempio, la decisione di non espletare manovre interventistiche non può essere giustificata solo dal fatto che il rischio di riscontrare un carcinoma in questo gruppo di lesioni è modesto per cui molte donne verrebbero operate per trovare solo pochi carcinomi o dalle raccomandazioni di contenere il tasso dei richiami al di sotto del 5%. Tale decisione deve basarsi anche, e forse soprattutto, sulla valutazione che i probabili eventi negativi derivanti da un esame successivo non sufficientemente giustificato o da una biopsia inutile sarebbero, per quel singolo utente, superiori ai vantaggi attesi; naturalmente tali valutazioni devono essere accuratamente spiegate verbalmente e per iscritto all'utente (allegato 1).

Indicazioni

La mammografia è la tecnica che permette, in modo sufficientemente ripetibile e con qualità controllabile, l'espl-

razione della mammella in tutta la sua completezza e che offre la maggiore sensibilità, in particolare per i tumori in fase iniziale del loro sviluppo. Per questo motivo la mammografia è l'unica tecnica che può essere utilizzata come tecnica di base in un programma di screening ed alla quale non si deve mai rinunciare nel sospetto di carcinoma, qualunque sia l'età della donna.

In presenza di reperto obiettivo all'esame clinico, eseguire la mammografia è sempre opportuno nelle donne di età superiore ai 35 anni: essa migliora l'accuratezza diagnostica del rilievo clinico, consente di definire meglio l'estensione di eventuali lesioni sospette, permette di scoprire lesioni contigue o controlaterali non palpabili.

Ecografia

L'esame richiede l'utilizzo di sonde ad elevata frequenza (maggiore o uguale a 10 MHz); lineari o anulari, comunque focalizzate sui piani superficiali. Il recente avvento di macchine con piattaforma digitale ha sensibilmente migliorato la definizione ed il dettaglio dell'immagine ecografica e ciò soprattutto grazie all'impiego di nuovi trasduttori a multi-frequenza ed a larga banda, alla possibilità di registrare le frequenze armoniche tessutali, all'impiego della scansione a grande campo e del compound-scan [35-37].

L'esame deve essere condotto con attenzione, esplorando entrambe le mammelle, in ogni quadrante, secondo diverse angolazioni ed esercitando pressioni di diversa intensità.

L'ecografia può oggi avvalersi di sostanze (ecoamplificatori) da iniettare per via endovenosa in grado di aumentare il segnale acustico. Queste sostanze generano, con appositi impulsi, frequenze armoniche che consentono di rilevare sia il macrocircolo sia il microcircolo e quindi permettono la valutazione più precisa dei fenomeni di vascolarizzazione, purché impiegate con le più recenti apparecchiature dotate di software dedicati. L'analisi più precisa del microcircolo e quindi il rilievo di un'impalcatura vascolare più omogenea e regolare nelle lesioni benigne contro un'evidente irregolarità morfologica e di distribuzione nel carcinoma, ove è possibile osservare anche la presenza di shunt artero-venosi, migliora l'accuratezza della diagnosi differenziale benigno-maligno [38, 39]. L'uso degli ecoamplificatori è comunque ancora in fase di validazione clinica; allo stato attuale la letteratura evidenzia che il ricorso a queste sostanze permette di aumentare la sensibilità ma comporta riduzione della specificità.

Semeiotica e refertazione

Gli elementi di diagnosi differenziale si basano sull'analisi della morfologia, struttura, vascolarizzazione e reazione perilesionale.

Più in dettaglio i modelli sono così riassumibili:

— nodulo con caratteri di sospetto: morfologia irregolare, contorni mal definiti, ecostruttura disomogenea, attenuazione acustica posteriore, iperecogenicità dell'adipe circostante, vascolarizzazione anarchica e ricca con più di un polo. Più raramente nelle forme circoscritte si osserva immagine rotonda, contorni regolari, struttura omogenea, assenza di reazione perilesionale;

— nodulo di tipo benigno: morfologia rotonda o ovalare, contorni netti, echi interni assenti (cisti) o deboli ed uniformi,

echi sottostanti rinforzati (cisti) o normali, ecostruttura circostante conservata, vascolarizzazione assente o periferica e scarsa con un solo polo.

L'operatore deve descrivere la sede delle lesioni rilevate, la natura solida/liquida/mista, le dimensioni, la profondità e l'eventuale coinvolgimento della cute e della fascia pettorale. La pignola descrizione delle eventuali numerose piccole formazioni cistiche rilevate e delle loro dimensioni, se prive di significato clinico, è inutile ed è solo causa di ansia. La descrizione della lesione nelle sue caratteristiche della fisica acustica (anecogena, iper-ipoecogena ecc.) è facoltativa, mentre è sempre obbligatoria la conclusione diagnostica, preferibilmente con indicazione della categoria diagnostica [vedi 26].

U1-negativo: reperto normale.

U2-benigno: lesione cistica o solida con caratteristiche di benignità (non variazioni nel tempo);

U3-dubbio: segni dubbi con prevalenza di benignità (può essere raccomandato controllo ecografico entro 6 mesi o prelievo cito-istologico);

U4-sospetto: segni di sospetto di neoplasia maligna (indicazione al prelievo cito-istologico o alla biopsia chirurgica);

U5- positivo: segni di neoplasia maligna.

Le conclusioni dell'esame ecografico sono obbligatorie poiché esse sono il frutto della valutazione diretta delle immagini sul monitor da parte dell'operatore e non possono essere desunte dalle riproduzioni fotografiche.

In presenza di rilievo clinico o mammografico deve essere indicato nel referto se c'è corrispondenza con la lesione identificata dalla ecografia.

Risultati

I dati riportati in letteratura sono molto discordanti poiché spesso il rilievo ecografico è influenzato dalla conoscenza del reperto mammografico (sede e dimensioni della lesione).

Impiegata in associazione alla mammografia, l'ecografia migliora l'accuratezza diagnostica incrementando sia la sensibilità (sino al 90%) sia la specificità (sino al 98%) [40-43].

L'impiego del color-power-Doppler fornisce informazioni aggiuntive, ma tuttora discusse.

Indicazioni

Nonostante l'evoluzione della tecnologia, i limiti intrinseci della metodica nella individuazione e caratterizzazione delle lesioni tumorali precliniche, soprattutto in presenza di abbondante componente adiposa, e la difficoltà di esplorare in modo sicuramente completo ed in tempo ragionevole la mammella in tutta la sua interezza, non consentono di utilizzare l'ecografia come unica tecnica per la diagnosi preclinica del carcinoma della mammella [44-46]. Se quindi l'obiettivo è la ricerca della eventuale presenza di un carcinoma non palpabile, non c'è alcuna giustificazione scientifica al ricorso all'ecografia quale unico test diagnostico, anche se ripetuto periodicamente, e nemmeno nelle donne giovani (se l'esame dovesse essere eseguito su richiesta insistente da parte dell'utente, è consigliabile che l'operatore faccia sottoscrivere un esaustivo consenso informato).

Allo stato attuale delle conoscenze, quindi, salvo casi particolari (giovane età, ipotesi diagnostica clinica di lesioni non oncologiche quali flogosi e traumi, ecc) è consigliabile che l'ecografia sia utilizzata solo in associazione alla mammografia.

Le indicazioni all'ecografia mammaria espresse dall'American College of Radiology nel 1995, ed aggiornate nel 1999 e 2001, possono essere così riassunte [47]:

- identificazione e caratterizzazione di lesioni (palpabili e non) ed approfondimento di reperti clinico-mammografici dubbi;

- guida per procedure interventistiche (reperimento preoperatorio, prelievo citologico ed istologico); una delle indicazioni più recenti è rappresentata dall'agoaspirazione ecoguidata di linfonodi ascellari sospetti all'ecografia al fine di omettere l'escissione del linfonodo sentinella in caso di positività;

- valutazione di impianti protesici;

- indagine di primo livello per la valutazione di lesioni in donne giovani (età inferiore a 30 anni circa), in allattamento ed in gravidanza.

Anche l'ACR ribadisce che «l'impiego degli US come metodica di screening è attualmente da ritenersi esclusivo campo di ricerca clinica».

Pneumocistografia

Consiste nell'assunzione di alcune radiografie dopo svuotamento di una cisti e insufflazione nella stessa di aria; permette di studiare le pareti cistiche e di evidenziare eventuali vegetazioni. Attualmente la pneumocistografia è da espletarsi solo per chiarire alcuni dubbi persistenti dopo ecografia.

Duttogalattografia

Consiste nella introduzione di mezzo di contrasto radiopaco idrosolubile nel dotto secernente e nella successiva assunzione di alcuni radiogrammi. Consente di evidenziare difetti di riempimento del dotto causate da vegetazioni intraduttali senza peraltro permettere sicura diagnosi differenziale tra lesioni benigne e lesioni maligne. L'esame è indicato nei casi di secrezione ematica, sieroematica o trasparente, specie se monolaterale e mono-orifizia, ed in presenza di citologia sospetta. Non è indicato in presenza di altri tipi di secrezione in quanto la probabilità di neoplasia altrimenti occulta in tali casi è irrilevante.

Tutte le altre metodologie proposte per lo studio dei dotti galattofori e delle loro pareti sono da ritenersi superate o ancora campo di ricerca clinica.

Risonanza Magnetica

La Risonanza Magnetica (RM) della mammella deve avvalersi di apparecchiature dotate di hardware e software adeguati. L'esame deve essere semplice, veloce e panoramico (studio simultaneo bilaterale), deve garantire immagini di buona qualità e deve consentire l'esecuzione di uno studio dinamico con possibile successiva elaborazione delle immagini (sottrazione, MIP, MPR, curve intensità di segnale-tempo IS/T).

L'esame deve essere sempre eseguito con iniezione en-

dovena di mezzo di contrasto paramagnetico nella dose di 0.1-0.2 millimoli/kg, meglio se con iniettore automatico. L'acquisizione delle stesse sezioni, di spessore uguale o inferiore a 3 mm, deve essere ripetuta almeno 6 volte, una prima dell'iniezione del mezzo di contrasto, le altre dopo, a seguire, così che il computer possa elaborare le curve di enhancement (IS/T).

L'accuratezza diagnostica dell'esame è subordinata alle caratteristiche tecniche e di acquisizione ma in modo determinante anche all'elaborazione delle immagini acquisite. L'elaborazione è pertanto da considerarsi come una delle fasi principali dell'esame [48, 49].

Poiché i processi riparativi comportano reazioni infiammatorie focali o diffuse, con iperafflusso ematico e conseguente effetto enhancement talvolta difficilmente differenziabile da quello delle lesioni maligne, la RM andrebbe eseguita ad almeno 6 mesi dall'intervento ed a 12 mesi dalla radioterapia. L'esame può comunque essere eseguito immediatamente dopo l'intervento, per alcuni giorni, ed è utile quando esiste il dubbio che la lesione non sia stata rimossa.

