

Accuratezza della biopsia percutanea di calcificazioni isolate identificate alla mammografia

Esperienza con un sistema di biopsia con aspirazione di frustoli mediante vuoto con ago da 11 G

Daniela AMBROGETTI - Simonetta BIANCHI*
Stefano CIATTO

Scopo. Valutare l'accuratezza diagnostica della biopsia stereotassica con aspirazione a vuoto (VAB) e aghi da 11 G su calcificazioni isolate a morfologia sospetta identificate alla mammografia.

Materiale e metodi. Analisi retrospettiva di 364 procedure consecutive, eseguite presso il nostro Centro dal Febbraio 1999 al Giugno 2002. La diagnosi finale si è basata sull'esito istologico alla chirurgia o sul follow-up nei casi non inviati a chirurgia (range 6-36, media 15,8 mesi). È stato attuato incrocio con registro tumori locale per identificare casi falsi negativi non diagnosticati presso il nostro Centro. Sono state valutate l'accuratezza diagnostica e il viraggio dell'iperplasia duttale atipica (ADH) a carcinoma o del carcinoma duttale in situ (DCIS) a invasivo (INV) alla biopsia chirurgica. È stato anche considerato il valore predittivo positivo (PPV) per carcinoma del giudizio radiologico (scala di sospetto da 1 a 5) e del volume del cluster di calcificazioni (solo per le lesioni unifocali).

Risultati. Sono state valutate 364 procedure di aspirazione (VAB) consecutive (età media 54,9, range 33-81). La diagnosi a VAB è risultata negativa, ADH, DCIS o INV rispettivamente in 192, 22, 126 o 24 casi. Su 188 casi con ADH o lesione più severa (meritevoli di approfondimento chirurgico) a VAB o a biopsia chirurgica, 16 avevano una diagnosi originale VAB negativa, comportando una sensibilità complessiva della VAB per queste lesioni del 91,4%. Il viraggio a lesioni più gravi alla biopsia chirurgica per i casi con follow-up è stato del 29,4% (5/17) per ADH (virate a DCIS=2, a INV=3) e del 17,3% (20/115) per DCIS. Su 221 casi con esito noto e mammografia disponibile per la revisione, nessun caso è stato giudicato non meritevole di biopsia, mentre il PPV per ADH o lesione più grave è stato del 37,1%, 65,9%, 90,9%, e 89,4% rispettivamente per i gradi di sospetto radiologico 2,3,4 and 5 (χ^2 per trend = 32,44, $p < 10^{-6}$). Il PPV per focolai unifocali rispettivamente di 0-60, 61-500 and >500 mm³, determinato su 195 casi, è stato del 70,0%, 72,4% e 89,4% (χ^2 per trend 2,36, $p=0.12$). L'assenza di calcificazioni alla radiografia dei frustoli è stata registrata in 20 casi (VAB negativa=18, ADH=1, INV=1) e si è associata ad una elevata probabilità di falso negativo con 4 casi di DCIS e 1 caso di INV alla successiva biopsia.

Conclusioni. La biopsia percutanea consente di evitare una biopsia chirurgica in un considerevole numero di soggetti con calcificazioni isolate sospette, anche se questo è associato ad un rischio non trascurabile di falsa negatività. L'opportunità di una biopsia chirurgica nei casi negativi alla VAB si dovrebbe basare anche su altre variabili (ad es. il grado di sospetto radiologico). VAB ha considerevoli limiti nel tipizzare le lesioni mammarie, in quanto la diagnosi di ADH e DCIS si associa ad un rischio notevole di sottostimazione. I casi di ADH e DCIS alla VAB dovrebbero essere confermati alla biopsia chirurgica prima di pianificare la strategia terapeutica del singolo caso.

PAROLE CHIAVE: Carcinoma mammario - Mammografia - Diagnosi - Biopsia percutanea.

Accuracy of percutaneous core biopsy of isolated breast microcalcifications identified by mammography. Experience with a vacuum-assisted large-core biopsy device

Purpose. To evaluate the diagnostic accuracy of 11-G vacuum-assisted stereotactic core biopsy (VAB) of isolated clusters of microcalcifications identified by mammography.

Materials and methods. Retrospective analysis of 364 consecutive procedures from February 1999 to June 2002. Final outcome was histological diagnosis at surgery or mammographic follow-up. Linkage with local cancer registry was available. Diagnostic accuracy and upgrading of atypical ductal hyperplasia (ADH) to carcinoma or of ductal carcinoma in situ (DCIS) to invasive carcinoma (INV) was evaluated. The positive predictive value (PPV) of radiological judgement (score 1 to 5) and of the cluster volume (only for unifocal lesions) for ADH or more severe lesions was also considered.

