



available at www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/jus



Ecografia con mezzo di contrasto e risonanza magnetica nella valutazione della risposta del carcinoma mammario alla chemioterapia neoadiuvante

Contrast-enhanced US and MRI in evaluating the response of breast cancer to the neoadjuvant chemotherapy

L. Santilli ^a, S. Quercia ^b, C. Zamagni ^b, D. Santini ^c, M. Taffurelli ^d, S. Mignani ^a

^a Dipartimento Clinico di Scienze Radiologiche e Istocitopatologiche – Centro Mammografico Università degli studi di Bologna

^b U.O. Oncologia Medica Policlinico S.Orsola-Malpighi – Bologna

^c U.O. Anatomia Patologica Policlinico S.Orsola-Malpighi – Bologna

^d U.O. Chirurgia Università degli Studi di Bologna

*Corresponding author. Beniamino Corcioni. Dipartimento Clinico di Scienze Radiologiche e Istocitopatologiche – Centro Mammografico Università degli Studi di Bologna, Via Massarenti 9 40100 Bologna, Italy

E-mail address: beniamino.corcioni@aosp.bo.it

Sommario *Scopo:* Valutare la risposta alla chemioterapia neoadiuvante (NAC) in pazienti (pz) con carcinoma (ca) della mammella confrontando l'Ecografia con mezzo di contrasto di seconda generazione (CEUS) con la Risonanza Magnetica (RM).

Materiali e Metodi: 16 pazienti (età fra 33 e 74 anni; media di 53 anni; mediana 38 anni) affette da ca mammario localmente avanzato o operabile ma superiore a 2 cm (T2-T4; N0-N3; M0), già diagnosticato con mammografia, ecografia convenzionale e biopsia, sono state monitorate con CEUS (con SonoVue, 5ml) e RM (con Gd-DTPA, 0.2 mM/kg). Le indagini sono state effettuate in cieco: prima di iniziare il trattamento, dopo 4 cicli di terapia e prima dell'intervento chirurgico. Con entrambe le metodiche sono state calcolate le dimensioni delle lesioni e le curve tempo/intensità di segnale (T/IS). I dati ottenuti sono stati confrontati con l'esame patologico eseguito al termine della terapia sul pezzo operatorio. *Risultati:* 6/16 pz hanno mostrato sia alla CEUS che alla RM una risposta completa alla NAC con scomparsa di enhancement. In 6/16 pz si è riscontrata una riduzione parziale dell'enhancement delle lesioni (>50%) con curve T/IS concordanti fra CEUS e RM in cinque casi (in particolare curve piatte alla CEUS e di tipo I alla RM); nel sesto caso la curva è stata di tipo indeterminato sia alla CEUS che alla RM. 4/16 pz hanno presentato una riduzione dell'enhancement delle lesioni <50% con curve T/IS concordanti in tre casi (curve irregolari alla CEUS e di tipo II e III alla RM); nel quarto caso la curva è stata piatta alla CEUS e di tipo I alla

RM. Si è osservata una buona corrispondenza fra la risposta al trattamento valutata con CEUS e RM e quella patologica. *Conclusioni:* I risultati ottenuti dimostrano che le curve T/SI della CEUS correlano con quelle calcolate con RM e sembrano essere un valido indice di risposta alla terapia.

Parole chiave: Ecografia mammaria; carcinoma mammario; Mezzo di contrasto; Ecografia con mezzo di contrasto

Abstract Purpose: To evaluate the response of breast cancers to neoadjuvant chemotherapy (NAC) with second-generation contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and magnetic resonance (MR). *Materials and Methods:* We studied 16 women aged 33–74 years (mean, 53 years; median, 38 years) with locally advanced breast carcinoma or large operable breast cancer (> 2 cm; T2-T4, N0-N3, M0) that had been detected by mammography, conventional ultrasonography, and biopsy. CEUS (with SonoVue, 5ml) and MR (with Gd-DTPA; 0.2 mM/kg) were performed under blinded conditions before, during, and after 6-8 cycles of NAC. Lesions were measured and time/signal intensity (T/SI) curves were calculated during both examinations. The data obtained were analyzed in light of the results of surgical pathology. *Results:* Six patients had complete responses manifested by the disappearance of enhancement at both CEUS and MR. Six others had partial responses (reduction of lesion enhancement >50%). In 5/6, T/SI curves obtained with CEUS and MR were both indicative of malignancy (flat curves at CEUS, type I curves at MR); the sixth had a discontinuous curve at CEUS and a type II curve at MR. Four patients had lesional enhancement reductions of < 50%. In 3, concordant pictures emerged from the analysis of T/SI curves (discontinuous curves in CEUS, type II and III curves in MR); the fourth had a flat CEUS curve and a type I MR curve. Responses to NAC classified on the basis of MR and CEUS findings showed good correlation with the pathological response. *Conclusions:* T/SI curves recorded during CEUS correlate with those obtained during MR and may be a valid index of response to the therapy.

