

Indicazioni alla risonanza magnetica mammaria

Documento di Consenso dal Congresso Attualità in Senologia - Firenze 2007

COORDINAMENTO

Francesco Sardanelli (Milano), Gianmarco Giuseppetti (Ancona), Giuseppe Canavese (Genova)

RESPONSABILI DEI GRUPPI DI LAVORO

- Tecnica e metodologia (RM con MdC)
Chiara Zuiani (Udine)
- Sorveglianza delle donne ad alto rischio
Franca Podo (Roma)
- Stadiazione locale pre-trattamento chirurgico
Laura Martincich (Candiolo, Torino)
- Valutazione effetto della chemioterapia neoadiuvante:
Massimo Federico (Modena)
- Mammella trattata per carcinoma:
Stefano Corcione (Ferrara)
- CUP sindrome e mammella secernente:
Pietro Panizza (Milano)
- Studio della mammella con protesi:
Elsa Cossu (Roma)

HANNO COLLABORATO

Carmine Alfano (Perugia), Paolo Belli (Roma), Anna Ciolotti (Pisa), Massimo Calabrese (Genova), Laura Cortesi (Modena), Alfonso Fausto (Milano), Massimiliano Genaro (Milano), Rossano Girometti (Udine), Raffaele Ienzi (Palermo), Siranoush Manoukian (Milano), Doralba Morone (Firenze), Jacopo Nori (Firenze), Paola Panzarola (Perugia), Riccardo Ponzone (Candiolo, Torino), Pietro Torricelli (Modena), Gianluca Valeri (Ancona)

REFEREE

Simonetta Bianchi (Firenze), Alessandro Del Maschio (Milano), Cosimo Di Maggio (Padova), Alberto Luini (Milano), Sandro Morassut (Aviano), Antonio Orlacchio (Roma), Francesco Pane (Catania), Giovanni Simonetti (Roma).

STEERING COMMITTEE

Luigi Cataliotti (Firenze), Massimo Federico, (Modena), Lorenza Marotti (Firenze), Marco Rosselli Del Turco (Firenze), Francesco Sardanelli (Milano)

Introduzione

La risonanza magnetica (RM) mammaria è in fase di crescente utilizzo clinico, soprattutto per le applicazioni che richiedono la somministrazione di mezzo di contrasto (MdC) paramagnetico, mentre permane il ruolo della RM senza MdC nella valutazione degli impianti protesici. Il presente documento propone una codificazione sintetica delle indicazioni accettabili con potenziale vantaggio per le donne, secondo la valutazione delle evidenze presenti in letteratura e l'opinione del gruppo di esperti estensori del documento. Data la mole di nuovi lavori che costantemente sono pubblicati, il contenuto del documento è ovviamente limitato a quanto disponibile fino all'estate 2007. L'esigenza di sintesi e leggibilità ha consigliato una stesura per punti a carattere operativo che consenta una discussione e una decisione sul "consenso" essenzialmente pratica. In generale si raccomanda che l'indagine sia eseguita presso Centri che siano in grado di combinare l'esperienza senologica relativa all'imaging convenzionale (mammografia ed ecografia) e ai prelievi agobiottici (sotto guida stereotassica ed ecografica) con quella specifica in RM mammaria e che garantiscano l'esecuzione del second look ecografico per i reperti non rilevati all'imaging convenzionale pre-RM. Non si ritiene che vi siano evidenze in favore dell'utilizzo della RM quale approccio diagnostico nella caratterizzazione di reperti equivoci all'imaging convenzionale in tutte le situazioni nelle quali sia praticabile il prelievo agobiottico sotto guida ecografica o stereotassica né in favore dello studio di donne non ad alto rischio asintomatiche e con imaging convenzionale negativo.