Results. A total of 364 consecutive VAB procedures were evaluated (average age 54.9, range 33-81). VAB report was negative, ADH, DCIS or INV in 192, 22, 126 or 24 cases, respectively. Of 188 cases with ADH or more severe reports at VAB or surgical biopsy 16 had an originally negative VAB report, yielding a sensitivity of 91.4%. Upgrading at surgical biopsy for cases with follow-up was 29.4% (5/17) for ADH (DCIS=2, INV=3) and 17.3% (20/115) for DCIS. Of 221 cases with known outcome and mammograms available for review PPV was 37.1%, 65.9%, 90.9%, and 89.4% for radiological suspicion degrees 2,3,4 and 5, respectively (χ^2 for trend = 32.44, $p < 10^{-6}$) and was 70.0%, 72.4% and 89.4% for cluster volumes of 0-60, 61-500 and >500 mm³, respectively (χ^2 for trend= 2.36, $p=0.12$) among 195 unifocal clusters. No microcalcifications were found at core radiography in 20 cases (VAB negative=18, ADH=1, INV=1) with DCIS or INV occurring in 4 or 1 case, respectively, at further surgery.

Conclusions. Core biopsy avoids unnecessary surgery in many subjects with suspicious microcalcifications, although it implies a non negligible risk of false negative report. Surgical biopsy in VAB negative cases could be indicated according to other variables (e.g. the degree of radiological suspicion). VAB has relevant limits in grading breast lesions, as ADH or DCIS are associated to a considerable risk of upgrading at surgical biopsy. VAB reports other than INV need to be confirmed at surgery before an individual treatment strategy may be defined.

KEY WORDS: breast carcinoma, mammography, diagnosis, core biopsy.

Introduzione

La biopsia percutanea (CB) è di comune impiego per la diagnosi differenziale delle lesioni mammarie. Questa metodologia ha una buona accuratezza [1-4], praticamente non ha prelievi inadeguati, e consente la diagnosi differenziale tra carcinoma in situ e invasivo, evitando in tal modo la necessità di biopsia intraoperatoria. La CB ha avuto un grande successo in alcuni paesi (ad es. USA, Italia), sia per l'inesperienza dei patologi nella citologia su agoaspirato, una buona tecnica in mani esperte [5], che per la bassa accuratezza intrinseca della citologia, particolarmente evidente in caso di microcalcificazioni isolate [5]. Tali alterazioni sono spesso associate a carcinoma duttale in situ (DCIS), e ciò implica la necessità non solo di differenziare tra lesione benigna e carcinoma, ma anche tra DCIS e carcinoma invasivo (INV), per consentire un congruo programma terapeutico.

Recentemente è stato sviluppato un sistema di biopsia percutanea (Mammotome,) associata alla aspirazione (VAB) che impiega aghi di calibro elevato (11G) rispetto a quanto in uso con la CB classica (14-18G), e un sistema coassiale di prelievo/aspirazione che consente prelievi multipli con un unico inserimento cutaneo. I vantaggi teorici del sistema sono costituiti dal prelievo di una quantità maggiore di tessuto da un'area mammaria più vasta: entrambe le condizioni dovrebbero aumentare l'accuratezza diagnostica e ridurre il rischio di tralasciare aree con componente invasiva.

Il Mammotome, è disponibile presso il nostro Centro di Firenze dal febbraio 1999 ed è stato essenzialmente impiegato per l'accertamento diagnostico di calcificazioni isolate non palpabili che, prima che la VAB fosse disponibile, venivano indagate con citologia stereotassica [5]. Questo elaborato riporta i risultati di questa esperienza su una serie consecutiva.

Materiale e metodi

Lo studio considera una serie consecutiva di microcalcificazioni isolate non palpabili, valutate come sufficientemente sospette da meritare un accertamento diagnostico invasivo, diagnosticate in corso di mammografia clinica o di screening presso il CSPO. La VAB è stata eseguita impiegando il sistema Mammotome, montato su apposito puntatore, adattato ad un tavolo da stereotassi Fisher Mammotest Plus/S. Il protocollo diagnostico impiegato per lo studio prevedeva il prelievo di almeno 6 frustoli, fino alla dimostrazione dell'avvenuto campionamento di calcificazioni mediante radiografia dei frustoli con ingrandimento diretto. Una diagnosi istologica di benignità alla VAB abitualmente ha evitato la biopsia chirurgica, salvo che in un limitato numero di casi con forte sospetto radiologico, mentre in caso di diagnosi di iperplasia duttale atipica (ADH) o lesione più grave si è proceduto con la biopsia chirurgica. In presenza di istologia sia VAB che chirurgica, la lesione più severa è stata considerata per la diagnosi finale.

Lo studio è stato mirato essenzialmente a valutare l'affidabilità della diagnosi di ADH e DCIS, confrontando la diagnosi VAB con la biopsia chirurgica. Il principale parametro investigato è stato il tasso di viraggio da ADH a carcinoma o da DCIS a INV.

Introduction

Percutaneous core biopsy (CB) is commonly employed for the differential diagnosis of breast lesions. This methodology has a good accuracy [1-4], almost no inadequate samplings, and allows for differential diagnosis between in situ and invasive carcinoma, thus avoiding the need for intraoperative frozen biopsy. CB had a great success in some countries (e.g. USA, Italy) also for the inexperience of some pathologists with fine needle aspiration cytology, a good technique in experienced hands [5], but also for the lower intrinsic accuracy of cytology, particularly evident for nonpalpable isolated microcalcifications [5]. Such lesions are often associated with ductal carcinoma in situ (DCIS), which implies the need not only to differentiate between a benign lesion and carcinoma, but also between in situ and invasive (INV) lesions, thus allowing for proper treatment planning.