Key words: Breast ultrasonography; Breast cancer; Contrast media; Contrast-enhanced US

Introduzione

Gli ultimi progressi dei farmaci impiegati nella chemioterapia neoadiuvante (NAC) hanno consentito di ottenere un maggior numero di regressioni tumorali da un punto di vista clinico, nonché di risposte patologiche complete (pCR) [1].

I dati attualmente presenti in letteratura riportano valori di pCR con percentuali anche superiori al 60% [1,2]. La risposta patologica completa è strettamente correlata con una maggiore sopravvivenza ed è considerata un valido end point surrogato [3].

La sopravvivenza dopo chemioterapia primaria e chirurgia è sostanzialmente equivalente alla sopravvivenza che si ottiene quando la stessa chemioterapia viene somministrata dopo l'intervento, ma l'approccio neoadiuvante consente di aumentare la percentuale di chirurgia conservativa e di valutare direttamente in vivo e nel breve termine l'effetto della terapia sistemica [4]. Pertanto la corretta valutazione della presenza di malattia residua dopo NAC potrebbe favorire l'ottimizzazione della terapia e una sua sempre maggiore individualizzazione.

Gli obiettivi dell'imaging senologico si fondano sulla disponibilità di metodiche che raggiungano ad un tempo una buona accuratezza ed efficacia nel monitorare la risposta del tumore.

La mammografia e l'ecografia convenzionale hanno un'efficacia limitata, in termini di risposta al trattamento, basandosi esclusivamente sulle variazioni dimensionali, morfologiche e di ecostruttura [5].

La corrispondenza, infatti, tra esame obiettivo e gli esami mammografico ed ecografico con il dato istopatologico è pari a circa il 50% [6].

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare la risposta patologica del carcinoma della mammella alla chemioterapia neoadiuvante, confrontando l'ecografia con mezzo di contrasto di seconda generazione (CEUS) con la Risonanza Magnetica (RM) con mezzo di contrasto.

Materiali e metodi

Da Gennaio 2005 a Febbraio 2007, 16 donne (età compresa tra 33-74 anni; mediana di 38 anni) con diagnosi istologica di carcinoma della mammella localmente avanzato o operabile ma superiore a 2 cm (T2-T4;N0-N3;M0) già diagnosticato con mammografia, ecografia sono state sottoposte da 6 a 8 cicli di chemioterapia neoadiuvante (prevalentemente a base di antracicline e taxani).

Tutte le pazienti sono state monitorate durante la chemioterapia sia clinicamente sia con mammografia, ecografia con mezzo di contrasto e con RM, alla diagnosi, dopo 4 cicli di chemioterapia ed in fase preoperatoria.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S.Orsola-Malpighi ed è stato ottenuto il consenso informato da tutte le pazienti.

Tutte le lesioni sono state rilevate mediante esame mammografico, eseguito su attrezzatura dedicata; la tecnica di acquisizione dell'esame è standardizzata e prevede proiezioni medio-laterali oblique (MLO) e cranio-caudali (CC); l'esame può essere completato da ulteriori proiezioni (latero-mediali, LM) e particolari su reperti dubbi.

Reperti di tipo sospetto includono: lesioni spiculate, aspetti distorsivi del parenchima ghiandolare, asimmetrie densitometriche, microcalcificazioni.

L'esame ecografico è stato eseguito impiegando sonde lineari ad elevata frequenza (10-13MHz), con apparecchio Technos Esaote.

Il primo step dell'esame ecografico consisteva nell'esecuzione di un esame in B-Mode per identificare la lesione, seguito da esame in real-time con basso indice meccanico ($MI=0.14$; Potenza 36 Kpa; guadagno 160) dopo iniezione in bolo per via endovenosa di 4,8 ml di SonoVueTM (Bracco, Milano, Italia), seguito da 5 ml di soluzione fisiologica (0.9 % NaCl) con cateteri 18 Gauge.

Dopo l'iniezione del mezzo di contrasto il microcircolo intralasionale è stato studiato registrando cine loops per 3 minuti, impiegando tecnica Contrast Tuned Imaging (CnTi), che rileva selettivamente il segnale delle microbolle.

Sono state eseguite valutazioni qualitative rilevando le variazioni di intensità del segnale ecografico a livello delle lesioni.

L'Analisi cinetica dell'enhancement è stata eseguita utilizzando un software per la quantificazione della perfusione, QONTRAST (AMID-Bracco, Milano, Italia) che valuta le sequenze temporali delle immagini calcolando le curve Intensità di Segnale / Tempo.

Sono state così effettuate anche valutazioni quantitative post-processing, ottenendo valori numerici rappresentativi della media di intensità degli echi (livelli di grigio) da regioni di interesse (Region of interest, ROI) a livello delle lesioni in esame, con la costruzione di curve tempo/intensità di segnale (T/IS) analoghe a quelle ottenute in RM (figura 1).

Le curve tempo/intensità di segnale derivate, sono state classificate in base alla loro morfologia in "piatte" ed "irregolari" riflettendo carattere di benignità o malignità (fig. 2).