0. Tecnica e metodologia (RM con MdC)

0.1. Timing. A) Onde ridurre il più possibile il rischio di falsi positivi, nelle donne fertili si raccomanda l'esecuzione della RM mammaria con MdC nella seconda settimana del ciclo mestruale ovvero dal 7° al 14° giorno dall'inizio delle mestruazioni (anche in caso di uso di contraccettivi orali). B) In caso di terapia sostitutiva postmenopausale



si raccomanda l'esecuzione della RM mammaria con Mdc dopo 2-3 mesi dalla sospensione del trattamento. Deroghe a tali raccomandazioni sono possibili nei casi ritenuti urgenti.

0.2. Requisiti hardware necessari. A) Magneti con intensità di campo ≥ 1 Tesla (meglio se ≥ 1.5 T) e gradienti ≥ 20 mT/m. B) Bobine dedicate bilaterali, meglio se multicanale. C) Iniettore automatico a doppia siringa (Mdc e fisiologica).

0.3. Protocollo di imaging minimo. A) Studio morfologico bilaterale (ad eccezione dei casi di pregressa mastectomia) con almeno una sequenza ad alto contrasto (T2-pesata, STIR o SPIR) e piano di scansione scelto dall'operatore. B) Sequenza dinamica bilaterale (ad eccezione dei casi di pregressa mastectomia) bi- o tridimensionale T1-pesata con o senza saturazione del grasso, con spessore di strato consigliato ≤ 2 mm, risoluzione spaziale nel piano ≤ 1.5 mm² (meglio se ≤ 1 mm²), risoluzione temporale ≤ 120 s, piano di scansione scelto dall'operatore.

0.4. Tecniche complementari. Tecniche non ancora validate su larga scala quali la spettroscopia protonica, l'imaging pesato in diffusione e la perfusione, sono da considerarsi complementari e non sostitutive del protocollo minimo. Se ne auspica l'utilizzo nel contesto di studi approvati dai Comitati Etici.

0.5. Mezzo di contrasto. Chelati del Gadolinio (Gd) 0.5 molariali alla dose standardizzata di 0.1 mmol/kg, pari a 0.2 ml/kg (ad esempio, 14 ml in donne con peso di circa 70 kg) con velocità di iniezione di 2 ml/s e flushing di soluzione fisiologica (20 ml a 2 ml/s).

0.6. Post processing. A) Sottrazione temporale (immagine postcontrasto meno immagine precontrasto), obbligatoria in caso di sequenza dinamica senza soppressione del grasso. B) Analisi dinamica condotta mediante posizionamento di ROI (plurime se possibile) nel contesto delle aree di maggiore enhancement di ciascuna delle formazioni evidenziate (con eventuale utilizzo di software dedicati ufficialmente approvati), obbligatoria in caso di formazioni con enhancement con diametro ≥ 5 mm.

0.7. Interpretazione. Si raccomanda l'utilizzo di sistemi standardizzati di interpretazione, quali l'MRI BI-RADS lexicon e lo score di Fischer-Baum.

0.8. Agobiopsia sotto guida RM. Se ne raccomanda l'esecuzione con apparecchiature dedicate, ufficialmente approvate per tale procedura. Si raccomanda che i Centri che eseguono RM mammaria, qualora non siano dotati di apparecchiatura dedicata alle biopsie RM-guidate, siano connessi funzionalmente mediante accordi predefiniti con Centri dotati di tale apparecchiatura ai quali verranno inviate, dopo second look ecografico, le Pazienti con reperti visibili alla sola RM per i quali vi è indicazione all'agobiopsia.

0.9. Documentazione. Si consiglia di allegare al referto e all'eventuale CD, una selezione di immagini che documentino ciò che viene descritto nel corpo del referto stesso.

1. Sorveglianza delle donne ad alto rischio

1.1. Alto rischio di carcinoma mammario. Studi recenti hanno dimostrato l'utilità della RM con Mdc nella sorveglianza delle donne ad alto rischio, indicando livelli di sensibilità superiori a quelli dell'imaging convenzionale e accettabili livelli di specificità e valore predittivo positivo.