Recently, the dedicated Mammotome, breast large core vacuum assisted biopsy (VAB) system has been developed, employing larger needles (11G) as compared to classic CB (14-18G), and a vacuum assisted coaxial device allowing multiple samplings with a single percutaneous insertion. The theoretical advantages of the system are represented by a larger amount of sampled tissue from a larger area: both conditions should increase diagnostic accuracy and reduce the risk of missing areas with invasive component.

The Mammotome, is available at the Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica of Florence since February 1999 and has been mainly used for the diagnostic assessment of isolated nonpalpable microcalcifications, which, before VAB was available, were studied with stereotactic fine needle aspiration cytology [5]. This paper reports the results of such experience on a consecutive series of cases.

Materials and methods

The study considers a consecutive series of nonpalpable isolated microcalcifications reported as suspicious enough to warrant invasive assessment, detected in the mammographic clinical and screening practice at the CSPO. VAB was performed using the arm assisted Mammotome, system, mounted on a Fisher Mammotest Plus/S stereotaxy table. The diagnostic protocol used for this study foresaw the sampling of at least 6 cores, until sampling of microcalcifications was ascertained at core radiography with direct magnification. A benign histological report at VAB usually excluded surgery, unless very strong suspicion was evident at mammography, whereas the evidence of atypical ductal hyperplasia (ADH) or more severe lesion prompted surgical excision. When both VAB and surgical biopsy were available, the worse result was assumed as the final outcome for the study purpose.

The study was essentially aimed at evaluating the reliability of VAB diagnosis of ADH and DCIS, comparing VAB and surgical biopsy results. The main investigated parameter was the rate of upgrading from ADH to carcinoma

Al fine di valutare il valore predittivo del grado di sospetto radiologico, i casi sono stati classificati in livelli di sospetto crescente (1=benigno, biopsia non necessaria, 2=biopsia necessaria, bassa probabilità di carcinoma, 3=biopsia necessaria, probabilità intermedia di carcinoma, 4=biopsia necessaria, alta probabilità di carcinoma, verosimilmente DCIS, 5=biopsia necessaria, alta probabilità di carcinoma, verosimilmente INV). La classificazione è stata retrospettiva, ad opera di uno di noi (SC), ignaro dell'esito finale dei singoli casi. La classificazione si è basata sui criteri morfologici tratti dalla letteratura, sommariamente riassumibili in: 1=morfologia anulare, a «tazzina da tè», grossolana a «goccia di cera», 2=morfologia «puntata» o «granulare» fine, lassa, 3=morfologia «granulare», con concentrazione spaziale, 4=morfologia «lineare», opacità di massa associata, 5=morfologia «ramificata». Per un'analisi più dettagliata dei criteri impiegati si rimanda a precedenti studi condotti presso il nostro Centro su tale argomento [6, 7].

Un altro parametro, possibilmente predittivo di INV, è stato valutato: il volume del focolaio di calcificazioni. Il volume è stato definito in base ai tre diametri maggiori (formula dell'ellissoide) e valutato retrospettivamente da uno di noi (SC). L'analisi è stata limitata ai soli focolai unifocali, non estesa alle lesioni multifocali o multicentriche.

Per ogni caso sono stati raccolti i seguenti dati: nome, età, numero del caso, data del prelievo VAB, livello di sospetto radiologico, focalità della lesione (unifocale, multifocale nello stesso quadrante, multicentrico in più quadranti), volume del focolaio unifocale, diagnosi citologica (se disponibile), numero di frustoli prelevati alla VAB, evidenza di calcificazioni alla radiografia dei frustoli, diagnosi istologica alla VAB, diagnosi istologica chirurgica, data dell'ultimo controllo mammografico negativo (invariato) per i casi non sottoposti a chirurgia. Il follow-up è stato attivo e diretto per tutti i casi con diagnosi VAB di ADH o più severa, mentre per i casi negativi alla VAB è stata raccomandata la mammografia annuale/biennale ed è stato fatto incrocio periodico con il Registro Tumori Toscana.

Risultati

Dal Febbraio 1999 al Giugno 2002 sono state eseguite 364 procedure stereotassiche VAB su calcificazioni isolate non palpabili. Un singolo operatore (DA) ha eseguito i prelievi. L'età dei soggetti in studio variava dai 33 agli 81 anni, 54,9 in media. La radiografia dei frustoli era disponibile per una revisione in 346 casi e le calcificazioni sono state evidenziate in 326 (94,2%).

La Tabella I mostra i risultati istologici alla VAB rispetto alla diagnosi finale (chirurgia o follow-up). La VAB è risultata negativa in 192 casi, dei quali 81 con follow-up disponibile (range 6-36, media 15,8 mesi) e negativo in 59: la biopsia chirurgica è stata eseguita comunque (per forte sospetto radiologico) in 22 casi con esito negativo, ADH, DCIS o INV rispettivamente in 6, 1, 9 o 6 casi. La VAB ha evidenziato ADH in 22 casi. La biopsia chirurgica raccomandata è stata eseguita al momento in 17 casi con esito di ADH, DCIS o INV rispettivamente in 12, 2 o 3 casi. La VAB ha identificato 126 casi di DCIS. È disponibile la biopsia chirurgica di 115 casi con esito negativo, DCIS o INV rispettivamente in 1, 94

or from DCIS to invasive carcinoma (INV) at surgical biopsy with respect to VAB.