La Risonanza Magnetica è stata eseguita con Signa tomographer GE Healthcare 1.5 Tesla impiegando bobine mammarie bilaterali dedicate, dopo l'iniezione di mezzo di contrasto paramagnetico (Gd-DTPA, alla dose di 0.2mmol/Kg; velocità 2ml/sec, seguita da iniezione di 15ml di soluzione fisiologica 0.9 % NaCl). Il protocollo d'esame includeva l'acquisizione di immagini assiali pesate in T2 (TR 5200.0 msec; TE 40 msec), coronali pesate in T1 3D FAST SPOILED-GRADIENT-ECHO (FSPGR) (TR automatico, TE: minimo, flip angle 40°, BV 62.50 Kz, Field of view (FOV) variable, spessore di strato 3.6 mm, intervallo x 2, matrice 416x224, NEX 1): 1 acquisizione pre-contrasto e 5 acquisizioni consecutive post-contrasto con un ritardo di 30 secondi.

La successiva fase di rielaborazione includeva sottrazioni di immagini, calcolo delle curve di enhancement T/IS mediante software dedicato (Functool) e ricostruzioni MIP e MPR.

2 radiologi, non consapevoli dei risultati patologici hanno misurato le dimensioni delle lesioni (2 diametri massimi, secondo I criteri WHO) e dopo aver posizionato la regione di interesse (ROI) sulla lesione hanno calcolato le curve di enhancement Tempo/Intensità di segnale (velocità di picco di enhancement e curve T/SI di tipo I, II e III derivate (secondo Kuhl et al., [7]).

Tutti i dati sono stati confrontati con i risultati dell'analisi istopatologica, eseguita al termine della chemioterapia sul pezzo operatorio.

La risposta patologica alla chemioterapia è stata calcolata utilizzando il sistema di classificazione di Miller e Payne (Tumour response grade, TRG [8]). Si tratta di una scala di 5 valori, basata sul grado di riduzione della cellularità tumorale come riportato di seguito:

Grado 1: non riduzione della cellularità tumorale; Grado 2: riduzione della cellularità tumorale non superiore al 30%; grado 3: riduzione della cellularità tumorale compresa tra 30% e 90%; grado 4 riduzione delle cellule tumorali superiore al 90%; grado 5: assenza di cellule tumorali.

Per quantificare il grado di correlazione fra CEUS/RM con il TRG è stato calcolato il coefficiente di Spearman (r value).

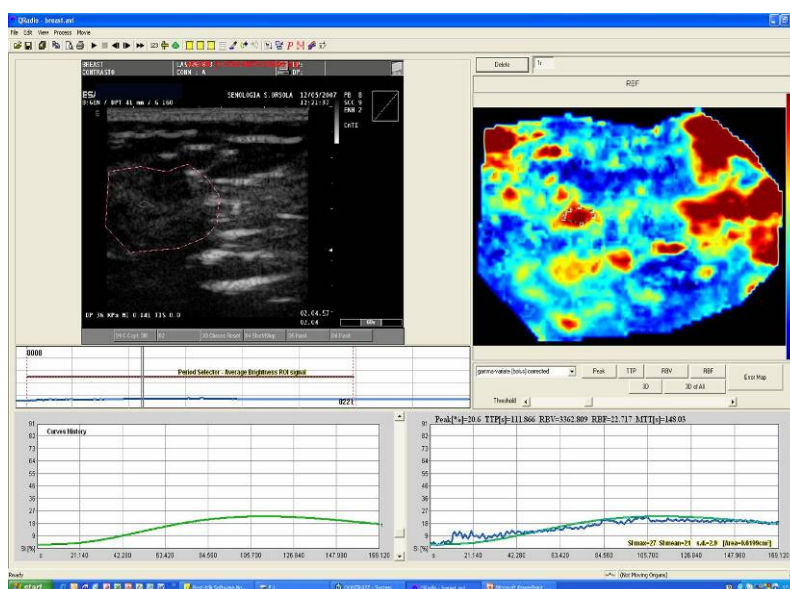


Fig. 1 CEUS con analisi cinetica. Il software Qontra analizza i cambiamenti nel tempo dell'intensità del segnale causati dall'iniezione di mezzo di contrasto pixel per pixel fornendo mappe a colori dei parametri emodinamici delle strutture in esame. Le curve T/IS sono calcolate all'interno di una ROI prescelta.