Le stimolazioni ormonali, fisiologiche o farmacologiche, condizionano in modo importante il quadro RM. Per questo motivo è preferibile eseguire l'esame nella seconda o terza settimana del ciclo mestruale, e, nelle donne in menopausa, dopo uno o due mesi di sospensione della eventuale terapia ormonale sostitutiva. Il non rispetto di questa metodologia aumenta il rischio di casi falsi positivi. Nei casi in cui la RM abbia evidenziato lesioni non visualizzate dalle indagini tradizionali, è spesso risolutivo rivalutare il caso con una seconda ecografia mirata (second-look) nella sede della presunta lesione. In presenza di dubbio diagnostico persistente non risolvibile con il second-look ecografico (o mammografico), prima di mettere in atto tecniche interventistiche è consigliabile che la RM venga ripetuta dopo uno o due mesi, nel periodo idoneo per le donne in età fertile [50].

È anche consigliabile che la RM preceda l'esecuzione di manovre di agoaspirazione o di agobiopsia poiché queste potrebbero alterare il comportamento del segnale pre-contrasto e il contrast enhancement; il timing metodologico è peraltro ancora oggetto di dibattito. Si crede peraltro ragionevole suggerire che il prelievo con ago sia espletato prima della RM in presenza di lesione monofocale R3-R4: se il prelievo risulterà negativo e la diagnosi conclusiva integrata di negatività verrà ritenuta sufficientemente accurata, il normale follow-up con i comuni test di 1° livello potrà ritenersi sufficiente. In presenza invece di lesioni R5, soprattutto nel sospetto di plurifocalità, è preferibile che la RM preceda il prelievo con ago.

Semeiotica e refertazione

L'identificazione di lesione si basa sulle immagini elaborate con sottrazione che consentono di visualizzare aree di maggiore vascolarizzazione (focalità di enhancement). Una volta identificate le possibili lesioni si procede alla caratterizzazione con valutazione morfologica delle immagini e si analizzano le caratteristiche funzionali con l'elaborazione di curve IS/T.

La presenza di enhancement, strettamente correlata alla dinamica del mezzo di contrasto nella lesione, è determinata dal volume e dalla permeabilità dei vasi, oltre che dall'ampiezza

dello spazio interstiziale. Poiché queste sono caratteristiche intrinseche al processo di angiogenesi delle lesioni maligne, la risonanza magnetica della mammella può essere considerata un sistema di rilevazione e di quantificazione dello stesso processo angiogenetico.

I parametri da considerare sono: morfologia, margini, caratteristiche dell'enhancement (omogeneo, disomogeneo, centripeto, centrifugo), intensità di segnale iniziale, andamento della curva intensità di segnale/tempo. I criteri di malignità, per quanto concerne l'aspetto morfologico, sono gli stessi delle tecniche tradizionali: lesioni irregolari, a margini sfumati o raggiati. L'aspetto funzionale delle lesioni maligne dipende dalle caratteristiche di enhancement: andamento centripeto, rapido ed intenso, ma di breve durata. Tipico delle lesioni maligne è un enhancement intenso alla prima misurazione dopo iniezione di mezzo di contrasto, con netto incremento dell'intensità di segnale rispetto a quello iniziale, quindi con curva IS/T ad inizio ripido, che decresce velocemente, con aspetto definito wash out, ovvero di lavaggio del mezzo di contrasto.

Le lesioni benigne hanno morfologia regolare, margini regolari ed enhancement omogeneo ad andamento solitamente lento e progressivo.

Nella caratterizzazione delle lesioni è sicuramente utile rifarsi alla formula di Fischer recentemente ripresa in un articolo con ottimi risultati di specificità [51]. Questa formula prevede un punteggio che tiene conto di morfologia e modalità di enhancement della lesione, consentendo, anche in questo caso, di formulare 5 categorie di diagnosi, da RM1, negativo, a RM5 positivo per malignità.

Il referto deve segnalare la presenza di focalità di enhancement, la sede, le dimensioni, l'ipotesi di natura ed i rapporti con i tessuti circostanti. Poiché spesso la RM viene eseguita per risolvere un dubbio diagnostico evidenziato da esami tradizionali, occorre fare riferimento a questi esami ed esprimere una conclusione diagnostica integrata o suggerire, indicandoli, eventuali ulteriori accertamenti.

Risultati

La RM della mammella è caratterizzata da elevata sensibilità, che per il carcinoma infiltrante si attesta tra il 95 ed il 100%, per il carcinoma duttale in situ è circa dello 80%. Il valore predittivo negativo per il carcinoma infiltrante è vicino al 100%. Su questi valori esiste completo accordo tra i vari autori. Non esiste lo stesso accordo per quanto concerne la specificità che, tuttavia, allo stato dell'arte, è circa dell'80%.

È necessario sottolineare che la RM non è proponibile come primo esame di diagnostica senologica e che devono essere rispettate le indicazioni d'esame per evitare un eccesso di casi dubbi o falsi positivi, ad eccezione del caso di donne giovani a rischio genetico.

Indicazioni

Allo stato attuale delle conoscenze, la RM mammaria è da considerarsi tecnica da impiegare solo ad integrazione della mammografia e dell'ecografia. Le indicazioni principali sono:

— Sorveglianza di donne a rischio genetico o elevato rischio familiare per carcinoma mammario: l'associazione della RM agli esami tradizionali permette di identificare un

discreto numero di tumori non altrimenti riconoscibili (tale contributo è particolarmente elevato nelle mammelle radiologicamente dense) [52-54].

— Ricerca di carcinoma primitivo sconosciuto quando gli esami tradizionali siano negativi e l'esame istologico delle metastasi indichi la mammella come sede di lesione [55].

— Bilancio preoperatorio, ovvero stadiazione locale in caso di carcinoma mammario diagnosticato con tecniche tradizionali. La RM è la tecnica più accurata nel definire correttamente i rapporti con i tessuti circostanti, le dimensioni ed il numero delle lesioni, consentendo di identificare multifocalità/multicentricità ed anche lesioni controlaterali. La RM, in sintesi, è in grado di modificare l'approccio terapeutico in circa il 15% dei casi [56-58].

— Monitoraggio delle lesioni mammarie trattate con chemioterapia neoadiuvante prechirurgica (definizione più precisa delle dimensioni della lesione residua e sua differenziazione dalle componenti necrotica e fibrotica) [59, 60].

— Follow-up della mammella sottoposta a chirurgia conservativa e/o a radioterapia, qualora gli esami tradizionali pongano dubbi nella diagnosi differenziale tra recidiva e cicatrice [61, 62].

— Valutazione di donne con protesi. La RM è la tecnica più efficace per studiare lo stato delle protesi (integrità, capsula fibrosa, dislocazione, migrazione di silicone); in letteratura sono riportati valori di sensibilità e di specificità pari al 75% nel riconoscimento di rottura protesica. La RM permette inoltre di valutare le strutture parenchimo-stromali ed in particolare quelle regioni «nascoste» dalla protesi e quindi mal esplorabili con mammografia e con ecografia [63-65].

— Valutazione di mammelle di difficile interpretazione alle tecniche tradizionali ed in caso di discrepanza tra esse.

— Guida per prelievi cito/istologici di lesioni evidenziate solo con RM: avendo disponibilità dei nuovi apparati stereotassici associati all'uso di bobine di superficie e di aghi amagnetici è possibile l'esecuzione di biopsie cito-istologiche e di centrature preoperatorie [66-68].

Controindicazioni all'esame sono i fatti flogistici, non differenziabili dalle alterazioni a carattere maligno, e tutte le controindicazioni alla RM (pace maker, placche metalliche, ecc.).

Allo stato attuale delle conoscenze il problema più dibattuto in merito alle indicazioni alla RM è quello relativo al suo impiego in caso di carcinoma mammario diagnosticato con tecniche tradizionali e candidato alla terapia conservativa. I risultati della letteratura sembrano suggerire che la RM possa essere proposta come esame di routine prima di qualsiasi intervento conservativo ma è forse prematuro sia per la difficoltà di poter offrire il test a tutte le donne affette da carcinoma sia e soprattutto perché non si ha ancora chiara evidenza scientifica di vantaggi in termini di sopravvivenza. In attesa di tale evidenza, si consiglia l'attenta valutazione caso per caso e la scelta consapevole della donna, informata che, in caso di identificazione di eventuali ulteriori foci, si dovrà procedere a mastectomia anche se quadrantectomia e radioterapia potrebbero offrire gli stessi risultati in termini di prognosi.

Scintigrafia mammaria

La scintigrafia mammaria (SM) si basa sull'accumulo di radionuclidi nel carcinoma in rapporto alla aumentata per-

fusione del tessuto ed alla presenza citoplasmatica dei mitocondri, sede di fissazione dei radiofarmaci.

Viene effettuata dopo la somministrazione endovena di ^{99m}Tc -Sestamibi; questo radiofarmaco si concentra elettivamente nelle cellule a maggior attività metabolica e quindi anche in quelle neoplastiche (il rapporto di concentrazione del Sestamibi tra cellule neoplastiche e sangue raggiunge il valore di circa 9:1). È preferibile iniettare il radionuclide nel braccio controlaterale alla mammella con lesione da studiare; la somministrazione del radiofarmaco deve essere seguita da un bolo di soluzione salina (10-30 cc).

La dosimetria dipende dall'attività iniettata: mediamente 550 Mbq (5 mCi) per un adulto con una dose totale di esposizione al corpo comunque inferiore a 5 mSv. La dosimetria media è 0.039 mGy/MBq (0.14 rad) nella colecisti (organo critico); l'effective dose è di 0.0085 mSv/MBq (0.52 rem/mCi) per l'intero corpo.

Alcuni minuti (5-10) dopo la somministrazione del radiofarmaco vengono acquisite routinariamente 2 proiezioni laterali delle mammelle con la paziente in decubito prono; tenendo le braccia iperestese è possibile studiare anche i cavi ascellari. Successivamente viene acquisita una proiezione anteriore del torace con la paziente in decubito supino o in stazione eretta.

Come per tutte le indagini funzionali, i fenomeni infiammatori sono causa di falsi positivi. La SM deve essere effettuata non prima di 10-15 giorni dopo un'agoaspirato, di 4-6 settimane dopo una core biopsy o una biopsia escissionale.

Semeiotica e refertazione

L'analisi qualitativa e la lettura della SM va effettuata sul monitor del computer in modo da ottimizzare il contrasto delle immagini. Può essere opportuno impiegare scale di grigio di tipo logaritmico così da poter valutare meglio eventuali lesioni piccole e con bassi conteggi.

Esistono quadri tipici di captazione del ^{99m}Tc - Sestamibi nelle mammelle:

— captazione bassissima ed omogenea nelle 2 mammelle, tipica in mammelle normali con una significativa componente adiposa;

— captazione focale o plurifocale più intensa del fondo di almeno 1.5 volte, associata in genere a presenza di tessuto neoplastico maligno;

— captazione estremamente eterogenea o diffusa, in una sola delle due mammelle, associata nella maggioranza dei casi a tessuto neoplastico maligno;

— captazione bilaterale diffusa, non intensa e pressoché omogenea, frequente nei primi giorni del ciclo mestruale.

Il referto deve sempre contenere, dopo una breve ma precisa descrizione del protocollo di acquisizione eseguito, la descrizione del quadro di captazione osservato; la conclusione deve tener conto del quesito diagnostico e deve essere correlata con i risultati degli altri esami diagnostici.