In order to evaluate the predictive value of the degree of mammographic abnormality, cases have been classified according to levels of increasing suspicion (1=benign, no biopsy needed, 2=biopsy needed, low probability of carcinoma, 3=biopsy needed, intermediate probability of carcinoma 4=biopsy needed, high probability, most likely carcinoma in situ, 5=biopsy needed, high probability, most likely invasive carcinoma). Cases have been retrospectively classified by one of us (SC), blind of the final outcome. Classification was based on criteria drawn from the literature and from previous studies performed at CSPO on this issue [6, 7].

Another parameter, possibly predictive of INV, has been also evaluated, namely the volume of the calcification cluster, defined according to three major diameters (using the ellipsoid formula) retrospectively measured on original films by one of us (SC). Such analysis has been limited to single isolated clusters, and was not performed on multifocal or multicentric lesions.

For each case the following parameters were recorded: name, age, record number, date of VAB, level of suspicion, multicentricity (unifocal, multifocal within quadrant, multicentric multi-quadrant), volume of unifocal clusters, cytological report, nr of VAB cores, evidence of calcifications at core radiography, VAB histological report, evidence of microcalcifications at histology, histological report at surgery, date of last negative (unchanged) mammographic follow-up for subjects not undergoing surgery. Follow-up was direct for all subjects with histological evidence of ADH or more severe, whereas for VAB negative subjects, repeat mammography after 1-2 years was recommended and linkage with the Tuscany Tumor Registry was available.

Results

From February 1999 to June 2002, 364 stereotaxy VAB samplings of nonpalpable isolated calcifications were performed by a single operator (DA). Patients age ranged from 33 to 81 years, 54.9 in the average. Core radiography was available for review in 346 cases and microcalcifications were evidenced in 326 (94.2%).

Table I shows the results of VAB and the final outcome (surgery or follow-up). 192 cases had a negative VAB histology: follow-up (range 6-36, average 15.8 months) was available in 91, and was negative in 59: surgical excision of the calcifications was performed immediately after VAB (for strong suspicion at other tests) in 22 cases and revealed no lesion, ADH, DCIS or INV in 6, 1, 9 or 6 cases, respectively. ADH was reported at VAB in 22 cases. Recommended surgical biopsy has been performed so far in 17 cases revealing ADH, DCIS or INV in 12, 2 or 3 cases, respectively. 126 cases had a VAB report of DCIS: 115 cases had surgical biopsy so far, which revealed no lesion, DCIS or INV in 1, 94 or 20 cases, respectively. INV was reported at VAB in 24 cases, confirmed at surgery in all cases. Upgrading at surgical biopsy was 29.4%

o 20 casi. Tutti i 24 casi di INV identificati alla VAB hanno avuto conferma alla biopsia chirurgica. Alla biopsia chirurgica il viraggio a lesione più grave è stato del 29,4% (5/17) per le ADH (DCIS=2, INV=3) e del 17,3% (20/115) per i DCIS.

La valutazione del valore predittivo dei diversi gradi di sospetto radiologico è stata possibile in 221 casi con esito finale noto e mammografia disponibile per la revisione. I dati sono riportati nella Tabella II. Nessun caso è stato classificato come non meritevole di biopsia alla revisione. Il VPP per ADH o lesione più severa è stato del 37,1%, 65,9%, 90,9%, e 89,4% rispettivamente per i gradi di sospetto 2, 3, 4 e 5. La correlazione è risultata altamente significativa (χ^2 per trend = 32,44, $p < 10^{-6}$). Non è stata rilevata associazione tra probabilità di viraggio a lesione più severa alla biopsia chirurgica e livello di sospetto radiologico (dati non riportati).

In media sono stati prelevati 10,2 frustoli (range 4-25). Il tasso di positività (ADH o >) è stato di 42,8%, 48,4% e 47,2% rispettivamente per 4-6, 7-11 o 12> frustoli. La probabilità di viraggio a lesione più severa alla biopsia chirurgica per i casi ADH è stata di 38,4% o 0% ($\chi^2=0,72$, $p=0,39$) rispettivamente per <12 o 12> frustoli. La corrispondente probabilità di viraggio per i casi DCIS è stata di 23,5% o 15,6% ($\chi^2=0,69$, $p=0,40$) rispettivamente per <12 o 12> frustoli. Considerando assieme i casi di ADH e DCIS, la probabilità di viraggio è stata rispettivamente di 26,5% o 14,7% ($\chi^2=2,16$, $p=0,14$) rispettivamente per <12 o 12> frustoli.

In 20 casi non sono state evidenziate calcificazioni alla radiografia dei frustoli (esito VAB: negativo = 18, ADH = 1, INV = 1) e il rilievo è stato associato ad una elevata probabilità di falsa negatività, con evidenza di DCIS o INV rispettivamente in 4 o 1 caso.