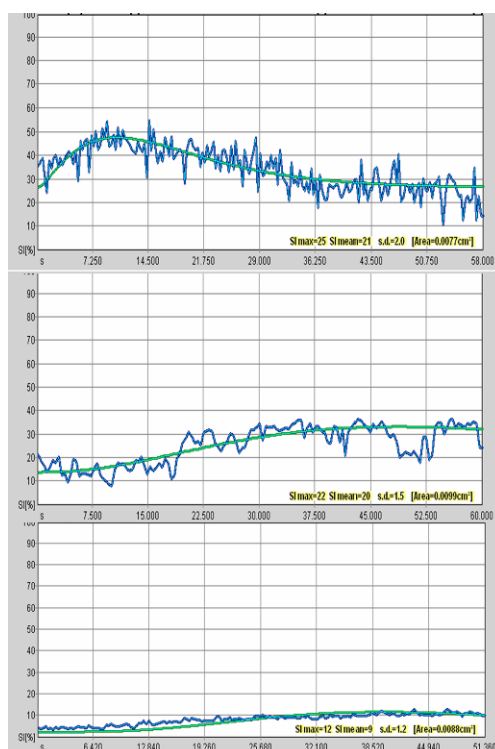


Fig. 2 Analisi cinetica dell'enhancement in CEUS. In alto curve T/IS patologiche "irregolari" con picco di enhancement precoce e successivo wash out; al centro curve T/IS patologiche "indeterminate", con valori di enhancement meno elevati; in basso curve T/IS "piatte" con lento incremento dell'intensità di segnale.

Risultati

Le 16 pazienti incluse nel nostro studio presentavano in riferimento ad un'analisi dimensionale, eseguita sia con CEUS che con RM, lesioni del diametro massimo compreso tra 2,5cm e 5cm (media di 3,3 cm); L'analisi cinetica del contrast-enhancement intralesionale evidenziava in tutti i casi alla RM curve T/IS con caratteristiche patologiche, ed in particolare di tipo II in 5 pazienti (31.2 %) e di tipo III in 11 pazienti (31.2 %). La valutazione dinamica condotta con CEUS confermava la presenza in tutti i casi di curve patologiche (irregolari).

La valutazione comparativa fra CEUS e RM eseguita dopo 4 cicli di chemioterapia evidenziava in 12/16 pazienti, con entrambe le metodiche, una iniziale riduzione dimensionale delle lesioni (riduzione massima del diametro iniziale del 35%) con curve patologiche indeterminate T/IS sia alla CEUS che alla RM.

4/16 pazienti non presentavano né alla CEUS né alla RM una significativa riduzione dimensionale delle lesioni. Le lesioni non mostravano significative variazioni del contrast-enhancement all'analisi cinetica.

L'analisi delle lesioni eseguita con CEUS e RM in fase preoperatoria ha mostrato in 6 delle 12 pazienti responsive dopo 4 cicli di chemioterapia una completa scomparsa del contrast-enhancement patologico. I restanti 6 casi presentavano una riduzione parziale dell'enhancement (> del 50%) con curve T/IS concordanti tra CEUS e RM in 5 casi ed in particolare piatte alla CEUS e di tipo I alla RM; nel sesto caso la curva è stata di tipo indeterminato sia alla CEUS che alla RM.

I 4/16 pazienti non responsive dopo 4 cicli di chemioterapia hanno presentato, in fase preoperatoria, una riduzione dell'enhancement delle lesioni < del 50% sia alla CEUS che alla RM con curve T/IS concordanti in 3 casi (irregolari alla CEUS e di tipo II e III alla RM); nel quarto caso la curva è stata piatta alla CEUS e di tipo I alla RM.

L'analisi morfologica ha mostrato due pattern di risposta alla NAC. Pattern 1 o "Concentrico", (caratterizzato da una riduzione concentrica delle dimensioni della lesione) in nove pz. Pattern 2 o "Frammentario" (caratterizzato da aree di fibrosi e necrosi intervallate da isole residue di cellule tumorali) in sette pz.

La successiva valutazione anatomico-patologica sul pezzo operatorio ha evidenziato la presenza in 13 casi di istotipo duttale infiltrante, in 2 casi di istotipo duttulo-lobulare infiltrante e in 1 caso di istotipo non valutabile. Dei 6/16 pazienti che avevano evidenziato una completa scomparsa dell'enhancement con le metodiche di imaging, la valutazione secondo Miller e Payne ha riportato un valore di TRG pari a 4 in 5 casi e pari a 3 nel sesto caso.

Nei 6/16 pazienti che mostravano una parziale riduzione dell'enhancement intralesionale alla CEUS e alla RM il corrispondente valore di TRG è risultato pari a 3.

Le 4/16 pazienti risultate non responsive alle metodiche di imaging presentavano un TRG pari a 2 in 3 casi e pari a 1 nel quarto caso.

Il grado di correlazione fra RM ed il TGR è stato del 88 % (Spearman's r value = 0.88; p value = 0.000) mentre quello fra CEUS e TGR è stato pari a 86% (Spearman's r value = 0.86; p value = 0.000).

Discussione

L'analisi di pazienti sottoposte a chemioterapia primaria per carcinoma mammario rappresenta un eccellente modello di studio: è infatti possibile valutare nel breve termine l'efficacia dei farmaci utilizzati in termini di risposta patologica sul tumore primitivo; è stato inoltre dimostrato che la remissione completa patologica è significativamente correlata con un vantaggio in termini di sopravvivenza [4].

Il nostro studio introduce una valutazione strumentale per immagini della risposta alla chemioterapia primaria: gli esami strumentali di diagnostica per immagini (CEUS, RM e PET) si avvalgono di principi funzionali che forniscono i requisiti ottimali per effettuare una correlazione con dati biopatologici.