Ne è derivata la pubblicazione di linee-guida quali quelle dell'American Cancer Society, USA e del National Institute for Clinical Excellence - National Collaborating Center for Primary Care, UK.

Sulla base delle evidenze pubblicate e dell'analisi delle linee-guida disponibili, si raccomanda l'esecuzione di RM con Mdc a cadenza annuale (nel contesto di programmi di sorveglianza che includano altresì visita clinica, mammografia ed ecografia) nelle donne classificate ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario sulla base di almeno uno dei seguenti criteri: **A)** test genetico positivo per mutazione patogena nei geni *BRCA1*, *BRCA2* o *TP53* (sindrome di Li-Fraumeni) nel soggetto; **B)** test genetico positivo per mutazione patogena nei geni *BRCA1*, *BRCA2* o *TP53* (sindrome di Li-Fraumeni) in un parente di primo grado del soggetto in assenza di test sul soggetto stesso); **C)** storia familiare corrispondente ad una probabilità di presenza di mutazione patogena nel soggetto

≥30% sulla base della valutazione di un genetista oncologo mediante modelli che includano la storia familiare; **D**) storia familiare corrispondente a lifetime risk di carcinoma mammario ≥25% sulla base della valutazione di un genetista oncologo mediante modelli che includano la storia familiare.

1.2. Età di inizio e fine della sorveglianza. Potrà iniziare a partire dai 25 anni di età, o anche da età inferiori (ma non prima dei 18 anni) nei casi in cui si sia avuta diagnosi di carcinoma mammario in un familiare di primo, secondo o terzo grado prima dei 35 anni di età, anticipando l'inizio della sorveglianza di 5-10 anni rispetto all'età di insorgenza nel familiare. Allo stato attuale non ci sono evidenze che consentano di definire a quale età porre termine alla sorveglianza diagnostica sebbene numerosi studi abbiano riportato un'elevata proporzione di casi di tumore mammario diagnosticati anche con sola RM tra i 50 e i 70 anni in donne ad alto rischio genetico-familiare.

1.3. Donne incluse nei programmi di sorveglianza con età inferiore a 36 anni. In tali soggetti, data la bassa probabilità di tumori invasivi falsi negativi alla RM e all'ecografia e veri positivi alla mammografia, il controllo multimodale può essere limitato a visita clinica, ecografia e RM. Tuttavia, qualora l'indagine RM non sia eseguibile (ad es. per claustrofobia o controindicazioni) o abbia prodotto un risultato tecnicamente inadeguato (ad es. per artefatti da movimento), il controllo multimodale dovrà includere anche la mammografia.

1.4. Progresso trattamento radioterapico. Si propone analogo esecuzione di RM con MdC a cadenza annuale nelle donne che siano state sottoposte tra 10 e 30 anni di età a trattamenti radioterapici al torace (ad es. per Linfoma di Hodgkin).

1.5. Livelli intermedi di lifetime risk e altre condizioni. Non esistono sufficienti evidenze a favore o contro la RM annuale nelle donne con lifetime risk ≥15% e <25% calcolato mediante modelli che includano la storia familiare o nelle donne con storia personale di carcinoma mammario (DCIS incluso), di neoplasia lobulare intraepiteliale o iperplasia duttale atipica o con mammelle disomogeneamente o estremamente dense alla mammografia, in assenza di altri fattori predisponenti al carcinoma mammario.

1.6. Lifetime risk inferiore al 15%. Non esiste indicazione a favore dell'esecuzione di RM mammaria annuale nelle donne con tale livello di rischio.

1.7. Esenzione dai ticket. Si auspica che mediante opportuni accordi tra il Ministero e la Conferenza Stato-Regioni possa essere definita l'esenzione dai ticket per il controllo clinico e la diagnostica strumentale nel follow-up delle donne a rischio genetico-familiare di tumore mammario inserite in programmi di sorveglianza multimodale presso centri qualificati (*).