Su 364 lesioni, 195 sono state considerate unifocali, 73 multifocali e 74 multicentriche, mentre le mammografie originali non erano disponibili per la revisione in 22 casi. La probabilità di diagnosi istologica positiva (ADH o >) alla VAB è stata del 71,3%, 70,3% e 76,5% rispettivamente per le lesioni unifocali, multifocali o multicentriche ($\chi^2=0,59$, $p=0,74$). La probabilità di diagnosi istologica positiva (ADH o >) alla VAB è stata del 70,0%, 72,4% e 89,4% rispettivamente per focolai di volume pari a 0-60, 61-500 and >500 mm³ (χ^2 per trend 2,36, $p=0,12$). Non è stata rilevata associazione tra volume del focolaio e probabilità di componente INV (dati non riportati).

La citologia stereotassica era stata eseguita in 127 casi (diagnosi citologica: C1=103, C2=9, C3=10, C4=4, C5=1). La sensibilità (C3-5 sui casi ADH o >), specificità e VPP sono state rispettivamente del 17,1%, 93,3% e 34,5%.

Discussione

Il presente studio si basa su una serie di casi relativamente numerosa che consente una valutazione affidabile della utilità della VAB nella definizione diagnostica delle calcificazioni isolate non palpabili.

Il difetto principale di questo e consimili studi è rappresentato dalla disomogeneità dei criteri che nei singoli studi hanno dato indicazione per la VAB, in quanto la diagnosi di «sospetto» di fronte a microcalcificazioni isolate è assai poco riproducibile tra diversi operatori [6]. Questo è confermato

(5/17) for ADH (DCIS=2, INV=3) and 17.3% (20/115) for DCIS.

The evaluation of the predictive value of different degrees of radiological suspicion was possible in 221 cases with known outcome and mammograms available for review. Data are shown in Table II. No case was reported at review as degree 1, that is not worth having a biopsy. The probability of a positive histology (ADH or more severe) was 37.1%, 65.9%, 90.9%, and 89.4% for suspicion degrees 2, 3, 4 and 5, respectively. Correlation was highly significant (χ^2 for trend = 32.44, $p < 10^{-6}$). No association was evident between the probability of downgrading at VAB and suspicion degree (data not reported).

On the average, 10.2 cores were sampled (range 4-25). The positivity rate (ADH or >) was 42.8%, 48.4%, and 47.2% for up to 6, 7-11 or 12> cores, respectively. The probability of upgrading at surgery for ADH cases at VAB was 38.4% or 0% ($\chi^2=0.72$, $p=0.39$) for <12 or 12> cores, respectively. The corresponding probability of upgrading for DCIS cases at VAB was 23.5% or 15.6% ($\chi^2=0.69$, $p=0.40$) for <12 or 12> cores, respectively. Considering ADH and DCIS cases at VAB together, the probability of upgrading at surgery was 26.5% or 14.7% ($\chi^2=2.16$, $p=0.14$) for <12 or 12> cores, respectively.

No evidence of microcalcifications at core radiography occurred in 20 cases (VAB report: negative=18, ADH=1, INV=1) and was associated to a high probability of false negativity and downgrading, with DCIS or INV occurring in 4 or 1 case, respectively.

Of 364 lesions, 195 were considered unifocal, 73 multifocal and 74 multicentric, while the original films were not available for review in 22 cases. The probability of a positive histological finding (ADH or more severe) was 71.3%, 70.3% and 76.5% for unifocal, multifocal or multicentric lesions, respectively ($\chi^2=0.59$, $p=0.74$). The probability of a positive histological finding (ADH or more severe) was 70.0%, 72.4% and 89.4% for cluster volumes of 0-60, 61-500 and >500 mm³, respectively (χ^2 for trend 2.36, $p=0.12$). No association was evident between cluster volume and probability of INV (data not reported).

Stereotactic cytology had been performed in 127 cases (C1=103, C2=9, C3=10, C4=4, C5=1). Sensitivity (C3-5 over ADH or more severe), specificity and negative predictive value were 17.1%, 93.3% and 34.5%, respectively.

Discussion

The present study is based on a relatively large series of cases allowing for the assessment of the clinical usefulness of VAB in the diagnostic assessment of nonpalpable isolated calcifications.

The major systematic bias of this and of other similar studies is represented by the expected inconsistency in the criteria prompting VAB, as the report of "suspicion" in presence of microcalcifications is poorly reproducible between different operators [6]. This is confirmed by the widely varying prevalence of positive cases among consecutive CB series in the literature [1, 8, 9]. Defining a

dalla ampia variabilità della prevalenza di casi positivi nelle diverse casistiche consecutive riportate in letteratura [1, 8, 9]. Definire una serie consecutiva come costituita da microcalcificazioni «sospette» è un dato poco informativo: la soglia del sospetto adottata può essere stimata solo indirettamente da a) il fatto che le calcificazioni erano abbastanza sospette da indicare un accertamento invasivo e b) il valore predittivo positivo per carcinoma (DCIS o INV) che nel presente studio è stato del 72,5 o 47,2% (172 su 237 casi con follow up o 364 casi totali).