Risultati

La sensibilità è molto influenzata dalle dimensioni della lesione. La letteratura riporta valori del 83-96% per le lesioni

palpabili e del 55-72% nelle lesioni non palpabili [69]. La specificità è del 90% circa.

Indicazioni

Tenuto conto dei limiti di risoluzione spaziale che la caratterizzavano, la SM può essere utilizzata come indagine integrativa dopo mammografia e/o ecografia nei seguenti casi:

1) lesioni mammarie di diametro ≥ 10 mm, in cui la mammografia e l'ecografia non siano risultate diagnostiche o di non univoca interpretazione;

2) possibile multicentricità di lesioni maligne già diagnosticate;

3) valutazione dell'efficacia della chemioterapia neoadiuvante;

4) sospetta recidiva in pazienti portatrici di protesi;

5) ricerca di carcinoma mammario occulto a presentazione ascellare.

Nell'ambito della Medicina Nucleare buoni risultati ci si aspetta dalla PET (tomografia ad emissione di positroni) o meglio dalla TC-PET, eseguita a completamento dell'indagine planare dopo attenta valutazione caso per caso. La PET evidenzia elettivamente le cellule neoplastiche; è tecnica molto sensibile ma è gravata da bassa risoluzione spaziale e non visualizza lesioni di diametro inferiore a 5-8 mm [70]. La PET non evidenzia lesioni tumorali con poche cellule neoplastiche vitali e le forme ben differenziate. Allo stato attuale delle conoscenze le indicazioni alla PET possono essere così sintetizzate:

— ricerca di lesione primitiva in presenza di marker aumentati o per scoperta di linfonodi metastatici (la sensibilità è molto elevata per lesioni di diametro superiore a 5 mm);

— stadiazione di lesione nota;

— diagnosi differenziale tra tumore e cicatrice;

— valutazione della aggressività del tumore (c'è correlazione con il grading istologico);

— valutazione predittiva della risposta alla terapia

Uno dei ruoli elettivi della PET è la ricerca di metastasi, sia nei tessuti molli che nelle ossa.

Esame citologico

La raccolta del materiale per l'invio al patologo può essere eseguita direttamente dal radiologo.

— Secrezioni dal capezzolo: nei casi in cui la secrezione sia l'unico segno clinico e sia ematica, sieroematica o trasparente, specie se monolaterale e monoduttale. La prevalenza di cancro in presenza di ogni altro tipo di secrezione e in assenza di altri reperti clinici è irrilevante e quindi il rilievo di secrezione richiede solo la comunicazione all'utente per evitare ansia.

— Contenuto di cisti: l'esame citologico dopo agocentesi è indicato in presenza di liquido ematico o sieroematico o in presenza di proliferazioni endoluminali evidenziate con l'ecografia. La possibilità di presenza di tumore al di fuori di questi casi è irrilevante per cui l'esame citologico non è indicato; in effetti, il non riconoscimento di un eventuale tumore intracistico non pone problemi: la cisti torna in tensione dopo

pochi giorni e quindi l'eventuale ritardo diagnostico sarebbe influente ai fini della prognosi.

— Materiale da apposizione/abrasione di lesioni erosive del capezzolo: l'esame è indicato ogni qual volta si ponga il sospetto di Paget, anche in assenza di rilievi alla mammografia.

Prelievo con ago

Prelievo con ago sottile per esame citologico

Il prelievo con ago sottile o FNAC (fine needle aspiration cytology) può essere eseguito con ago solo, ago montato su siringa, siringa con apposita impugnatura e ago collegato con sottile raccordo di plastica ad un sistema di aspirazione (manuale, meccanico, telecomandato).

La fissazione è a secco o in metanolo per la colorazione MGG, in etanolo 95% o con apposito spray per colorazione Papanicolaou. Per l'inclusione i fissativi consigliati sono la formalina o il liquido di Bouin-Hollande e la colorazione standard è l'ematossilina eosina.

È possibile, ma non da tutti condiviso, il ricorso a colorazioni rapide al fine di ottenere sia maggiori informazioni in tempo reale sull'adeguatezza del prelievo sia indicazioni di tipo prognostico.

Il vetrino deve recare i dati essenziali per l'identificazione della paziente, apposti prima del prelievo.

Le complicanze sono irrilevanti (infezione, emorragia) e in ogni caso estremamente rare (pneumotorace) se la metodologia è adeguata.

L'inseminamento di cellule neoplastiche lungo il tramite del prelievo è teorico e non è descritto in letteratura per il carcinoma mammario.

Il rischio di inseminamento a distanza è teorico e non è dimostrato da studi clinici controllati.

Refertazione. — La relazione descrittiva da parte del patologo è facoltativa; la conclusione diagnostica è invece obbligatoria e deve essere codificata in 5 classi:

C1-reperto inadeguato per un giudizio diagnostico. Nel caso di FNAC, la presenza di solo materiale adiposo non può essere considerata in ogni caso come prelievo «inadeguato» poiché in alcuni casi (prelievo su focolo di microcalcificazioni probabilmente benigne in mammella adiposa) può essere il reperto atteso;

C2-reperto negativo per cellule tumorali;

C3-reperto dubbio, lesione probabilmente benigna, ma presenza di atipie;

C4-reperto sospetto, con indicazione perentoria alla biopsia chirurgica;

C5-reperto positivo per cellule tumorali (tappeto di cellule tumorali inequivocabilmente maligne, già riconoscibile a piccolo ingrandimento) con predittività positiva pressoché assoluta (> 99%).

L'uso dell'aggettivo maligno associato ai reperti C4 o C5 sarebbe da eliminare poiché può suggerire alla donna il convincimento scorretto di non curabilità della propria lesione e qualsiasi altra ipotesi prognostica potrebbe non essere accettata.

Il radiologo che ha posto l'indicazione al prelievo (anche se questo è stato eseguito in altra sede) deve richiedere ed ot-

tenere il referto del patologo in modo da integrare lo stesso con la propria ipotesi diagnostica ed emettere una «ipotesi diagnostica integrata conclusiva».

Risultati. — La sensibilità per cancro (sospetti + positivi, inadeguati esclusi) è di 85-90%. La predittività di un referto positivo è superiore al 99%. Il tasso di inadeguati varia dal 9 al 36% [71]; in presenza di cancro peraltro è inferiore al 10%. In presenza di un referto positivo, verificata l'elevata predittività dei reperti istologici dell'equipe, la ricerca di conferma istologica intraoperatoria può essere omessa. In presenza di un referto sospetto (la predittività oscilla in letteratura tra il 40 e l'80%), la biopsia chirurgica è perentoria, a prescindere dall'evidenza clinica. In presenza di un referto negativo, stante la possibile falsa negatività, non è possibile negare l'opportunità di una biopsia indicata da altro test diagnostico [72-74]. Tassi di sensibilità, specificità e predittività non compatibili con quanto su esposto impongono una revisione critica della sequenza prelievo/trattamento/lettura ed eventualmente un confronto con un centro di provata esperienza.

Prelievo con ago per esame istologico

Il prelievo di frustoli di tessuto per via percutanea, biopsia percutanea o Core biopsy (CB), avviene con aghi di grosso calibro e quindi richiede accorgimenti metodologici particolari (consenso informato; anamnesi accurata per patologie dell'emocoagulazione o allergie all'anestetico; anestesia locale ed eventuale sedazione generale; incisione cutanea; successiva compressione manuale per 10-15 minuti; radiografia dei campioni). In realtà non tutti gli accorgimenti ricordati sono da mettersi sempre in atto, ma è indubbio che la metodica è più indaginosa della FNAC. Il tempo medio della procedura varia tra i 15 ed i 60 minuti; il referto istologico può essere ottenuto solo dopo qualche giorno.

Oggi sono disponibili diverse metodologie di CB: prelievi multipli con aghi a ghigliottina di calibro compreso tra 14 e 20 G e pistola automatica o semiautomatica, prelievo-exeresi (ABBI) con «ago» di calibro fino a 2 cm, prelievo con aspirazione (Mammotome, Vacuflash).

Il prelievo per via percutanea di un frammento di tessuto mediante ago permette l'analisi di tipo istologico della lesione, la conoscenza della sua eventuale invasività e di alcuni parametri relativi alla sua aggressività; è gravato da un basso numero di inadeguati. I risultati attesi sono influenzati dal tipo di lesione (nodo o calcificazioni), dal calibro dell'ago e dal numero dei frustoli prelevati; in ogni caso è sempre da tener presente, ai fini della corretta pianificazione chirurgica e terapeutica, che nel 10-30% dei casi con diagnosi microistologica di carcinoma in situ la successiva exeresi chirurgica rivela la presenza di carcinoma invasivo [75].

Indicazioni al prelievo con ago e scelta della metodica

Lesioni palpabili. — Anche se il prelievo con ago permette di risolvere quasi sempre il problema diagnostico della lesione palpabile, è preferibile, salvo casi particolari, ricorrere al prelievo non come completamento del solo esame clinico ma dopo valutazione del quadro mammografico (o almeno ecografico) in modo che esso sia eseguito solo se necessario.

Lesioni non palpabili. — Il prelievo con ago deve essere eseguito sotto guida ecografica o radiostereotassica; in alcuni centri è anche possibile eseguire il prelievo sotto guida RM. In tutti i casi in cui la lesione, anche se evidenziata alla mammografia, risulti riconoscibile con ecografia mirata e vi sia certezza che l'immagine ecografica corrisponda a quella mammografica, è preferibile il prelievo ecoguidato perchè più semplice, più rapido, più gradito dalla paziente e meno costoso; la guida ecografica è inoltre l'unica che consente la verifica immediata e continua della posizione dell'ago rispetto al bersaglio ed alle strutture adiacenti.

Il riscontro sempre più frequente di lesioni non palpabili e le piccole dimensioni delle stesse impongono che l'iter diagnostico sia applicato in modo rigoroso, che l'indicazione al prelievo sia giustificata, che la scelta metodologica (FNAC *versus* CB) sia razionale [76-79].

In presenza di una lesione di natura dubbia, il radiologo deve innanzitutto utilizzare indagini di secondo livello o di terzo livello (radiografie mirate, ingrandimento mammografico, eventuale studio ecografico con mezzo di contrasto, eventuali elaborazioni digitali, RM, ecc.) per cercare di caratterizzare la lesione.

Le seguenti considerazioni possono giustificare il prelievo ed aiutare nella scelta della metodica:

1) il ricorso al prelievo con ago deve ritenersi necessario se il reperto atteso può modificare l'iter diagnostico o l'iter terapeutico (controllo o exeresi, intervallo tra i controlli). Può essere comunque indicato, anche in presenza di quadri mammografici chiaramente sospetti o positivi, per ottenere una diagnosi preoperatoria definitiva ed informare meglio la paziente sul tipo di intervento chirurgico che verrà effettuato o per evitare l'intervento in due tempi (biopsia diagnostica e successivo intervento radicale);

2) la scelta tra le diverse metodiche deve basarsi sia sulle evidenze scientifiche disponibili (valutazione dei contributi offerti dalle stesse ai fini della diagnosi, della conoscenza dei fattori prognostici, della conoscenza della invasività del carcinoma) sia sulla esperienza personale.