L'RM e la CEUS hanno dimostrato una maggiore sensibilità rispetto alla mammografia e alla ecografia in termini di riduzione delle dimensioni della massa poiché, alle indagini convenzionali (mammografia ed ecografia), i fenomeni edematosi e fibrotici da chemioterapia generano false immagini [9].

In accordo con la letteratura, mammografia ed ecografia presentano una scarsa accuratezza diagnostica nella valutazione dimensionale delle lesioni durante chemioterapia, mostrando una correlazione con la Risonanza magnetica solo nel 53% dei casi [6, 10].

Dai nostri risultati si evince una riduzione dimensionale media alla fine del trattamento neoadiuvante rispettivamente del 44,37% evidenziata con la mammografia, del 73,65% con la US e del 81,89% con CEUS e RM.

Sia la CEUS che la RM con mezzo di contrasto, analizzando il grado di neoangiogenesi residua, risultano valide indagini proprio nel follow-up terapeutico poiché la fibrosi generata dalla chemioterapia è avascolare a differenza di quella post-chirurgica [9,10].

La valutazione comparativa fra RM e CEUS della risposta tumorale alla chemioterapia primaria ha evidenziato già a partire dalla fine del IV ciclo di chemioterapia una concordanza statisticamente significativa delle due metodiche nell'analisi sia dimensionale che cinetica (è stato calcolato il coefficiente di correlazione di Spearman con valori $r = 0.98$, $p = 0.000$).

Alla fine della NAC, rispetto all'analisi dimensionale le pazienti sono state classificate come Responder (6 paz., con riduzione del 100%), Medium Responder (6 paz. con riduzione delle dimensioni lesionali comprese fra 50 e il 65%) e non Responder (4 paz. con riduzione dimensionale < 50%) (vedi Fig. 3-10).

In particolare, i valori calcolati con CEUS (a metà terapia ed in fase prechirurgica), sia nelle pazienti responder che in quelle non responder appaiono lievemente inferiori rispetto a quelli rilevati con Risonanza Magnetica, specie nei casi di pattern di risposta di tipo frammentario, in accordo con la elevata risoluzione spaziale, temporale e di contrasto della RM e con le caratteristiche di distribuzione bicompartimentale del mezzo di contrasto impiegato in RM [11].

Per quanto riguarda l'analisi cinetica del contrast enhancement intralesionale è emersa una corrispondenza tra la morfologia delle curve T/IS calcolate con entrambe le metodiche, infatti curve ad alta probabilità di malignità in RM (II-III) coincidevano alla valutazione con CEUS con curve "irregolari". Queste ultime si caratterizzano per la presenza di un picco di enhancement elevato (sempre maggiore del 40%) e precoce (entro il primo minuto dall'iniezione di mezzo di contrasto) e successivo "wash out" (decremento dell'intensità di segnale >10% , figura 2).

Le curve ad alta probabilità di benignità in RM (tipo I) si associavano, nella nostra esperienza, con curve "piatte" alla CEUS, espressione di un lento e progressivo incremento dell'intensità di segnale (figura 2).

Tutte le pazienti responder (12/16) hanno evidenziato dopo 4 cicli di NAC curve T/IS patologiche di tipo "indeterminato" sia alla RM che alla CEUS. Tali curve si caratterizzano per una riduzione della pendenza della curva, rispetto a quanto rilevato nelle condizioni pre-trattamento, con valori di picco di enhancement meno elevati, ma comunque superiori al 30% (fig. 2) .

Queste caratteristiche riflettono una iniziale risposta alla NAC con persistenza di malattia e sovrapposte modificazioni post-terapeutiche e possono rappresentare un valido aiuto nella valutazione precoce di risposta alla NAC in corso di follow up.

Correlando i parametri della CEUS e RM con il TRG abbiamo rilevato una concordanza dell'88% (Spearman's $r = 0.88$, $p = 0.000$) tra RM e TGR, e dell'86% (Spearman's $r = 0.88$, $p = 0.000$) tra CEUS e TRG. Pertanto entrambe le metodiche di imaging, nella nostra esperienza, si sono dimostrate altamente sensibili, accurate e strettamente correlate con la risposta patologica, dimostrandosi di valido aiuto nel predire la potenziale risposta al regime chemioterapico prescelto.

D'altra parte, la risposta alla chemioterapia si traduce in differenti aspetti morfologici della massa tumorale potendo generare in alcuni casi falsi negativi o falsi positivi.

Anche nel nostro studio, in un caso, mentre CEUS e RM evidenziavano una risposta completa alla chemioterapia, con scomparsa dell'enhancement patologico, l'analisi anatomopatologica del pezzo operatorio ha rilevato persistenza di cellularità neoplastica, seppur discretamente ridotta (TRG 3).

Questa paziente presentava un pattern di risposta frammentato alla NAC.; durante la terapia la lesione può disgregarsi in numerose aree di fibrosi e necrosi con isole di tessuto residuo tumorale interposte (pattern di risposta frammentato) comportando una minore accuratezza della RM nella valutazione sia dimensionale che cinetica della massa residua [12].