2. Stadiazione locale pre-trattamento chirurgico

2.1. La RM mammaria ha maggiore sensibilità, rispetto all'imaging convenzionale (mammografia ed ecografia), nella stadiazione locale del carcinoma mammario (dimensioni della lesione indice, multifocalità, multicentricità, lesioni maligne controlaterali). La non ottimale specificità rende tuttavia spesso necessari approfondimenti diagnostici aggiuntivi (second look ecografico con agobiopsia ecoguidata; eventuali biopsie RM-guidate in caso di lesioni visibili alla sola RM). La frequenza di modificazione del planning terapeutico riportata è di circa un quinto dei casi a fronte di un tasso conosciuto di recidive locali dopo trattamento conservativo e radioterapia senz'altro inferiore. A fronte di una più completa stadiazione locale di malattia, sussiste quindi un rischio di overtreatment chirurgico. Non vi sono ad oggi evidenze da studi controllati né in favore né contro un positivo impatto della RM pre-chirurgica sulla sopravvivenza libera da malattia o sulla sopravvivenza globale. Partendo da tali considerazioni, si ritiene che la RM prechirurgica sia indicata nelle donne con multifocalità o multicentricità o tumore controlaterale sospettati all'imaging convenzionale o all'esame clinico.

2.2. In tutte le rimanenti condizioni, si raccomanda di affidare la selezione delle pazienti da inviare a RM prechirurgica a un team multidisciplinare composto da radiologi, chirurghi/ginecologi, oncologi, anatomopatologi e radioterapisti.

(*) Tale esigenza è stata manifestata dal Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), Prof. Enrico Garaci, al Ministro della Salute mediante lettera inviata il 12 Dicembre 2006, con il supporto di 45 esperti italiani.

2.3. I risultati dell'indagine RM pre-chirurgica devono sempre essere considerati in funzione degli esami clinico, mammografico ed ecografico ed adeguatamente verificati (mediante second look ecografico ed eventuale agobiopsia, RM-guidata in caso di lesioni visibili alla sola RM) presso lo stesso Centro in cui è stata eseguita la RM diagnostica o presso Centro connesso al primo sulla base di accordi predefiniti.

2.4. Si raccomanda infine che eventuali modificazioni dell'approccio chirurgico secondarie all'esecuzione della RM vengano decise dopo valutazione da parte del team multidisciplinare.

3. Valutazione dell'effetto della chemioterapia (CT) neoadiuvante

3.1. Sebbene la RM rappresenti la tecnica più accurata nella valutazione dell'effetto della CT neoadiuvante nelle Pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato, il suo impatto sull'outcome non è ancora stato dimostrato. Tuttavia, poiché l'utilizzo della RM non modifica l'iter terapeutico di queste Pazienti in termini di potenziale overtreatment, considerato anche il limitato numero di soggetti potenzialmente candidati, si ritiene possa essere eseguita sulla base di protocolli che prevedano la valutazione RM prima, durante e al termine della CT neoadiuvante. Un protocollo ottimizzato dovrebbe essere basato sulle seguenti raccomandazioni: A) la prima RM sia eseguita non oltre due settimane prima dell'inizio della CT; B) l'esame RM intermedio, qualora vengano attuati schemi di CT con sequenze di farmaci, sia eseguito circa due settimane dopo la fine del ciclo intermedio (2-4 cicli, a seconda del programma terapeutico); C) l'ultima RM sia eseguita circa due settimane dopo l'ultimo ciclo di CT e preceda l'intervento chirurgico di non oltre due settimane.