La decisione operativa di limitare il numero di frustoli prelevati in funzione della dimostrazione radiologica delle calcificazioni nei frustoli stessi era essenzialmente finalizzata a ridurre la durata e i costi della procedura ma anche a minimizzare la modifica architetturale dei tessuti e i fenomeni reattivi (ematoma, fenomeni riparativi) che potevano rendere difficoltoso il successivo esame istologico sul pezzo chirurgico. Ci si sarebbe aspettato un tasso di viraggio (a lesione più grave) minore con il crescere del numero di frustoli, ma ciò non è stato evidenziato in questo studio, probabilmente perchè il numero minimo (sei) di frustoli era abbastanza alto da non consentire differenze significative rispetto ad un numero di frustoli maggiore. La negatività alla biopsia chirurgica di alcuni casi con ADH o DCIS alla VAB va intesa verosimilmente come una conseguenza della asportazione totale del focolaio di lesione alla VAB. L'evidenza di calcificazioni alla radiografia dei frustoli, al contrario, risulta un passo importante in quanto che, se le calcificazioni non sono evidenziate, il rischio di falsa negatività è elevato (5 su 11 casi senza calcificazioni rispetto a 11 su 70 con calcificazioni ($\chi^2=3.59$, $p=0.05$)).

Il grado di sospetto formulato dal radiologo in base alla morfologia delle calcificazioni risulta correlato significativamente con l'esito finale, ma non è abbastanza accurato da poter essere usato come determinante della biopsia percutanea, con un 37,1% di casi classificati come probabilmente benigni con successiva diagnosi di ADH o più severa alla biopsia chirurgica. Inoltre, il giudizio del radiologo non è predittivo di invasione (valore predittivo negativo = 82,6 %, valore predittivo positivo = 36,8%). Pertanto, la predizione dell'esito istologico in base alla morfologia radiologica delle calcificazioni è solo un esercizio senza utilità pratica. Il ruolo del radiologo resta solo quello di decidere se sia necessaria o meno una conferma istologica e, possibilmente, se il rischio di carcinoma (DCIS o INV) è basso (categoria 1-2, PPV = 31,4%), moderato (categoria 3, PPV = 39,0%) o elevato (categoria 4-5, PPV = 84,6%) per giustificare un ulteriore approfondimento diagnostico nei casi negativi alla VAB e con forte sospetto radiologico.

Anche il tentativo di definire un indicatore di invasione meno soggettivo, quale il volume del focolaio di calcificazioni, è fallito in quanto il volume non correla con l'esito finale.

Lo scopo principale dello studio era di definire a) la sensibilità della VAB e b) la probabilità di viraggio a lesione più severa alla biopsia chirurgica delle lesioni ADH e DCIS alla VAB. Su 188 casi con ADH o lesione più severa identificati alla VAB o alla biopsia chirurgica, 16 avevano una diagnosi originale negativa alla VAB, comportando una sensibilità del 91,4%. Le conseguenze negative di tale falsa negatività sono mitigate dal fatto che in tutti i casi la biopsia chirurgica è comunque stata raccomandata, nonostante la negatività della VAB, per la pre-

consecutive series as made of «suspicious» microcalcifications is poorly informative: the adopted threshold of suspicion may be only guessed from a) the fact that microcalcifications were «suspicious enough» to warrant invasive assessment, and b) the positive predictive value for carcinoma (either in situ or invasive) which, in the present series, was 72.5 or 47.2% (172 out of 237 followed up or 364 total cases).

The operative decision to limit the number of samples until microcalcifications were confirmed at core radiography was essentially aimed at minimizing the duration and the cost of the procedure but also at minimizing tissue disruption and reactive changes (haematoma, reparative changes) which might affect further histological assessment on the surgical specimen. One might expect upgrading to be smaller with a higher number of cores but this was not evident in the present study, probably as the minimum core number (six) was high enough to allow for no significant differences with respect to higher core numbers. The negativity of surgical biopsy in some cases with ADH or DCIS at VAB may be explained with the complete removal of the lesion at VAB. Evidence of microcalcifications on core radiography, on the contrary, confirmed to be an important and necessary step, as the absence of microcalcifications was strongly associated with the risk of a false negative report (5 of 11 cases with no calcifications at core radiography, as compared to 11 of 70 with calcifications ($\chi^2=3.59$, $p=0.05$)).

The morphological prediction of lesion type based on radiologist's judgment correlated significantly with the final outcome, but was not accurate enough to be used as a determinant of core biopsy, with 37.1% of cases classified as probably benign being associated to ADH or more severe histology. Moreover, radiologist's judgment could not predict the presence of invasion (82.6 % negative predictive value, 36.8% positive predictive value). Thus the prediction of histological outcome based on radiological morphology is just an exercise with no practical usefulness. Radiologist's role is just to decide whether or not histological confirmation is needed and, possibly, if the risk of carcinoma (DCIS or INV) is low (class 1-2, PPV = 31.4%), moderate (class 3, PPV = 39.0%) or severe (class 4-5, PPV = 84.6%) to justify further diagnostic assessment in cases with negative VAB report and strong radiological suspicion.