I risultati ottenuti dimostrano che l'analisi multiparametrica effettuata con CEUS correla con la RM e sembra un valido indice di risposta alla terapia.

Tuttavia, l'esiguo numero del campione in esame, e la complessa riproducibilità delle valutazioni post-processing costituiscono limiti della nostra esperienza e necessitano, pertanto, di ulteriori conferme.

Bisogna ricordare, inoltre, le differenti proprietà cinetiche del mezzo di contrasto ecografico, ad esclusiva distribuzione intravascolare rispetto a quello utilizzato in RM (a distribuzione bicompartimentale), che rendono più difficile un corretto confronto tra le due metodiche [13]. Tali differenze sono, tuttavia, più evidenti durante le fasi tardive dopo l'iniezione del mezzo di contrasto, inficiando in misura minore lo studio precoce (primo minuto dall'iniezione).

Conclusioni

La valutazione dinamica dell'enhancement intralesionale eseguita con CEUS correla con la RM e sembra un valido indice di risposta alla chemioterapia neoadiuvante del carcinoma mammario localmente avanzato o operabile ma superiore a 2 cm. Entrambe le metodiche si sono dimostrate altamente sensibili, accurate e strettamente correlate con la risposta anatomopatologica alla terapia.

Pertanto si può ipotizzare di eseguire la CEUS al posto della RM, laddove quest'ultima non sia disponibile o sia necessario liberare del tempo macchina per usi in cui la RM non sia sostituibile.

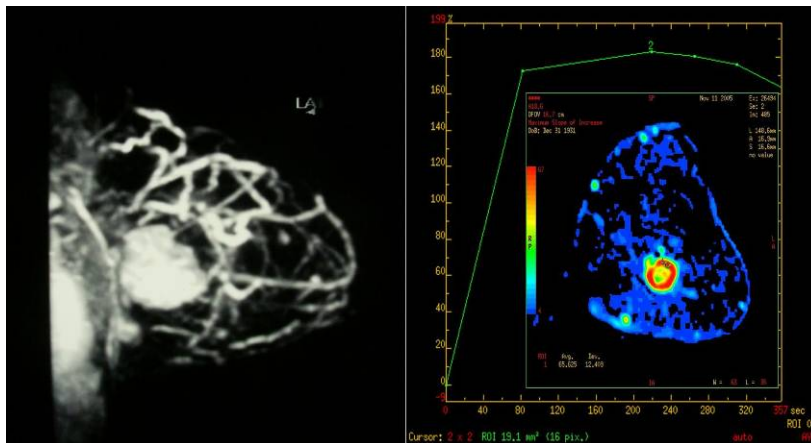


Fig. 3 RM in pz responder. La valutazione di base prima della chemioterapia evidenzia un'ampia lesione a livello dei quadranti profondi della mammella con curve derivate T/IS di tipo II.

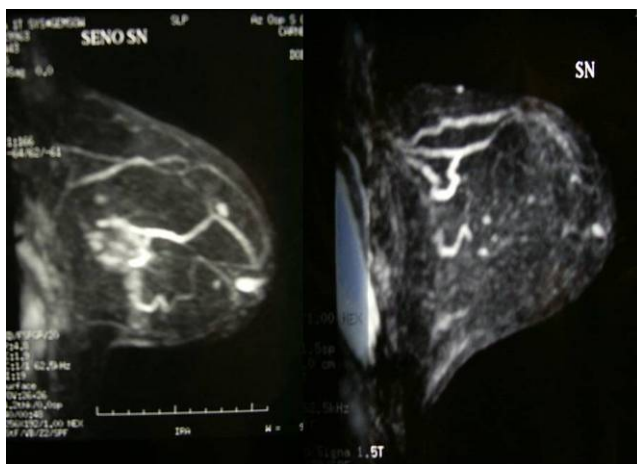


Fig. 4 RM in pz responder. Stesso caso di fig. 3 dopo il quarto ciclo di NAC (a sinistra) e prima dell'intervento chirurgico (a destra) che evidenzia la completa scomparsa dell'area di contrast-enhancement patologico.

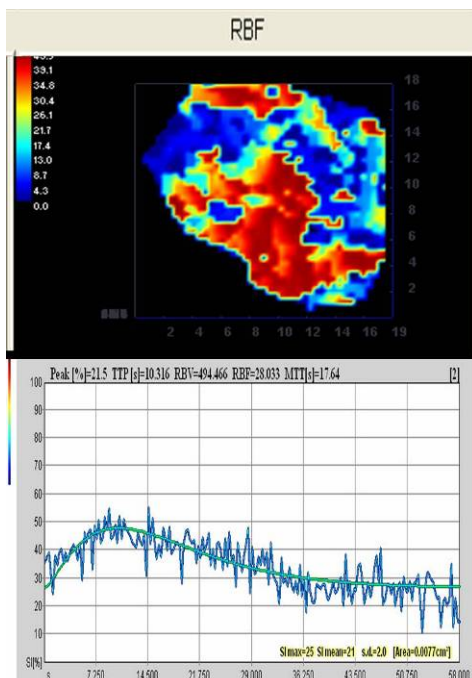


Fig. 5 CEUS in pz responder. Stessa paziente di fig. 3 prima della terapia in cui la mappa parametrica è rossa in rapporto ad elevato contrast-enhancement intralasionale (flusso ematico regionale, RBF) e la curva T/IS derivata è di tipo irregolare con wash out.