Conviene comunque sempre tener presente che, dovendo e potendo scegliere, sarà sempre preferibile ricorrere alla metodica meno invasiva nei casi in cui i risultati siano sovrapponibili e nei casi in cui le informazioni particolari ottenibili con la tecnica più invasiva (es. diagnosi di invasività, di isotipo, di aggressività della lesione) non siano indispensabili o potranno comunque essere ottenute nel proseguo dell'iter terapeutico senza pregiudicare lo stesso.

In sintesi, possono essere proposte le seguenti linee guida: posta l'indicazione al prelievo con ago, la metodica da usare in prima istanza per ottenere ulteriori informazioni diagnostiche dovrebbe essere nella maggior parte dei casi la FNAC (meno invasiva, meno costosa) riservando la CB ai casi rimasti senza risposta diagnostica (C1-C3, discrepanza tra radiologo e patologo) e ai casi nei quali siano necessarie informazioni che la citologia non può dare (invasività, aggressività). Poiché il prelievo con ago sottile su focolai di microcalcificazioni è la causa più frequente di preparati inadeguati, in molte sedi, in questi casi, la biopsia percutanea è espletata come metodica di prima scelta.

Va ribadito comunque che la scelta della metodica spetta agli operatori (radiologo, patologo, chirurgo) che potranno

preferire la FNAC o la CB in rapporto alla propria esperienza; in alcuni casi, inoltre, la scelta deve essere discussa e concordata, caso per caso, in ambulatorio pluridisciplinare.

Fatta questa premessa, è possibile suggerire alcune scelte, tenendo presente che il primo parametro da utilizzare è sempre il VPP dell'ipotesi diagnostica.

Lesioni ritenute probabilmente benigne (R3). — Le lesioni con VPP molto basso (inferiore al 2-5% circa), e quindi quasi sicuramente benigne, non richiedono necessariamente il prelievo con ago per avere la conferma di benignità perché la possibilità che sfugga un carcinoma è veramente modesta (in alcuni casi può essere proponibile il controllo dopo 6-12 mesi). Può essere comunque consigliabile sottoporre a prelievo quelle lesioni che, pur essendo non palpabili, superano il diametro di 1 cm e per le quali il ritardo diagnostico potrebbe comportare peggioramento della prognosi. In questi casi la FNAC, se negativa o benigna, può ritenersi sufficiente ed il recupero in tempo utile alla cura di eventuali tumori non diagnosticati sarà affidato al controllo periodico.

Considerazione particolare meritano le distorsioni strutturali e le microcalcificazioni non molto sospette distribuite su vasta area. Molte di queste alterazioni sono benigne ma la certezza diagnostica di benignità può derivare solo dall'esame istologico di tutta la lesione. Il prelievo con ago quindi è dirimente solo se positivo.

La resezione chirurgica *tout-court* peraltro non sempre è la soluzione preferibile, anche per motivi estetici. Nei casi in cui viene concordato con l'utente il follow-up clinico-strumentale, come può accadere in presenza di lesioni molto estese, soprattutto se presenti nel quadrante superomediale ed in donne di giovane età, il conforto all'ipotesi di benignità va cercato con altre indagini diagnostiche non invasive quali la risonanza magnetica e la mammoscintigrafia, sebbene occorra tener presente che queste due metodiche sono gravate da una discreta percentuale di falsi negativi in presenza di carcinoma *in situ*. L'eventuale successivo prelievo con ago va eseguito in più sedi. Volendo ricorrere a prelievi microbiopsici multipli, è consigliabile evitare un eccessivo numero di prelievi in modo da cercare di non provocare modificazioni cicatriziali di difficile valutazione nei successivi controlli. In presenza di lesioni di questo tipo la scelta metodologica va fatta caso per caso in modo multidisciplinare.

Lesioni sospette (R4). — Nel caso di lesioni con VPP compreso tra 5 e 70% il ricorso al prelievo con ago sotto guida ecografica o stereotassica o RM appare «sempre giustificato e raccomandato». Obiettivi del prelievo sono: ottenere subito certezza di benignità senza ricorrere alla più costosa biopsia chirurgica, scoprire l'eventuale presenza di lesione maligna evitando follow-up lunghi e perciò pericolosi ai fini della prognosi.

Lesioni molto sospette-positive (R5). — In questi casi, poiché l'indicazione all'exeresi chirurgica è imperativa e quindi l'eventuale negatività del prelievo non modifica tale indicazione, il prelievo con ago potrebbe sembrare superfluo. Bisogna comunque tenere presente che sia la semplice certezza di malignità, ottenibile con FNAC, sia la conoscenza

preoperatoria di lesione invasiva e la sua caratterizzazione, ottenibile con la CB, pur con i limiti prima ricordati, offrono parametri importanti ed utili in rapporto alla pianificazione dell'intervento chirurgico. A tal proposito l'ACR ha introdotto la categoria 6, categoria riservata alle lesioni identificate con l'imaging e con malignità confermata da prelievo con ago prima della terapia definitiva.

Il prelievo con ago a fini diagnostici va comunque sempre eseguito nei casi in cui:

— l'utente dichiara di preferire la mastectomia nonostante sia possibile il trattamento conservativo;

— l'utente deve essere sottoposta a terapie non chirurgiche (donne anziane candidate alla terapia ormonale, chemioterapia neoadiuvante preoperatoria, ecc);

— la lesione è pluricentrica (noduli multipli o calcificazioni a più focolai o a colata); in questi casi sono necessari prelievi multipli.

Considerazioni conclusive sui prelievi con ago. — Il ricorso al prelievo con ago permette di ottenere informazioni utili e talora indispensabili.

Nella maggior parte dei casi i risultati migliori si ottengono se il prelievo viene eseguito al momento giusto e nel punto giusto e quindi dopo la mammografia e/o l'ecografia; naturalmente il prelievo deve essere guidato da queste tecniche se la lesione non è palpabile.

La giustificazione al prelievo con ago deve essere rigorosa e, quando necessario, concordata con tutti gli operatori dell'équipe (radiologo, patologo, chirurgo, oncologo); il prelievo deve essere eseguito solo nei casi in cui il reperto atteso viene ritenuto veramente utile (evitare l'exeresi di lesioni benigne, pianificare la terapia in caso di carcinoma).

Di estrema importanza appare la collaborazione tra radiologo e patologo. Il radiologo non deve limitarsi ad evidenziare un'area focale di patologia ma deve esprimere la propria ipotesi diagnostica. La collaborazione tra radiologo e patologo esperto in citologia deve quindi essere «cercata» e l'esperienza di ambedue i professionisti deve affinarsi in modo che la CB non sia un ripiego ad una FNAC mal eseguita o non disponibile. La diagnosi finale deve essere «integrata» e cioè deve scaturire da un procedimento che tiene conto dei valori predittivi positivo e negativo dei segni di tutti i test utilizzati: radiologici, ecografici, citologici e/o istologici.

La FNAC, in mani esperte, offre sensibilità diagnostica quasi sovrapponibile a quella ottenibile con la CB e quindi nella maggior parte dei casi la FNAC può essere la tecnica di prima scelta ai fini diagnostici. La CB offre, come vantaggio non altrimenti ottenibile, la possibilità di valutazione istologica della lesione e la conoscenza di invasività; tale parametro è di rilevante importanza in rapporto alla diffusione della tecnica del linfonodo sentinella.

Non è corretto peraltro imporre protocolli e nei casi in cui gli operatori desiderino ottenere in via preliminare quelle informazioni aggiuntive che solo un preparato di tipo istologico può dare, c'è indicazione alla CB. Poiché peraltro la biopsia percutanea comporta maggior costo e maggior disagio per la paziente rispetto alla FNAC, il ricorso alla stessa richiede attenta valutazione: deve avvenire in casi selezionati, secondo precisi accordi presi tra tutti gli operatori (radiologo, patologo, chirurgo, ecc.), in modo da evitare che gli

svantaggi, biologici e/o economici, possano diventare superiori ai vantaggi.

Percorsi diagnostici suggeriti in caso di autopsentazione

Donna asintomatica

Età inferiore a 40 anni

Nessuna raccomandazione al controllo preventivo salvo che si tratti di donna ad alto rischio inserita in uno specifico programma di sorveglianza diagnostica.

Su richiesta dell'utente, il primo test consigliato è comunque l'esame clinico. In presenza di segni obiettivi che meritino un ulteriore accertamento diagnostico si potrà ricorrere all'esame ecografico e, se persiste dubbio diagnostico, anche alla mammografia ed al prelievo con ago.

Il controllo ecografico di routine, in assenza di segni obiettivi, non trova giustificazione.

Età superiore a 40 anni

Mammografia (possibilmente integrata da esame clinico e da ecografia). La periodicità raccomandata è compresa fra 12 e 18-24 mesi; l'intervallo annuale, associato preferibilmente alla visita senologica e all'ecografia, trova giustificazione nelle donne con mammelle radiologicamente dense sia per la maggiore difficoltà di evidenziare l'eventuale presenza di un tumore sia perché la densità radiologica sembra associata ad un maggior rischio di sviluppare un tumore [80-83].

Per le donne in terapia sostitutiva, in letteratura è segnalato un rischio di incidenza di tumore alla mammella significativamente aumentato (del 20% circa) per le donne che effettuano la terapia da almeno 5 anni, e, in alcuni studi, è ipotizzata una minore sensibilità dell'esame mammografico a causa di un aumento della radiodensità delle strutture parenchimo-stromali. È inoltre ipotizzata anche una minore durata della fase preclinica diagnosticabile, come per le donne in premenopausa, a causa della stimolazione estrogenica. Questi elementi potrebbero giustificare l'opportunità di aumentare la frequenza dei controlli (ad esempio intervalli annuali), anche se al momento non sono disponibili evidenze conclusive.

Per quanto riguarda la sorveglianza clinico-strumentale del gruppo di donne a rischio genetico per carcinoma mammario, non vi sono ancora raccomandazioni fondate su sicure evidenze scientifiche; si consiglia quindi che queste donne vengano seguite nelle sedi ove sono operanti gruppi di lavoro dedicati al problema. In rapporto ai limiti della mammografia, soprattutto nelle donne più giovani, si sta valutando l'opportunità che la risonanza magnetica sia associata di routine all'ecografia ed alla mammografia. L'indirizzo attuale più seguito è quello di consigliare che l'inizio dei controlli avvenga a 30 anni o qualche anno prima rispetto all'età del familiare più giovane risultato affetto. Sono in corso di valutazione anche percorsi diagnostici ed intervalli diversificati in rapporto all'entità del rischio (carcinoma mammario ereditario o solo familiare). In questi casi, le raccomandazioni ai controlli periodici sono estendibili anche ai maschi di età superiore a 50 anni.

Donna sintomatica

Età inferiore a 35 anni

In rapporto alla bassa incidenza del carcinoma mammario e quindi al modesto rischio di queste donne di esserne affette, l'esame clinico eseguito dal medico di medicina generale può essere sufficiente a chiarire il dubbio ed a rimuovere ingiustificate ansie.

In presenza di rilievo clinico con chiari segni di benignità, anche se di piccole dimensioni, si consiglia controllo clinico dopo 6-12 mesi ed autoesame periodico.