4. Mammella trattata per carcinoma

4.1. La RM presenta elevati livelli di sensibilità e specificità nella differenziazione tra recidiva locale (o residuo tumorale) e cicatrice chirurgica. La sua esecuzione appare indicata nelle Pazienti con esame clinico e/o imaging convenzionale sospetti quando si verificano una o più delle seguenti condizioni: A) l'esame bioptico percutaneo non è tecnicamente eseguibile; B) si ritiene che l'esame bioptico percutaneo abbia scarse probabilità di essere risolutivo; C) il risultato dell'esame bioptico percutaneo non è conclusivo; D) il quadro clinico e l'imaging convenzionale non sono risolutivi per l'identificazione dell'estensione della recidiva, se l'informazione ottenibile con RM è ritenuta potenzialmente utile al fine di definire l'approccio terapeutico (ad esempio, scelta tra reintervento parziale e mastectomia).

4.2. Poiché l'accuratezza diagnostica della RM eseguita allo stato dell'arte non sono sostanzialmente influenzata dal pregresso trattamento chirurgico o radioterapico (anche recente), non sussiste la necessità di intervalli temporali minimi dalla fine dei trattamenti prima dell'esecuzione della RM.

4.3. Non vi è indicazione alla RM quale indagine di follow-up nelle Pazienti trattate per tumore mammario in assenza di altre condizioni predisponenti che configurino una condizione di alto rischio.

5. Carcinoma unknown primary (CUP) syndrome

5.1. In caso di diagnosi bioptica di metastasi (linfonodale o in altra sede) da probabile primitivo mammario con clinica e imaging convenzionale negativi (CUP syndrome), la RM ha mostrato livelli elevati di sensibilità, visualizzando la lesione primitiva nel 50 % circa dei casi, consentendo di procedere al trattamento più adeguato. La CUP syndrome rappresenta quindi una indicazione elettiva alla RM mammaria.

5.2. Se viene evidenziata una lesione sospetta alla RM si procederà a second look ecografico e agobiopsia ecoguidata (RM-guidata se la lesione non è visibile ecograficamente).

5.3. Se la RM è negativa, considerato l'elevato valore predittivo negativo nei confronti del carcinoma infiltrante, si conferma l'attuale orientamento chirurgico a non intervenire sulla mammella in presenza di clinica e imaging negativi. In tale caso può essere indicato un follow-up sia con imaging convenzionale che con RM (con cadenza da definire in relazione al caso specifico).

6. Mammella secernente

6.1. La letteratura ha fornito evidenze di elevata accuratezza della RM nell'individuare lesioni in Pazienti con secrezione dubbia o sospetta dal capezzolo, anche non identificate alle tecniche tradizionali. La RM mammaria può essere indicata, dopo mammografia ed ecografia, nei casi in cui la galattografia sia non eseguibile o non conclusiva.

7. Protesi

7.1. La RM è notevolmente più accurata, rispetto all'esame clinico e all'imaging convenzionale, nella valutazione dello stato dell'impianto e delle complicanze periprotetiche, sia per le protesi a scopo cosmetico sia per le ricostruzioni dopo interventi oncologici.

7.2. Lo studio RM (senza Mdc) degli impianti protesici deve essere effettuato con sequenze specifiche (alcune delle quali attenuano selettivamente il segnale di grasso, acqua o silicone) secondo almeno due piani di scansione perpendicolari (sagit-

tale e assiale o coronale), a strato sottile.

L'effettuazione dell'indagine richiede la conoscenza preliminare del tipo di protesi impiantata e del suo contenuto, esigenza ineludibile dopo la recente introduzione di impianti definiti RM-incompatibili dall'azienda produttrice.

7.3. Costituiscono indicazione alla RM senza MdC: **A)** il sospetto clinico di rottura protesica con imaging convenzionale negativo o non conclusivo; **B)** l'approfondimento diagnostico dopo imaging convenzionale positivo o dubbio per rottura.

7.4. L'effettuazione della RM con MdC a complemento dello studio RM delle protesi senza MdC, sia nella medesima sessione d'indagine che con modalità differita, trova indicazione in caso di: **A)** positività clinica periprotetica con mammografia ed ecografia non conclusiva; **B)** programmato reintervento di rimozione della/delle protesi, con o senza impianto di nuove protesi.