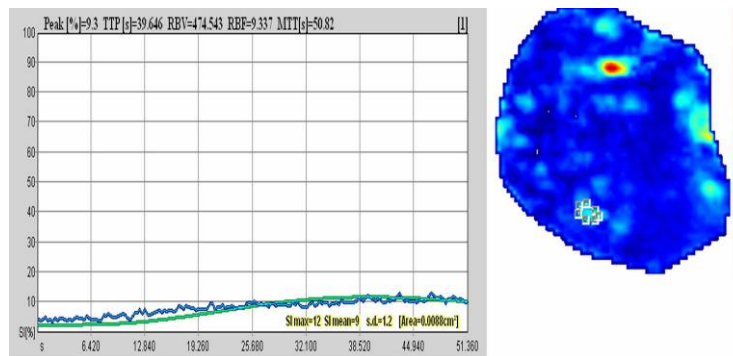


Fig. 6 CEUS in pz responder. Stesso caso di fig. 5 dopo il sesto ciclo di NAC evidenzia la completa scomparsa dell'area di contrast enhancement patologico.

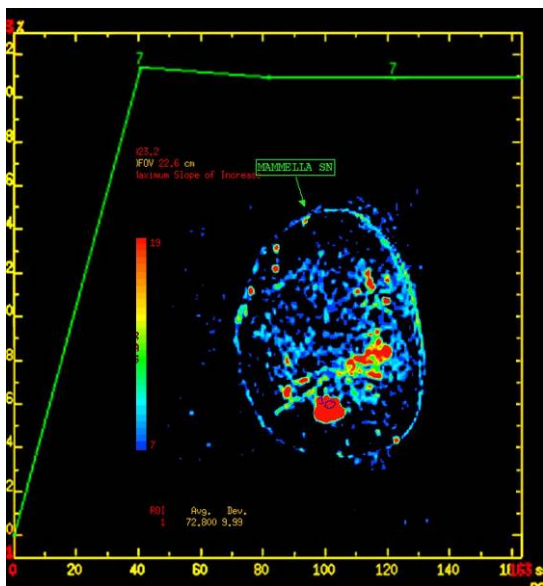


Fig. 7 RM in pz non responder. La valutazione prima della NAC evidenzia una curva T/IS di tipo II con plateau.

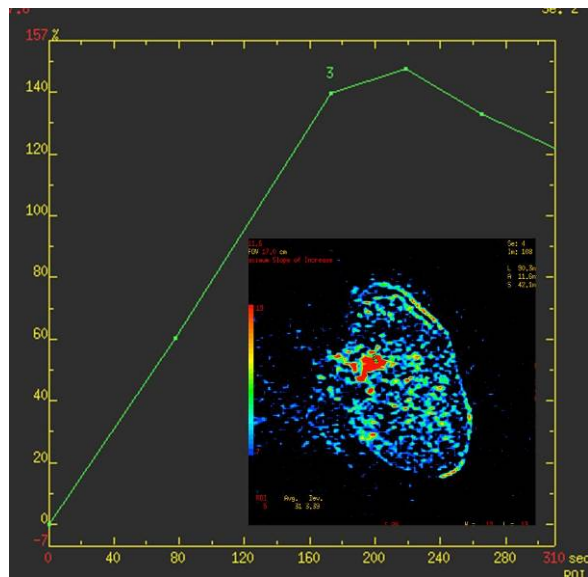


Fig. 8 RM in pz non responder. Stessa pz di fig. 7 dopo NAC che mostra persistenza di enhancement patologico.

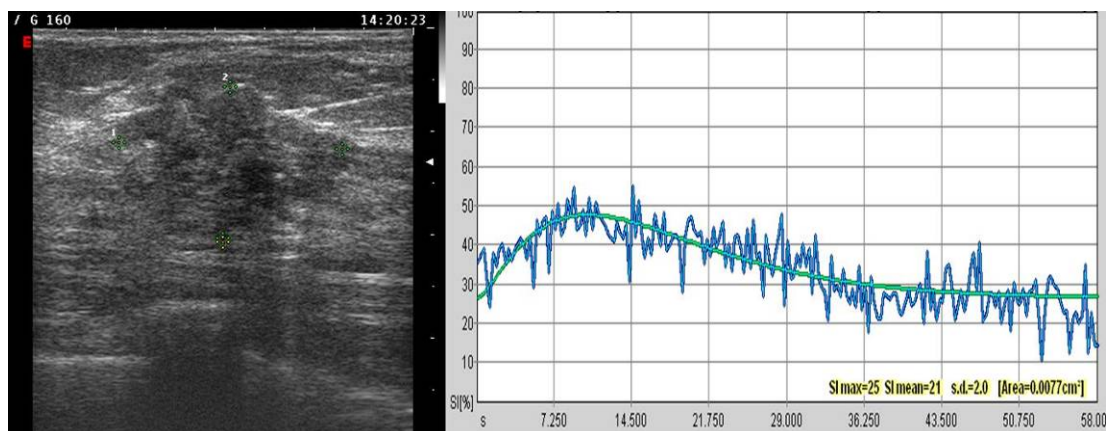


Fig. 9 CEUS in pz non responder. Valutazione cinetica pre-trattamento con curva T/IS di tipo irregolare.