In presenza di rilievo clinico con alcuni segni di dubbio diagnostico, l'ecografia e l'eventuale agoaspirazione sono da ritenersi sufficienti. La persistenza del dubbio comporta il completamento dell'iter diagnostico con mammografia e con eventuali altri test.

In presenza di rilievo clinico con segni di sospetto è consigliabile l'assunzione preliminare integrativa di routine di almeno un radiogramma in proiezione obliqua.

Età superiore a 35 anni

Mammografia in associazione con la visita senologica e con l'ecografia: ciò consente la diagnosi corretta della maggior parte della patologia in atto e pone al riparo dalla non diagnosi di carcinomi radiologicamente non rilevabili.

In caso di persistenza di immagini di difficili interpretazione o che presentino elementi di sospetto è necessario eseguire prelievo con ago (citologia o biopsia percutanea); caso per caso sarà necessario decidere se il prelievo con ago deve essere o meno preceduto o seguito dalla RM o dalla mammoscintigrafia.

Modelli operativi (organizzazione dell'attività diagnostica)

L'organizzazione dell'attività di diagnostica senologica deve rispondere a tre obiettivi:

A) diagnosticare in fase iniziale la maggior parte dei tumori di piccole dimensioni in modo da garantire riduzione di mortalità e migliore qualità di vita;

B) diagnosticare in modo corretto la patologia benigna in modo da evitare ansia ed interventi bioptici inutili;

C) dare tranquillità alle donne sane.

Dal punto di vista metodologico sono percorribili due vie (decisioni del Consiglio dell'Unione Europea, 1994, Linee Guida della Commissione Oncologica Nazionale, 1996):

— attivazione di Unità Funzionali di Senologia Diagnostica;

— attivazione di programmi di screening mammografico.

Unità funzionali di senologia diagnostica UFSD

Solo la centralizzazione dell'attività diagnostica in un'unica sede, espletata sia su donne che si presentano spontaneamente, sintomatiche o no, sia su donne selezionate dallo screening, consente di mettere in atto percorsi personalizzati e ottimizzati in modo da ottenere la diagnosi definitiva nella stessa sede, con minore disagio per le donne ed a costi contenuti [84].

L'attività diagnostica deve essere espletata dal radiologo, pur in collaborazione con altri specialisti (chirurgo, gineco-

logo, oncologo), ma evitando la sovrapposizione di figure professionali. L'integrazione con altre discipline infatti è particolarmente vantaggiosa nei casi di riscontro di patologia ma è da ritenersi non necessaria se le donne sono sane. La collaborazione pianificata del patologo è invece assolutamente necessaria; molto utile è da ritenersi anche il contributo del medico curante che ha la responsabilità della gestione della salute delle proprie assistite (visita clinica preliminare, informazione e formazione, coordinamento dell'invio all'Unità diagnostica, invio di informazioni di ritorno, ecc.); i medici di medicina generale sono di fatto una valida e capillare rete già fisiologicamente interposta tra popolazione e strutture diagnostiche e terapeutiche e quindi devono essere il cardine attorno al quale far ruotare un programma di prevenzione secondaria.

La proliferazione dei cosiddetti "ambulatori di senologia" con finalità diagnostico-preventive nei quali si esegue solo la visita senologica o, talora, anche l'ecografia e l'agoaspirazione, è da ritenersi non razionale e a volte dannosa. Le attuali attese sopportate per sottoporsi a mammografia non possono essere risolte con surrogati ormai fuori dal tempo che inducono falsa tranquillità e rinviando la soluzione del problema diagnostico. L'istituzione di Breast Unit finalizzate all'atto terapeutico è sicuramente un obiettivo da raggiungere poiché è indubbio che la terapia espletata in centri qualificati è garanzia di buoni risultati; è peraltro ugualmente importante e forse prioritario risolvere, in modo concreto ed efficiente, il problema di base che è quello diagnostico.

L'Unità Diagnostica deve essere strutturata in modo da rispondere alle diverse esigenze delle donne afferenti; è necessario ottimizzare i percorsi diagnostici in modo da poter offrire il massimo evitando costi inutili, senza dimenticare la necessità di umanizzare l'attività diagnostica ed i risvolti psicologici che questa implica.

Le donne che si rivolgono spontaneamente all'unità diagnostica possono essere riunite in 2 gruppi: donne che richiedono per la prima volta accertamenti diagnostici, di qualsiasi età, sintomatiche o meno; donne presunte sane che si sottopongono a controlli periodici di routine.

Donne che richiedono per la prima volta accertamenti diagnostici, di qualsiasi età, sintomatiche o meno

Dovranno seguire un percorso che prevede la visita senologica preliminare e solo successivamente, se necessario, tutti gli altri accertamenti utili ad ottenere la diagnosi definitiva.

Naturalmente la successione dei test da eseguire sarà scelta in rapporto al tipo di patologia presunta ed all'età dell'utente, come prima ricordato. Nella maggior parte dei casi la visita senologica e la mammografia, o la visita senologica e l'ecografia per le donne di età inferiore ai 35 anni, saranno sufficienti a chiudere l'iter diagnostico. Nelle donne che, in rapporto all'età, dovranno comunque essere sottoposte a mammografia, questa può precedere la visita senologica.

È consigliabile predisporre stanze comunicanti in modo che i diversi esami possano essere eseguiti in successione evitando all'utente sia il disagio derivante dal doversi spogliare e rivestire più volte sia, soprattutto, l'ansia derivante dalle attese tra i vari test.

Il referto verrà possibilmente consegnato al termine degli accertamenti, salvo nei casi in cui sarà necessario eseguire un prelievo con ago.

Al termine degli esami all'utente potrà essere consegnato non solo il referto ma anche la documentazione. La consegna dei radiogrammi da parte del radiologo con spiegazione sulla necessità di non perderli e di riportarli garantirà la non dimenticanza degli stessi nella maggior parte dei casi.

La data del successivo controllo ed il percorso da seguire verranno suggeriti e concordati al momento della consegna del referto ed è opportuno che vengano trascritti nel referto.

In pratica la centralizzazione dell'attività diagnostica consentirà di realizzare il cosiddetto «ciclo diagnostico completo» mediante l'integrazione contemporanea ed in modo razionale dell'esame clinico e delle diverse tecniche strumentali al fine di ottenere la diagnosi definitiva nella stessa sede. Ciò affranca l'utente sintomatica dal penoso calvario di esami parcellari eseguiti in sedi diverse ed in tempi diversi e comporta risparmio economico.

La donna, salvo casi particolari, dovrebbe uscire dall'Unità Funzionale con la diagnosi definitiva e non con richiesta di ulteriori indagini diagnostiche.

In caso di reperti patologici o dubbi, invece, potrà essere conveniente conservare la documentazione nel centro diagnostico e consegnare alla paziente copia della documentazione ritenuta utile ai fini della successiva terapia.

In caso di reperto positivo inoltre il radiologo avrà il compito di fornire le prime spiegazioni e di rendere più agevoli i successivi percorsi terapeutici. Il medico curante verrà naturalmente subito informato (previo consenso della paziente) e direttamente coinvolto.

Donne presunte sane che si sottopongono a controlli periodici di routine

Mentre in presenza di patologia probabilmente benigna che necessita di controlli a breve (6-12 mesi), la programmazione (intervallo e test da eseguire) è strettamente correlata al tipo di patologia ed alle dimensioni della lesione, per le donne asintomatiche riscontrate sane al primo controllo può essere precodificata una metodologia di routine per i controlli periodici. Queste donne possono essere divise in due gruppi.

— Le donne con mammelle più difficili da studiare per prevalenza delle strutture radiopache, le donne ancora in fase fertile o che assumono ormoni, le donne con rischio elevato per familiarità, potranno essere invitate a sottoporsi a diagnostica pluristrumentale integrata con periodicità annuale: in linea di massima la donna verrà sottoposta subito all'esame mammografico (come primo test); la visita senologica e l'ecografia verranno espletate subito dopo. Nel tempo necessario a che la donna si rivesta, il radiologo potrà preparare il referto da consegnare assieme alla sua documentazione. In questo modo la donna potrà avere tutto il supporto diagnostico necessario ma la produttività del settore sarà più elevata.

— Le donne senza particolari rischi aggiuntivi e con mammelle prevalentemente adipose potranno essere sottoposte solo a mammografia e con intervallo biennale (o preferibilmente di 18 mesi se di età inferiore ai 49 anni) [85]. In quest'ultimo caso l'interpretazione dei radiogrammi potrebbe essere differita e la doppia lettura sarebbe auspicabile.

L'attività diagnostica dovrà essere attentamente controllata e monitorata.

Il numero esatto delle Unità Diagnostiche e la loro ubicazione nel territorio dovranno essere valutati tenendo presente non solo il numero degli abitanti ma anche la densità

della popolazione nelle diverse aree geografiche, la distribuzione della popolazione per età e sesso, la viabilità locale regionale in modo che l'accesso alle strutture sia agevole.

In rapporto alla diffusione della Mammografia digitale ed al contributo sempre più importante della RM mammaria, l'assetto strutturale-organizzativo della unità dedicata alla diagnostica senologica può cambiare. È da sottolineare soprattutto che il mammografo digitale fa parte di un «sistema digitale» che prevede la presenza di work-station di acquisizione, di work-station di lettura, di PACS e RIS. Il costo di queste apparecchiature necessita anche di alcune varianti organizzative dell'attività lavorativa in modo da aumentare la produttività e rimette in discussione l'idea di una unità diagnostica dedicata esclusivamente alla senologia. L'uso ottimizzato di apparecchiature costose rende comunque indispensabile che siano installate in centri interfacciati con un dipartimento di diagnostica per immagini, rispetto a cui possono tuttavia mantenere una loro specificità ed autonomia strutturale e gestionale

Screening mammografico

Lo screening mammografico ha come finalità non la diagnosi ma solo la selezione di donne «probabilmente affette da tumore». Il programma di screening ha come obiettivo fondamentale la riduzione di mortalità a costi accettabili; esso dovrebbe quindi essere attuato solo se vi è dimostrata evidenza di efficacia, se vi è disponibilità di fondi, se il costo è accettabile e competitivo con altre attività di sanità pubblica. Per gli stessi motivi il programma non è rivolto a tutte le donne ma solo a quelle in età a maggior rischio.

Per quanto riguarda il tumore della mammella, programmi di screening sono ormai in atto da moltissimi anni e l'efficacia degli stessi è provata; anche il costo per vita salvata, se i parametri di qualità vengono rispettati, sembra essere accettabile [86-89]. Ai programmi di screening spetta il merito di aver dimostrato che la diagnosi in tempo utile permette di ridurre la mortalità e che buoni risultati si ottengono solo se si ottimizzano i vari passaggi e si controllano tutti i risultati.

Anche se l'efficacia dello screening mammografico è dimostrata da molti anni la copertura della popolazione non è ancora da considerarsi soddisfacente. Del resto, non è possibile realizzare in tempi brevi un programma che richiede: ampia partecipazione della popolazione, crescita culturale, sufficienti disponibilità economiche, figure professionali in numero adeguato e preparate (radiologi e tecnici sanitari di radiologia medica) [90].