7.5. Costituisce indicazione alla RM senza e con MdC in unica sessione il sospetto clinico o all'imaging convenzionale di rottura di protesi e/o di residui di materiale protesico e/o di nodulo parenchimale in mammelle già sottoposte ad espianto di protesi senza o con successivo reimpianto di nuove protesi.

7.6. Non vi sono evidenze a favore dell'impiego della RM senza e con MdC nel controllo periodico di donne asintomatiche portatrici di protesi.

Bibliografia

0. Tecnica e metodologia (RM con MdC)

- American College of Radiology. ACR breast imaging reporting and data system (BIRADS): breast imaging atlas. Reston, Va: American College of Radiology, 2003.
- American College of Radiology. ACR practice guideline for the performance of magnetic resonance imaging (MRI) of the breast. In: Practice guidelines and technical standards 2004. Reston, VA, 2004. See also: www.acr.org/s_acr/bin.asp?CID=549&DID=17775&DOC=FILE.PDF
- Baum F, Fischer U, Voshenrich R, Grabbe E. Classification of hypervascularized lesions in CE MR imaging of the breast. *Eur Radiol* 2002;12:1087-1092.
- Kuhl CK. Current status of breast MR imaging. Part 1. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology* 2007;244:672-691.
- Perlet C, Heywang-Kobrunner SH, Heinig A, et al. Magnetic resonance-guided, vacuum-assisted breast biopsy: results from a European multicenter study of 538 lesions. *Cancer*. 2006;106:982-990.

1. Sorveglianza delle donne ad alto rischio

- National Institute for Clinical Excellence (NICE), National Collaborating Centre for Primary care. Familial breast cancer – The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. Partial update. Draft consultation. May 2006. Available at <http://www.nice.org.uk/download.aspx?o=317667>. Accessed 20 March 2007.
- Robson M, Offit K. Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:154-162.
- Sardanelli F, Podo F, D'Agnolo G et al. Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HiBCRIT study): Interim results. *Radiology* 2007; 242:698-715.
- Sardanelli F, Podo F. Breast MR imaging in women at high-risk of breast cancer. Is something changing in early breast cancer detection? *Eur Radiol* 2007; 17:873-887.
- Saslow D, Boetes C, Burke W, et al (for the American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group). American Cancer Society Guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:75-89.

2. Stadiazione locale pre-trattamento chirurgico

- Derloo E, Deterse JL, Rutgers E et al. Additional breast lesions in patients eligible for breast-conserving therapy by MRI: Impact on preoperative management and potential benefit of computerized analysis. *Eur J Cancer* 2005; 41:1393-1401.
- Fischer U, Zachariae O, Baum F, von Heyden D, Funke M, Liersch T. The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 2004;14:1725-1731.
- Fischer U, Baum F, Luftner-Nagel S. Preoperative MR Imaging in patients with breast cancer: Preoperative staging, effects on recurrence rates, and outcome analysis. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2006, 14:351-362.
- Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, et al. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356:1295-303.
- Sardanelli F, Giuseppetti GM, Panizza P. Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard. *AJR Am J Roentgenol* 2004, 183:1149-1157.

3. Valutazione dell'effetto della chemioterapia (CT) neoadiuvante

- Belli P, Costantini M, Malaspina C et al. MRI accuracy in re-

sidual disease evaluation in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Clin Radiol* 2006;61:946-953

- Martincich L, Montemurro F, De Rosa G, et al. Monitoring response to primary chemotherapy in breast cancer using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res Treat* 2004;83:67-76.

- Montemurro F, Martincich L, De Rosa G, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI and sonography in patients receiving primary chemotherapy for breast cancer. *Eur Radiol* 2005;15:1224-1233.

- Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, Esserman LJ, et al. MRI measurements of breast tumor volume predict response to neoadjuvant chemotherapy and recurrence-free survival. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:1774-1781.

- Pickles M., Martin Lowry et al. Role of dynamic contrast enhanced MRI in monitoring early response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005;91:1-10

4. Mammella trattata per carcinoma

- Belli P, Costantini M, Romani M, Marano P, Pastore G. Magnetic resonance imaging in breast cancer recurrence. *Breast Cancer Res Treat* 2002, 73:223-235.

- Kuhl CK. Current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications. *Radiology* 2007;244:672-691.

- Morakkabati N, Leutner CC, Schmiedel A, Schild HH, Kuhl CK. Breast MR imaging during or soon after radiation therapy. *Radiology*. 2003;229:893-901.

- Seely JM, Nguyen ET, Jaffey J. Breast MRI in the evaluation of locally recurrent or new breast cancer in the postoperative patient: Correlation of morphology and enhancement features with the BI-RADS category. *Acta Radiol* 2007 Jun 28;:1-8 [Epub ahead of print]

- Sundararajan S, Tohno E, Kamma H, Ueno E, Minami M. Detection of intraductal component around invasive breast cancer using ultrasound: correlation with MRI and histopathological findings. *Radiat Med* 2006;24:108-114.

5. Carcinoma unknown primary (CUP) syndrome

- Buchanan CL, Morris EA, Dorn PL et al. Utility of breast magnetic resonance imaging in patients with occult primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12:1045-1053.

- Galimberti V, Bassani G, Monti S, et al. Clinical experience with axillary presentation breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88:43-47.

- Olson JA Jr, Morris EA, Van Zee KJ, Linehan DC, Borgen PI. Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000;7:411-415.

- Schelfout K, Kersschot E, Van Goethem M, et al. Breast MR

imaging in a patient with unilateral axillary lymphadenopathy and unknown primary malignancy. *Eur Radiol* 2003;13:2128-2132.

- Schorn C, Fischer U, Luftner-Nagel S et al. MRI of the breast in patients with metastatic disease of unknown primary. *Eur Radiol*. 1999; 9:470-473.

6. Mammella secernente

- Daniel BL, Gardner RW, Birdwell RL, et al. MRI of intraductal papilloma of the breast. *Magn Reson Imaging* 2003;21:887-892.

- Hirose M, Otsuki N, Hayano D, et al. Multi-volume fusion imaging of MR ductography and MR mammography for patients with nipple discharge. *Magn Reson Med Sci* 2006;5:105-112.

- Ishikawa T, Momiyama N, Hamaguchi Y, et al. Evaluation of dynamic studies of MR mammography for the diagnosis of intraductal lesions with nipple discharge. *Breast Cancer* 2004;11:288-294.

- Nakahara H, Namba K, Watanabe R, et al. A comparison of MR imaging, galactography and ultrasonography in patients with nipple discharge. *Breast Cancer* 2003;10:320-329.

- Orel SG, Dougherty CS, Reynolds , et al. MR imaging in patients with nipple discharge: initial experience. *Radiology* 2000;216:248-254.

7. Protesi

- Azavedo E, Bonè B. Imaging breast with silicone implants. *Eur Radiol* 1999; 9:349-355.

- Berg WA, Caskey CI, Hamper UM et al: Diagnosing breast implant rupture with MR imaging, US and mammography. *Radiographics* 1993; 13:1323-1336.

- Berg WA, Nguyen TK, Middleton MS et al. MR imaging of extracapsular silicone from breast implants: diagnostic pitfalls. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178:465-472.

- Middleton MS, Mc Namara MP. Breast implant classification with MR correlation. *Radiographics* 2000; 20:E1.

- Herborn CU, Marincek B, Erfmann D et al.. Breast augmentation and reconstructive surgery: MR imaging of implant rupture and malignancy. *Eur Radiol* 2002; 12:2198-2206.