Even the attempt to find a less subjective morphological indicator of invasion failed, as the cluster volume does not correlate with the final outcome.

The main aim of the study was to assess a) the sensitivity of VAB and b) the probability of upgrading VAB detected ADH or DCIS at further surgery. Of 188 cases with ADH or more severe report at VAB or surgical biopsy 16 had an original negative VAB report, thus accounting for a sensitivity of 91.4%. The adverse effect of a false negative report was limited by the fact that in all false negative cases, surgery was prompted anyway, in spite of the negative VAB report, for the presence of strong suspicion at mammography, and thus no negative consequence affected the patient. Still the proportion of false negatives was

TABELLA I. — Esito (istologico o di follow-up) in 364 procedure VAB.

VAB	No FUP	FUP Negativo	Biopsia chirurgica				Totale
			Negativo	ADH	DCIS	INV	
Negativo	111	59	6	1	9	6	192
ADH	5	—	—	12	2	3	22
DCIS	11	—	1	—	94	20	126
INV	—	—	—	—	—	24	24
Totale	127	59	7	13	105	53	364

FUP=follow-up; ADH=iperplasia duttale atipica; DCIS=carcinoma duttale in situ; INV=carcinoma invasivo

TABLE I.—Final outcome (histological or follow-up) in 364 VAB procedures.

VAB	No FUP	FUP Negative	Surgical biopsy				Total
			Negative	ADH	DCIS	INV	
Negative	111	59	6	1	9	6	192
ADH	5	—	—	12	2	3	22
DCIS	11	—	1	—	94	20	126
INV	—	—	—	—	-	24	24
Total	127	59	7	13	105	53	364

FUP=follow-up; ADH=atypical ductal hyperplasia; DCIS=ductal carcinoma in situ; IN invasive carcinoma

TABELLA II — Giudizio radiologico di natura di lesione ed esito finale.

Giudizio radiologico	FUP	Istologia				Totale
	Negativo	Negativa	ADH	DCIS	INV	
1 Benigno	—	—	—	—	—	—
2 Benigno	19	3	2	6	5	35
3 Dubbio	29	1	6	38	14	88
4 DCIS	5	1	4	37	13	60
5 INV	2	2	1	19	14	38

TABLE II—Radiological prediction of lesion type and final outcome.

Radiological prediction	FUP	Histology				Total
	Negative	Negative	ADH	DCIS	INV	
1 Benign	—	—	—	—	—	—
2 Benign	19	3	2	6	5	35
3 Dubious	29	1	6	38	14	88
4 DCIS	5	1	4	37	13	60
5 INV	2	2	1	19	14	38

senza di un forte sospetto radiologico. Ciò nondimeno il tasso di falsi negativi è decisamente alto, a confronto di quanto riportato in letteratura [1, 8-10]. Il tasso di viraggio a lesioni più severe delle lesioni ADH o DCIS è anche elevato (rispettivamente 29,4 o 17,3%) rispetto alla letteratura sulla VAB [8-11] e più vicino a quella sulla CB classica [1]. Questo rilievo può avere varie spiegazioni: l'imprecisione del campionamento può essere una di queste, anche se il numero elevato di frustoli prelevati da un lato, e l'elevata frequenza di rilievo delle calcificazioni alla radiografia dei frustoli dall'altro, suggeriscono che

rather high, as compared to what is generally reported in the literature [1, 8-10]. The proportion of cases upgraded at surgery in VAB assessed ADH or DCIS cases was also high (29.4 or 17.3%, respectively) as compared to what is generally reported for VAB [8-11] and more similar to those reported for classic CB [1]. This findings may have several explanations: poor sampling quality might be one, although the average number of sampled cores and the proportion of confirmed calcifications at core radiography suggest no major bias in this direction. Inconsistency in

questo non sia il maggior difetto dello studio. La non riproducibilità del giudizio del patologo è un'altra spiegazione possibile, specie nei casi di ADH alla VAB, considerando che diversi patologi hanno interpretato le biopsie chirurgiche rispetto ad un unico patologo che ha valutato il materiale VAB (SB). Un attento follow up mediante Registro Tumori, inoltre, può aver consentito una identificazione ottimale dei falsi negativi, rispetto a studi con follow-up meno accurato.

In conclusione, lo studio conferma che la biopsia percutanea consente di evitare un elevato numero di biopsie chirurgiche in presenza di calcificazioni non palpabili sospette, anche se ciò è associato ad un rischio non trascurabile di falsa negatività. L'opportunità di una biopsia chirurgica anche nei casi negativi alla VAB va presa in considerazione in base ad altri parametri (ad es. il grado di sospetto radiologico). L'uso della CB al posto della citologia, che ha una sensibilità limitata, può essere logico in quanto la CB consente una terapia definitiva quando evidenzia un INV, evitando una biopsia intraoperatoria. La VAB ha notevoli limiti nella tipizzazione delle lesioni mammarie, e il rilievo di ADH e DCIS alla VAB è associato ad un considerevole rischio di viraggio a lesioni più gravi alla biopsia chirurgica. Gli effetti negativi di un viraggio da ADH a DCIS possono essere trascurabili, ma non quelli di un viraggio da ADH o DCIS a INV, in quanto l'approccio chirurgico è decisamente differente. Un accertamento preoperatorio affidabile consentirebbe la sola ampia escissione del DCIS, senza chirurgia ascellare, che è invece necessaria in caso di INV. Pertanto il rilievo di ADH o DCIS alla VAB richiede una conferma alla biopsia chirurgica prima che si possa definire la strategia terapeutica del singolo caso. L'uso routinario di una procedura costosa come la VAB al posto della CB classica, di per sé dotata di una buona accuratezza [1], è stata motivata con una maggiore precisione diagnostica della VAB, con un tasso minore di viraggio a lesioni più severe alla biopsia chirurgica. Questo studio non conferma tale assunto e ribadisce l'opportunità di studi prospettici controllati (randomizzati) adeguati per risolvere la questione della modalità ottimale di biopsia percutanea.