Gli aspetti negativi di un programma di screening mammografico sono da tempo noti [91-93]: prolungata coscienza della «fase clinica» della malattia, sovradiagnosi e sovra-trattamento, falsa rassicurazione nei casi falsi-negativi, induzione di ansia nei casi falsi-positivi, possibile rischio di radiazioni. Tali aspetti negativi sono ovviamente comuni a tutti i casi di diagnosi anticipata in donne asintomatiche; vengono stressati quando ci si riferisce ai programmi di screening solo perché in questi casi la donna «è stata invitata» e non si è presentata spontaneamente.

La metodologia attuativa di un programma di screening è ormai rigorosamente codificata e nota da molti anni [94-97]: mammografia esclusiva con intervallo biennale, lettura differita, richiamo per ulteriori accertamenti diagnostici delle donne con dubbio diagnostico espresso anche da uno solo dei

due lettori, invito limitato alle donne di età compresa fra i 50 ed i 69 anni.

L'attuale metodologia dello screening richiede alcune considerazioni.

— L'attività di screening è ben codificata e può essere organizzata al meglio; non c'è peraltro uguale attenzione per le donne non invitate (sotto i 50 e sopra i 69) nè per le donne che non aderiscono all'invito perchè non condividono la metodologia offerta.

— La mammografia viene offerta come unico test di 1° livello, con intervallo biennale, e la lettura è differita. Ciò permette di espletare un discreto numero di esami/ora e riduce l'impegno orario del radiologo ma comporta sia necessità del richiamo dei casi dubbi sia probabile minore sensibilità ed accuratezza diagnostica. La minore sensibilità della mammografia usata come test unico e con intervallo biennale è ben documentata dal tasso, talora piuttosto elevato (30-66%), dei cosiddetti carcinomi di intervallo [98-101]. È sufficientemente documentato che una buona parte dei carcinomi non evidenziati dalla mammografia vengono recuperati dalla ecografia [102, vedi 40-43] e molti autori ipotizzano un buon recupero anche da controlli espletati con intervalli più brevi [103-105].

Sulla scorta di queste considerazioni risulta auspicabile che vengano attuate eventuali alternative ai protocolli codificati di screening, purchè siano basate, per quanto possibile, su accurate valutazioni derivate da studi controllati.

Tra le possibili modifiche, oltre all'integrazione con l'esame clinico [106] e ad utilizzare intervalli di controllo più brevi in gruppi selezionati, si può considerare la proposta di associare alla mammografia la valutazione ecografica nelle donne con mammelle radiologicamente dense. A tal proposito, sono già in corso, anche in Italia, studi (RIBES) che si propongono di valutare l'effettivo contributo della ecografia come test di screening aggiuntivo nelle donne asintomatiche con mammelle dense, ma i dati disponibili non consentono ancora suggerimenti conclusivi.

Più difficilmente proponibile, per mancanza di personale e per motivi di costi (compresi quelli derivanti da un probabile aumento dei falsi positivi), sarebbe l'inserimento del medico-radiologo al momento del primo esame. La presenza del medico-radiologo permetterebbe, tra l'altro, di offrire alla donna le informazioni idonee a farle scegliere in modo consapevole se aderire o meno al programma, in accordo con le raccomandazioni del Consiglio dell'Unione Europea del 2-12-2003: «*al pubblico informato di oggi sarebbe opportuno presentare vantaggi e rischi in modo da consentire al singolo cittadino di decidere autonomamente se partecipare al programma di screening*» [107].

— La fascia di età delle donne che devono essere invitate allo screening è prioritariamente di 50-69 anni ma, tenuto conto della prolungata attesa di vita delle donne in buona salute anche oltre i 70 anni, può essere consigliabile suggerire di mantenere attivo l'invito allo screening alle donne rispondenti nei precedenti controlli almeno fino a 74 anni.

— L'abbassamento dell'età di inizio dei «controlli su invito» a partire dai 40 anni, dovrebbe essere sollecitata alle Regioni ed alle Aziende ULSS, compatibilmente con le risorse disponibili e di concerto con le Società Scientifiche. Vi è un generale consenso di dare alla donna l'opportunità

di effettuare controlli periodici a questa età poiché i risultati di alcuni studi, anche se non conclusivi, suggeriscono l'efficacia della diagnosi precoce anche in questa fascia d'età (108, vedi 84); naturalmente la donna va adeguatamente informata sui possibili benefici, ma anche sui possibili effetti negativi.

Considerazioni conclusive sull'attività di diagnosi tempestiva del tumore della mammella

La significativa tendenza alla riduzione di mortalità da carcinoma della mammella che si sta osservando in molti paesi è ascrivibile non solo alla migliore terapia ma anche al miglioramento della diagnosi ed alla maggior sensibilità delle donne che spontaneamente si sottopongono con sempre maggiore frequenza a controlli preventivi, sia spontaneamente, sia nel contesto di programmi di screening. È quindi necessario implementare le attività di diagnosi precoce sul territorio e garantire una buona qualità della diagnosi anche alle donne che si controllano spontaneamente o su indicazione del proprio medico curante.

Al fine di ottenere i massimi vantaggi dall'attività diagnostica e di contenerne gli effetti negativi, ogni intervento teso all'anticipo diagnostico deve avvenire nel contesto di un programma ben organizzato e controllato e deve avvalersi di un accurato programma di formazione degli operatori. Tutti i programmi con finalità diagnostiche devono quindi essere adeguatamente pianificati e devono essere assicurate le necessarie risorse sia professionali che strutturali tenendo conto che è necessario garantire, con adeguati livelli qualitativi, anche le attività sanitarie successive alla diagnosi, ovvero terapia e follow-up.

L'organizzazione e l'attivazione di un programma che prevede l'invito personalizzato delle donne (screening) rappresenta un notevole impegno che la Regione e le Aziende ULSS si assumono nei confronti della popolazione; responsabilità anche di ordine etico che non possono poi essere disattese. L'adeguamento delle apparecchiature e degli organici rappresenta una premessa indispensabile a qualsiasi programma che voglia coinvolgere la popolazione. Se l'adeguamento delle apparecchiature appare peraltro un problema di facile risoluzione, la carenza degli organici resta invece un problema che richiede programmazione mirata da completare nel tempo. In assenza di tale programmazione appare del tutto inutile e poco etico insistere nel rivolgere alle donne l'invito a sottoporsi a controlli periodici. Finchè la mammografia resterà il test di base, la carenza di radiologi e di tecnici sanitari di radiologia medica merita soluzione prioritaria. In effetti, nell'ottica di attuare sul territorio nazionale un programma che sottoponga a mammografia la maggior parte della popolazione femminile in età a rischio, le stime basate sulle esigenze connesse con l'attività assistenziale devono essere opportunamente integrate.

I programmi di screening devono avere come obiettivo non solo la qualità ma anche la copertura più estesa possibile della popolazione in età a rischio, raggiungendo anche le donne meno sensibili al problema. È necessario quindi che ogni donna riceva un invito personale al controllo periodico e che ogni sforzo sia fatto per promuovere la parteci-

pazione a questi programmi, facilitando anche l'accesso spontaneo, in stretta collaborazione con i medici di medicina generale.

In accordo con le linee guida della Commissione Oncologica Nazionale, pubblicate sulla G.U. suppl. 127 del 1° giugno 1996, in tutte le sedi in cui non vi sono i requisiti per attivare in tempi ragionevoli un programma di screening di alta qualità, è necessario impegnarsi prioritariamente a riorganizzare e razionalizzare l'attività diagnostica che già si attua sul territorio in strutture dedicate e già definite come Unità Funzionali di Senologia Diagnostica. È necessario creare una rete di UFSD omogeneamente distribuite sul territorio poiché tale rete rappresenta l'indispensabile fase preliminare ad un programma esteso alla popolazione. L'attuazione di una rete di UFSD e l'attivazione di un programma di screening possono essere intese come un unico progetto di intervento regionale.

Poiché, allo stato attuale, la diagnostica delle lesioni mammarie si avvale di test di competenza prevalente o esclusiva del radiologo e poiché le apparecchiature sono costose e la loro gestione deve essere oculata ed espletata in modo integrato, è opportuno che la responsabilità clinica e gestionale del percorso diagnostico siano affidate al medico-radiologo coadiuvato dal medico di medicina generale e dal patologo.

È necessario inoltre che, al riscontro di patologia, siano disponibili competenze interdisciplinari al fine di facilitare un corretto indirizzo terapeutico.

Sempre nell'ambito dei rispettivi comitati tecnici devono essere attentamente valutate alcune peculiari modalità organizzative [109, 110] che, variando il protocollo diagnostico, permettano di aumentare la sensibilità dello screening [107].

È infine auspicabile che in ogni Regione venga attuata una Struttura Interdisciplinare di Riferimento per l'assicurazione di qualità. È necessario infatti che l'attività senologica raggiunga e mantenga stabilmente dei livelli qualitativi elevati ed omogenei sul territorio regionale. Naturalmente, per garantire l'assicurazione di qualità, è necessario dedicare adeguate risorse e definire le figure professionali a ciò dedicate.

Si richiama l'attenzione sulla necessità di estendere il controllo di qualità ai centri diagnostici che non operano nell'ambito di un programma di screening poiché ancora oggi la maggior parte di donne si sottopone a controlli spontanei al di fuori di programmi organizzati [111]; bisogna fare in modo che tutti i centri dedicati alla radiodiagnostica, ed a quella senologica in particolare, siano certificati da apposite commissioni con il coinvolgimento responsabile di medici-radiologi qualificati.

ALLEGATO 1 (in uso in Padova)

MODULO DI INFORMAZIONE E CONSENSO PER ACCERTAMENTO DI DIAGNOSTICA SENOLOGICA

Ho ricevuto le seguenti informazioni:

1) i vari esami diagnostici, anche se ripetuti, non possono evitare la comparsa del tumore alla mammella ma possono scoprirlo nelle fasi iniziali del suo sviluppo;

2) la diagnosi tempestiva del tumore della mammella consente di ottenere, in moltissimi casi, riduzione di mortalità con ricorso a terapie meno aggressive;

3) un 15-20% circa dei tumori della mammella non si vede con la mammografia per cui è talora necessario integrare la mammografia con l'ecografia e con la visita senologica;

4) l'integrazione della mammografia con altri esami serve soprattutto nei casi di «mammella densa» alla mammografia; sottoporsi alla ecografia se non c'è indicazione non solo è inutile ma può comportare aumento dei «falsi positivi» e quindi interventi chirurgici inutili;

5) nonostante l'esecuzione di più test diagnostici, un 10-15% circa dei tumori della mammella non si lascia riconoscere e si rende evidente solo nei controlli successivi;

6) è importante rispettare la «periodicità dei controlli» per recuperare in tempo utile alla cura i tumori già presenti ma non diagnosticati.

Data Firma

In caso di riscontro di lesione da controllare con follow-up

Sono stata informata che la lesione riscontrata ha una bassa probabilità di essere un tumore, che anche il prelievo con ago (agoaspirato o agobiopsia) non è sicuro al 100%, che un eventuale reperto «falso negativo» potrebbe darmi falsa tranquillità ed indurmi a non sottopormi al controllo nei tempi programmati, che vi è anche la possibilità di un «falso positivo» e quindi di un intervento chirurgico inutile; questo intervento inoltre potrebbe provocare alterazioni strutturali di tipo cicatriziale e rendere difficile la percezione di eventuali lesioni future.