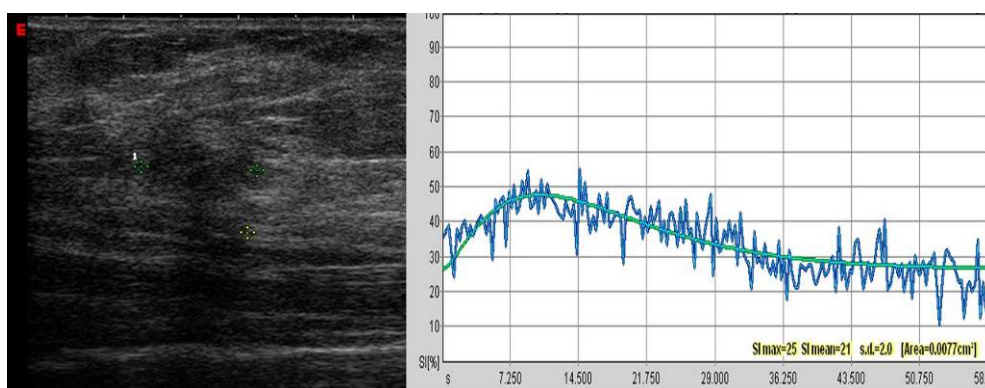


Fig. 10 CEUS in pz non responder. Stesso caso di fig. 9 dopo terapia evidenzia persistenza di contrast enhancement con curva T/IS irregolare.

Ringraziamento

Gli autori ringraziano il Dott. Maurizio Rossi e l'ing. Francesca Magri della Bracco Imaging.

Bibliografia

- [1] Kanazawa T, Akashi-Tanaka S, Iwamoto E, et al. Diagnostic of complete response to neoadjuvant chemotherapy using diagnostic imaging in primary breast cancer patients. *The Breast Journal*, 2005; 11(5):311-316.
- [2] Budzar AU, Hunt K, Smith T, et al. Significantly higher pathological complete remission (PCR) rate following neoadjuvant therapy with trastuzumab(H), paclitaxel(P), and anthracycline-containing chemotherapy(CT): initial results of a randomised trial in operable breast cancer(BC)with HER/2 positive disease. *J Clin Oncol* 2004; 22 (july 15 Supl): 520.
- [3] Charfare H, Limongelli S, Purushotham A.D. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *British Journal of Surgery* 2005;92:14-23.
- [4] Smith I.E., Chua S. ABC of breast diseases Medical treatment of early breast cancer. IV: neoadjuvant treatment. *BMJ* 2006;332:223-224.
- [5] Grandinetti M.L., Cossu E., Simonetti G. Chemioterapia Neoadiuvante. In Del Maschio A, Pozzi Mucelli R, Mezzi di contrasto in Risonanza Magnetica - II edition. Poletto ed.; 2003:199-206.
- [6] Herrada J, Iyer RB, Atkinson EN et al. Relative value of physical examination, mammography and breast sonography in evaluating the size of the primary tumor and regional lymph node metastases in women receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Clinical Cancer Res* 1997;3:1565-9.
- [7] Ricci P, Cantisani V, Ballesio L, et al. Benign and malignant breast lesions: efficacy of real time contrast-enhanced ultrasound vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound Med* 2007;28: 57-62.
- [8] Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, et al. Dynamic Breast MR Imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology*1999;211:101-10.
- [9] Ogston K, Miller I, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *The Breast* 2003;12: 320-7.
- [10] Rieber A, Brambs Hj, Gabelmann A, et al. Breast MRI for monitoring response of primary breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 2002 July;12(17):1711-9.
- [11] Trecate G, Vernaghi D. I tumori mammari localmente avanzati. In: Risonanza Magnetica della mammella. Idelson Gnocchi 2006:25-31.
- [12] Harms S.E. Staging for Breast Cancer Treatment. In: Stark DD., Bradley WJ., Magnetic resonance imaging, Third Edition Mosby,1999:321-33.
- [13] Greis C. Technical review of contrast-enhanced ultrasonography. In: Greis C, Jedrzejczyk M, Contrast Enhancement Ultrasound in General Imaging. Springer, 2005:1-8.

[14] Thibault F, Nos C. et al. MRI of surgical planning in patients with breast cancer who undergo preoperative chemotherapy. AJR 2004;183:1159-68.