pathologist reporting of VAB and surgical samples may explain some upgradings, particularly of ADH to DCIS, as different pathologists interpreted surgical biopsies whereas one (SB) examined all the VAB material. Careful follow-up of VAB negative cases, using a Tumor Registry, might have maximized the identification of false negatives with respect to studies with less accurate and complete follow-up.

In conclusion, the study confirms that core biopsy allows for sparing unnecessary surgical biopsy in a large proportion of subjects with suspicious nonpalpable microcalcifications, although this is associated to a not negligible risk of false negative report. The opportunity of surgical biopsy in VAB negative cases could be decided on the basis of other variables (e.g. the degree of radiological suspicion). Using CB instead of cytology, which has a limited sensitivity, may be logical as CB allows definitive surgery when it evidences INV, thus bypassing intraoperative frozen biopsy. VAB has relevant limits in grading breast lesions, and lesions less severe than INV at VAB are associated to a considerable risk of upgrading at surgery. The negative effect of upgrading ADH to DCIS may be negligible, but that of upgrading ADH or DCIS to INV may be relevant, as the surgical approach for in situ or invasive cancer is quite different. A reliable preoperative assessment would allow for single large excision in case of DCIS, without axillary node removal, the latter being mandatory with INV. Thus VAB reports other than INV need to be confirmed at surgery before an individual treatment strategy may be defined. The routine use of a costly procedures such as VAB to replace classic CB, which has a good performance [1] has been motivated with a greater diagnostic precision of VAB, with a lower rate of upgrading of ADH and DCIS at surgery. The present study did not confirm this finding and stresses the need for proper randomized studies to solve the question of the optimal CB modality to be used.

Bibliografia/References

- 1) Parker SH, Burbank F, Jackman RJ *et al.*: Percutaneous large-core breast biopsy. A multiinstitutional study. *Radiology* 193:359-373, 1994.
- 2) Bazzocchi M, Zuiani C, DalPiaz G *et al.*: Impiego di dispositivi automatici per biopsia istologica ecoguidata delle lesioni mammarie. *Radiol Med* 86:599-602, 1993.
- 3) Facecchia I, Vasciaveo A, Zuiani C, Bazzocchi M: Diagnosi di iperplasia duttale atipica (IDA) in core-biopsy. Considerazioni diagnostiche e anatomopatologiche. *Radiol Med* 95:86, 1998.
- 4) Pugliesi F, Ramella M, Pertoldi B *et al.*: Diagnosi preoperatoria delle lesioni mammarie: citologia per agoaspirazione e biopsia per cutanea. *Argomenti di Oncologia* 19:121-131, 1998.
- 5) Ciatto S, Rosselli Del Turco M, Ambrogetti P *et al.*: Solid nonpalpable lesions - Success and failure of guided fine-needle aspiration cytology in a consecutive series of 2444 cases. *Acta Radiol* 38:815-820, 1997.
- 6) Ciatto S, Catarzi S, Morrone D, Rosselli Del Turco M: Criteri di diagnosi differenziale delle microcalcificazioni mammarie. *Radiol Med* 83:390-394, 1992.
- 7) Brancato B, Bricolo M, Bonzanini M *et al.*: Preoperative prediction of invasive vs. intraductal breast cancer type: multivariate analysis of the accuracy of clinical and instrumental findings. *The Breast* 11:151-155, 2002.
- 8) 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.
- 9) Berg WA, Arnoldus CL, Teferra E, Bhargavan M: Biopsy of amorphous breast calcifications: pathologic outcome and yield at stereotactic biopsy. *Radiology* 221:495-503, 2001.
- 10) Lee CH, Carter D, Philpotts LE *et al.*: Ductal carcinoma in situ diagnosed with stereotactic core needle biopsy: can invasion be predicted? *Radiology* 217:466-470, 2000.
- 11) Philpotts LE, Lee CH, Horvath LJ *et al.*: Underestimation of breast cancer with 11-gauge vacuum suction biopsy. *AJR* 175:1047-1050, 2002.

*Dott. S. Ciatto
Centro per lo Studio e la Prevenzione
Oncologica
Viale A. Volta 171 - I
50131 Firenze FI
Tel. 055/5012214
Fax 055/5001623 E-mail:
s.ciatto@cspo.it*