Per tutti questi motivi, e poiché mi è stato anche riferito che, secondo i dati della letteratura, pochi mesi di eventuale ritardo diagnostico non dovrebbero modificare né la prognosi né la terapia in rapporto alle piccole dimensioni della lesione visibile, ho condiviso il suggerimento di non sottopormi al prelievo con ago ma di attendere il risultato del controllo programmato eseguendo l'autopalpazione ogni 2 mesi.

Data Firma

Le spiegazioni ricevute sono state esaurienti ma, per tranquillità personale, scelgo comunque di sottopormi a prelievo con ago

Data Firma

ALLEGATO 2
(in uso in Padova)

CONSENSO INFORMATIVO AL PRELIEVO CON AGO PER ESAME ISTOLOGICO

Gentile Signora, questa pagina contiene la sintesi delle informazioni che Le ho dato sull'esame in modo che Lei possa rileggere il tutto con calma e sottoscrivere il consenso all'esecuzione dello stesso.

Descrizione procedura

Un ago del calibro di alcuni millimetri verrà introdotto nella sede della lesione previa anestesia locale e piccola incisione della cute. Se la lesione non è palpabile l'introduzione dell'ago verrà espletata sotto guida ecografica o radiostereotassica.

Dopo il prelievo verrà valutata la necessità di lasciare a dimora, nella sede della lesione, una piccola clip metallica amagnetica; ciò renderà più facile la ricerca e il riconoscimento di eventuali modificazioni nel tempo e la localizzazione preoperatoria, qualora si rendesse necessario l'intervento chirurgico.

L'esame può durare 20-30 minuti; al termine Lei resterà nel Servizio per altri 20-30 minuti mantenendo la mammella compressa in modo da evitare emorragie.

Risultati attesi, alternative al prelievo

L'esame istologico eseguito sul materiale prelevato attraverso l'ago fornirà la diagnosi accurata della Sua lesione in una elevata percentuale di casi. L'alternativa alla microbiopsia è la biopsia chirurgica.

Se il giudizio diagnostico conclusivo-integrato sarà di benignità le raccomanderemo solo controlli periodici; se sarà necessario attuare provvedimenti terapeutici le saremo d'aiuto.

Rischi della metodica

Come ricordato, la procedura si esegue in anestesia locale. Occasionalmente, durante l'esame, potrà avvertire un

momentaneo dolore dovuto alla stimolazione di qualche piccolo nervo; questa eventualità è poco frequente e non prevedibile.

Infezione, emorragia, puntura della pleura e passaggio di aria nel cavo pleurico sono evenienze veramente rare; comunque si tratta di lesioni ben curabili e non sono stati mai osservati danni permanenti.

Probabili disturbi

La posizione obbligata durante l'esame espletato con tecnica radiostereotassica potrà causarLe un certo indolenzimento al collo ed alla spalla.

Nei giorni successivi alla biopsia potrebbero esserci modesti fastidi nell'area in cui è stato eseguito il prelievo; nella stessa sede naturalmente si formeranno chiazze di colore blu-giallastro causate dalla diffusione di un po' di sangue sotto la pelle.

All'esame ecografico di controllo eseguito dopo una settimana potrà essere ancora apprezzabile una piccola raccolta di sangue nella sede del prelievo; essa si riassorbirà da sola nei giorni successivi.

La invitiamo comunque a riferirci ogni eventuale disturbo.

Firma del medico

Consenso

Io sottoscritta dichiaro di essere stata informata riguardo la procedura della microbiopsia, sulle indicazioni e sugli eventuali rischi e conseguenze che da essa possono derivare. Confermo di aver ben compreso le spiegazioni che mi sono state fornite e pertanto acconsento a sottopormi a questa procedura.

Data Firma leggibile

Bibliografia

1) Hackshaw AK, Paul EA: Breast self-examination and death from breast cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 88: 1047-1053, 2003.
2) Weiss NS: Breast cancer mortality in relation to clinical breast examination and breast self-examination. *Breast J* 9: 86-89, 2003.
3) Lamarque JL, Cherifcheikh J, Laurent JC *et al*: La qualité en mastologie: critères, contrôle, Manosmed, Tome I, Montpellier : Sauramps médical, 1997
4. Cuzick J. Epidemiology of breast cancer - selected highlights. *Breast* 12: 405-411, 2003.
5) Kolb ThM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factor that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 225: 165-175, 2002.

6) Berlin L: The missed breast cancer redux: time for educating the public about the limitation of mammography? *AJR* 176: 1131-1134, 2001.
7) Controllo di qualità in mammografia: aspetti tecnici e clinici. Istituto superiore di sanità. *ISTISAN* 95/12 (ISSN 1123-3117), Roma, 1995.
8) European guidelines for quality assurance in mammography screening. Terza edizione. EUREF, Gennaio 2001.
9) Hendrick RE, Basset L, Bosco MA *et al*: Mammography quality control manual. Reston, Va: American College of Radiology, 1999.
10) Perry NM (EUSOMA Working Party): Quality assurance in the diagnosis of breast disease. *Eur J Cancer* 37: 159-172, 2001.
11) Cole EB, Pisano ED, Kistner EO *et al*: Diagnostic accuracy of digital mammography in patients with dense breast. *Radiology* 226: 153-160, 2003.
12) Gambaccini M, Baldelli P. Mammo-

grafia digitale. Principi fisici e sviluppi futuri. *Radiol Med* 106: 454-466, 2003.
13) Gennaro G, Baldelli P, Taibi A *et al*: Patient dose in full-field digital mammography: an Italian survey. *Eur Radiol* 14: 645-652, 2004.
14) James JJ: The current status of digital mammography. *Clin Radiol* 59: 1-10, 2004.
15) Baker JA, Rosen EL, Lo JY *et al*: Computer-aided detection (CAD) in screening mammography. *AJR* 181: 1083-1088, 2003.
16) Brem RF, Baun J, Lechner M *et al*: Improvement in sensitivity of screening mammography with computer-aided detection: a multi-institutional trial. *AJR* 181: 687-693, 2003.
17) Ciatto S, Rosselli Del Turco M, Burke P *et al*: Comparison of standard and double reading and computer-aided detection (CAD) of interval cancers at prior negative screening mammograms: blind review. *Br J Cancer* 89: 1645-1649, 2003.

18) Stines J, Noel A, Levy L *et al*: Digital mammography and computer assisted diagnosis. *J Radiol* 83: 581-590, 2002.
19) Gregg EC: Radiation risks with diagnostic x-rays. *Radiology* 123: 447-453, 1977.
20) Feig SA: Can breast cancer be radiation induced? In: Logan WW, (ed). *Breast carcinoma*, pp. 5-14. Wiley Med Pub, New York, 1977.
21) Dendy PP, Brugmans MJP: Low dose radiation risks. *Br J Radiol* 76: 674-677, 2003.
22) Law J, Faulkner K: Concerning the relationship between benefit and radiation risk, and cancers detected and induced, in a breast screening programme. *Br J Radiol* 75: 678-684, 2002.
23) Sharan SK, Morimatsu M, Albrecht U *et al*: Embryonic lethality and radiation hypersensitivity mediated by Rad51 in mice lacking Brca2. *Nature* 386: 804-810, 1997.
24) Tavassoli FA, Devilee P: Pathology

- and Genetics of tumours of the Breast and Femal Genital Organs. IARC (Int. Agency for Research on Cancer) – WHO – OMS. Lyon, IARC Press 2003.
- 25) Amici F, Baldassarre S, Giuseppetti GM: Imaging in senologia. Testo Atlante. Milano: Poletto Ed, 2000.
- 26) American College of Radiology. Illustrated Breast Imaging Reporting And Data System (BI-RADS) The Fourth Edition. Reston (VA) ACR 2003.
- 27) ANAES (Agence National d'Accreditation e d'Evaluation de la Santé) Recommandations pour la pratique clinique. Synthèse des recommandations cancer du sein 1998. Paris: ANAES 1998.
- 28) Lattanzio V, Simonetti G: Mammografia: guida alla refertazione ed alla codifica dei risultati ReCoRM. Napoli: Idelson-Gnocchi srl 2002.
- 29) Burrell HC, Pinder SE *et al*: The positive predictive value of mammographic signs. *Clin Radiol* 51: 277-281, 1996.
- 30) Tabar L, Dean PB: Atlante Diagnostico di Mammografia. 2° Ed. UTET, Torino, 2002.
- 31) Fileni A, Magnavita N: Denunce contro radiologi in Italia. *Radiol Med* 99: 182-187, 2000.
- 32) Guthrie TH. Breast cancer litigation: an update with practice guidelines. *Breast J* 335-339, 1999.
- 33) Kopans DB: Mammography screening is saving thousands of lives, but will it survive medical malpractice? *Radiology* 230: 20-24, 2004.
- 34) Buccelli C, De Ferrari F, Smalino F *et al*: Radiologia Forense. Mediserve Srl Milano 2000.
- 35) Giuseppetti GM: L'ecografia senologica. *Radiol Med* 104: 1-12, 2002.
- 36) Merritt CRB: Technology update. *Radiol Clin North Am* 39: 385-397, 2001.
- 37) Rizzato G: Towards a more sophisticated use of breast ultrasound. *Eur Radiol* 11: 2425-2435, 2001.
- 38) Jakobsen JA: Ultrasound contrast agents: clinical application. *Eur Radiol* 11: 1329-1337, 2001.
- 39) Martinez AM, Medina CJ, Bustos C *et al*: Assessment of breast lesions using Doppler with contrast agents. *Eur J Gynaecol Oncol* 24: 527-530, 2003.
- 40) Kaplan SS: Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue. *Radiology* 221: 641-649, 2001.
- 41) Kolb Th, Lichy J, Newhouse JH: Occult cancer in women with dense breast: normal mammographic and physical examination findings: detection with screening US. *Radiology* 207: 191-199, 1998.
- 42) Moy L, Slanertz P, Moore MA *et al*: Specificity of mammography and ultrasound in the evaluation of a palpable abnormality: retrospective review. *Radiology* 225: 176-181, 2002.
- 43) Zonderland HM, Coerkamp EG, Hermans J *et al*: Diagnosis of breast cancer: contribution of US as an adjunct to mammography. *Radiology* 213: 413-422, 1999.
- 44) Balu-Maestro C, Chapellier C, Bleuse A: Place de l'échographie dans le dépistage du cancer du sein. *J Le Sein* 13: 127-134, 2003.
- 45) Feig SA: Breast masses: mammographic and sonographic evaluation. *Radiol Clin North Am* 30: 67-94, 1992.
- 46) Kopans DB. Sonography should not be used for breast cancer screening until its efficacy has been proven scientifically. *AJR* 182: 489-91, 2004.
- 47) American College of Radiology. ACR standard for performance of the breast ultrasound examination. In: Standards American College of Radiology (2000/2001): 389-392.
- 48) Del Maschio A, De Gaspari A, Panizza P: Risonanza Magnetica in senologia. *Radiol Med* 104: 253-261, 2002.
- 49) Morris EA: Breast cancer imaging with MR. *Radiol Clin North Am* 40: 349-355, 2002.
- 50) Teifke A, Lehr HA, Vomweg TW *et al*: Outcome analysis and rational management of enhancing lesions incidentally detected on contrast-enhanced MRI of the breast. *AJR* 181: 655-662, 2003.
- 51) Baum F, Fischer U, Vosschenrich R *et al*: Classification of hypervascularized lesions in CE MR imaging of the breast. *Eur Radiol* 12: 1087-1092, 2002.
- 52) Kuhl CK, Schmutzer RK, Leutner C *et al*: Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancers susceptibility gene: preliminary results. *Radiology* 215: 267-279, 2000.
- 53) Podo F, Sardanelli F, Canese R *et al*: The Italian Multi-Centre Project on evaluation of MRI and other imaging modalities in early detection of mammary tumors in subjects at high genetic risk. *J Exp Clin Cancer Res* 21/3: 115-124, 2002.
- 54) Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn IM, Bartels KC *et al*: First experience in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. *Breast Cancer Res Treat* 63: 53-60, 2000.
- 55) Schorn C, Fischer U, Luftner-Nagel S *et al*: MRI of the breast in patients with metastatic disease of unknown primary. *Eur Radiol* 9: 470-473, 1999.
- 56) Fischer U, Kopka L, Grabbe E: Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology* 213: 881-888, 1999.
- 57) Oellinger H, Heins S, Sander B *et al*: Gd-DTPA enhanced MRI of breast: the most sensitive method for detecting multicentric carcinomas in female breast? *Eur Radiol* 3: 223-226, 1993.
- 58) Slanetz PJ, Edmister WB, Weisskoff RM *et al*: Occult contralateral breast cancer detected by breast MR. *Radiology* 209: 416, 1998.
- 59) Panizza P, De Gaspari A, Vanzulli A *et al*: Role of MR Mammography (MRM) in planning preoperative chemotherapy treatment and analyzing results. *Eur Radiol* 7: 242, 1997.
- 60) Wasser K, Sinn HP, Fink C *et al*: Accuracy of tumor size measurement in breast cancer using MRI is influenced by histological regression induced by neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 6: 1213-1223, 2003.
- 61) Dao TH, Rahmouni A, Campana F *et al*: Tumor recurrences versus fibrosis in the irradiated breast: differentiation with dynamic gadolinium enhancement MR imaging. *Radiology* 187: 751-755, 1993.
- 62) Solomon B, Orel SG, Reynolds C *et al*: Delayed development of enhancement in fat necrosis after breast conservation therapy: a potential pitfall of MR imaging of the breast. *AJR* 170: 966-968, 1998.
- 63) Ahn CY, Shaw WW, Narayanan K *et al*: Definitive diagnosis of breast implant rupture using magnetic resonance imaging. *Plast Reconstr Surg* 94: 681-691, 1993.
- 64) Gorzica DC, De Bruhl ND, Mund DF *et al*: Linguine sign at MR imaging it represent collapse silicone implant shell? *Radiology* 191: 576-577, 1994.
- 65) Reynolds HE, Buckwalter KA, Jackson VP *et al*: Comparison of mammography, sonography, and magnetic resonance imaging in the detection of silicone-gel breast implant rupture. *Ann Plast Surg* 33: 247-257, 1994.
- 66) Liberman L, Morris EA, Dershaw DD *et al*: Fast MRI-Guided Vacuum assisted breast biopsy: Initial Experience. *AJR* 181: 1283-1293, 2003.
- 67) Panizza P, De Cobelli F, De Gaspari A *et al*: MR-guided stereotactic breast biopsy: technical aspects and preliminary results. *Radiol Med* 106: 232-244, 2003.
- 68) Viehweg P, Heinig A, Amaya B *et al*: MR-guided interventional breast procedures considering vacuum biopsy in particular. *Eur Radiol* 42: 32-39, 2002.
- 69) Taylor A, Schuster DM, Alazraki N: Medicina nucleare. Ed. Minerva Medica, Torino 2003.
- 70) Bombardieri E, Crippa F: PET imaging in breast cancer. *Q J Nucl Med* 45: 245-256, 2001.
- 71) Pisano ED, Fajardo LL, Tsinikas I *et al*: Rate of insufficient samples for fine needle aspiration for non palpable breast lesions in a multicenter Clinical Trial. *Cancer* 82: 679-688, 1998.
- 72) Helbich TH, Matzek W, Fuchsjäger MH: Stereotactic and ultrasound-guided breast biopsy. *Eur Radiol* 2003; Published online 13 novembre 2003.
- 73) Pisano ED, Fajardio LL, Caudry DJ *et al*: Fine-Needle Aspiration Biopsy of nonpalpable lesions in a multicenter Clinical trial. *Radiology* 219: 785-792, 2001.
- 74) Sauer T, Myrvold K, Lomo J *et al*: Fine-needle aspiration cytology in nonpalpable mammographic abnormalities in breast cancer screening. *Breast* 12: 314-319, 2003.
- 75) Jackman RJ, Burbank F, Parker SH *et al*: Stereotactic breast biopsy of nonpalpable lesions: determinants of ductal carcinoma in situ underestimation rates. *Radiology* 218: 497-502, 2001.
- 76) Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG *et al*: Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. *Europ J Canc* 39: 1068-1073, 2003.
- 77) Di Maggio C, La Grassa M, Pescarini L *et al*: Indicazioni al prelievo con ago ed alla scelta metodologica. In: Nori J, Bazzocchi M (eds). *Senologia. Stato dell'arte in interventistica*, pp. 33-41. Napoli: Idelson-Gnocchi 2003.
- 78) Nori J, Bazzocchi M: *Senologia. Stato dell'arte in interventistica*. Napoli: Idelson-Gnocchi, 2003.
- 79) Parker SH, Klaus AJ, Schilling KJ, *et al*: Sonographically guided directional vacuum-assisted breast biopsy using a handled device. *AJR* 177: 405-408, 2001.
- 80) Boyd NF, Byng JW, Jong RA: Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst* 87: 670-675, 1995.
- 81) Boyd NF, Dite GS, Stone J *et al*: Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med* 347: 886-894, 2002.
- 82) Harvey JA, Bovbjerg VE: Quantitative assessment of mammographic breast density: relationship with breast cancer risk. *Radiology* 230: 29-41, 2004.
- 83) Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL *et al*: Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst* 92: 1081-1087, 2000.
- 84) Di Maggio C: Il servizio di senologia diagnostica. *Radiol Med* 81: 585-591, 1991.
- 85) Bjurstam N, Bjorneld L, Duffy SW *et al*: The Gothenburg Breast Screening Trial. First results on mortality, incidence and mode of detection for women aged 39-49 years at randomization. *Cancer* 80: 2091-2099, 1997.
- 86) Duffy SW, Tabar L, Chen HH *et al*: The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish Counties. *Cancer* 95: 458-469, 2002.
- 87) Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N *et al*: Long term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 359: 909-919, 2002.
- 88) Peto R *et al*: UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 ad ages 20-69 years (letter). *Lancet* 20: 1822, 2000.
- 89) Vanara F, Ponti A, Frigerio A *et al*: Analisi dei costi di un programma di screening mammografico. *Epidemiologia e prevenzione* 19: 318-329, 1995.
- 90) Sickles EA, Wolverton DE, Dee KE: Performance parameters for screening and diagnostic mammography: specialist and general radiologists. *Radiology* 224: 861-869, 2002.
- 91) Di Maggio C, Giuseppetti G, Gozzi G *et al*: La mammografia nelle quarantenni: verso un chiarimento definitivo. *Radiol Med* 87: 731-735, 1994.
- 92) Fletcher SW, Elmore JG: Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med* 348: 1672-1680, 2003.
- 93) Wald NJ, Chamberlain J, Hackshav A: Report of the European Society for mastology on Breast Cancer Screening. *Breast* 2: 209-216, 1993.
- 94) Advisory Committee on Cancer Prevention: Recommendations on cancer screening in the European Union. *Europ J Cancer* 36: 1473-1478, 2000.
- 95) American Cancer Society: Guidelines for clinical cancer prevention. 1999-2003.
- 96) Pisciofi F, Cristofolini M: Modelli operativi di prevenzione secondaria del carcinoma della mammella. Trento: Tipolitografia Temi, 1996.
- 97) Rosselli Del Turco M: Programmi di screening per il carcinoma mammario. In: Veronesi U *et al*, eds. *Senologia oncologica*, pp. 165-176. Milano: Masson Ed, 1999.
- 98) Maijd AS, Shaw De Paredes E, Doherty RD *et al*: Missed breast carcinoma: pitfalls and pearl. *Radiographics* 23: 881-895, 2003.
- 99) Marra V, Frigerio A, Di Virgilio MR *et al*: Il carcinoma mammario diagnosticato nello screening mammografico nei passaggi di incidenza. *Radiol Med* 98: 342-346, 1999.
- 100) Raja MA, Hubbard A *et al*: Interval breast cancer: is it a different type of breast cancer? *Breast* 10: 100-108, 2001.
- 101) Zappa M, Falini P, Bonardi D *et al*: Monitoring interval cancers in mammographic screening: the Florence District

- programme experience. *Breast* 11: 301-305, 2002.
- 102) Bauce A, Benesso S, Galiano A: Relazione tra densità mammografica, età delle pazienti e sensibilità. *Radiol Med* 5 suppl. 1: 271, 1998.
- 103) Feig SA: Increased Benefit from shorter screening mammography intervals for women ages 40-49 years. *Cancer* 80: 2035-2039, 1997.
- 104) Michaelson JS, Halpern E, Kopans DB: Breast cancer computer simulation method for estimation of optimal intervals for screening. *Radiology* 212: 551-560, 1999.
- 105) Rosen EL, Baker JA, Soo MS: Malignant lesions initially subjected to short-term mammographic follow-up. *Radiology* 223: 221-228, 2002.
- 106) Bancej C, Decker K, Chiarelli A *et al*: Contribution of clinical breast examination to mammography screening in the early detection of breast cancer. *J Med Screen* 10: 16-21, 2003.
- 107) Consiglio dell'Unione Europea. Raccomandazioni del 2-12-2003 sullo screening dei tumori. 2003/878/CE G.U. Unione Europea 16.12.2003 L 327/34-37.
- 108) Smart CR, Hendrick RE, Rutledge JH *et al*: Benefit of mammography screening in women ages 40 to 49 years. *Cancer* 75: 1619-1626, 1995.
- 109) Dilhuydy MH, Monnereau A, Barreau B: Le dépistage "à la française". Action programmée ou aménagement du diagnostic précoce individuel? *J Le Sein* 2: 83-90, 2003.
- 110) Di Maggio C, Fioretti P, La Grassa M *et al*: Screening mammografico o diagnostica clinica? Proposta di un modello unificato. *Radiol Med* 101: 326-333, 2001.
- 111) Rosselli Del Turco M, Zappa M: Osservatorio Nazionale per la prevenzione dei tumori femminili. Secondo rapporto. ABC Tipografica di Sesto Fiorentino (FI) 2003.