

Role of ultrasound and sonographically guided core biopsy in the diagnostic evaluation of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast

Apporto dell'ecografia e della biopsia percutanea con guida ecografica nella diagnosi del carcinoma duttale in situ (CDIS) della mammella

V. Londero¹ • C. Zuiani¹ • A. Furlan¹ • J. Nori² • M. Bazzocchi¹

¹Istituto di Radiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine, Via Colugna 50, I-33100 Udine, Italy

²Diagnostica Senologica, AOU Careggi, Viale Pieraccini 17, I-50139 Firenze, Italy

Correspondence to: V. Londero, Tel.: +39-043-2559266, Fax: +39-043-2559867, e-mail: vlondero@sirm.org

Received: 31 October 2006 / Accepted: 05 February 2007 / Published online: 21 September 2007

Abstract

Purpose. The aim of this study was to evaluate the role of ultrasound (US)-guided core biopsy in the diagnosis of ductal carcinoma in situ (DCIS) and to correlate the histological results on percutaneous biopsy and surgical excision.

Materials and methods. Out of 2,423 consecutive core biopsies performed under US guidance, we evaluated 65 lesions with a histological diagnosis of DCIS. All patients underwent mammography, high-frequency broadband US and percutaneous breast biopsy with a 14-gauge needle and a mean number of five samples (range 4–7 passes). Surgical excision was performed in all cases, and the histological results on the surgical specimen were correlated with those on core biopsy samples. The sonographic features of DCIS lesions were described, comparing pure DCIS (those confirmed by definitive histology) and DCIS with invasive component at surgical excision.

Results. Twenty-seven out of 65 DCIS at core biopsy were found to have an invasive or microinvasive component at surgical excision, leading to rate of histological underestimation of core biopsy of 41.5%. The most frequent sonographic appearances were: (a) mass without microcalcifications (47.4% of pure DCIS, 63% of DCIS with invasive component); (b) mass with microcalcifications (23.7% of pure DCIS, 22% of DCIS with invasive component); (c) isolated microcalcifications (10.5% of pure DCIS); (d) ductal abnormalities (18.4% of pure DCIS, 15% of DCIS with invasive component).

Conclusions. Due to the high underestimation rate of core biopsy, caution is mandatory in the case of DCIS diagnosis on core biopsy. Although some histological features (such as stromal fibrosis, periductal inflammatory infiltrate, high nuclear grade) can suggest the presence of an invasive component, the sonographic appearance of DCIS cannot be used to predict the cases that are underestimated on US-guided core biopsy. Nevertheless, a sonographically detectable solid component, either inside dilated ducts or associated with microcalcifications, and a size greater than 20 mm are frequently associated with the presence of an invasive component.

Key words Ductal carcinoma in situ • Breast neoplasms • Diagnosis • US • Breast biopsy

Riassunto

Obiettivi. Valutare l'apporto della biopsia percutanea ecoguidata nella diagnosi del carcinoma duttale in situ, correlando i risultati della biopsia percutanea con l'esame istologico definitivo sul pezzo chirurgico.

Materiali e metodi. Su 2423 core biopsy consecutive sono state valutate 65 lesioni con diagnosi istologica percutanea di carcinoma duttale in situ (CDIS). Tutte le pazienti hanno eseguito l'esame mammografico e successivamente ecografico con sonda ad alta frequenza a larga banda, e la biopsia percutanea con aghi da 14 G con un numero medio di 5 frustoli (range 4–7). Tutte le pazienti sono state sottoposte a intervento chirurgico; la diagnosi istologica definitiva (sul pezzo operatorio) è stata confrontata con la diagnosi biotipica percutanea. Sono stati descritti gli aspetti ecografici dei CDIS confrontando i CDIS puri (confermati cioè al successivo esame istologico definitivo) e i CDIS con componente invasiva alla verifica istologica definitiva dopo l'escissione chirurgica.

Risultati. Ventisette/65 lesioni con diagnosi biotipica percutanea di CDIS sono risultate associate a una componente infiltrante o microinfiltrante all'esame istologico definitivo, ottenendo pertanto una "sottostima istologica" della core-biopsy pari al 41,5%. Gli aspetti ecografici principali riscontrati più frequentemente sono stati: (a) massa senza microcalcificazioni (47,4% dei CDIS puri, 63% dei CDIS con componente invasiva); (b) massa con microcalcificazioni (23,7% dei CDIS puri, 22% dei CDIS con componente invasiva); (c) microcalcificazioni isolate (10,5% dei CDIS puri); (d) alterazioni duttali (18,4% dei CDIS puri, 15% dei CDIS con componente invasiva).

Conclusioni. L'elevata incidenza di sottostime istologiche alla core-biopsy impone un atteggiamento oltremodo prudente di fronte a una diagnosi di CDIS effettuata con la core-biopsy stessa. Sebbene alcune caratteristiche istologiche presenti nei frustoli biotipici prelevati (quali la fibrosi stromale, l'infiltrato infiammatorio periduttale, l'alto grado nucleare) possano suggerire la presenza di una componente invasiva, le caratteristiche ecografiche dei CDIS non possono essere utilizzate per predire i casi che vengono sottostimati alla biopsia percutanea eco-guidata. Tuttavia la presenza di una componente solida visibile ecograficamente, all'interno di immagini

duttali o associata a calcificazioni, e le dimensioni superiori ai 20 mm possono talvolta far sospettare la presenza di una componente invasiva.

Parole chiave Carcinoma duttale in situ • Neoplasie mammarie • Diagnosi • US • Biopsia mammaria

Introduction

Ductal carcinoma in situ (DCIS) is defined as a proliferation of malignant epithelial cells within the ducts and lobules of the breast parenchyma yet without microscopic evidence of invasion through the basement membrane into the periductal stromal tissue. It is considered a potential precursor of invasive carcinoma, unlike lobular carcinoma in situ (LCIS), which is instead regarded as a high-risk lesion for the development of cancer in the same or contralateral breast [1, 2]. Histologically, DCIS is not a single entity but a heterogeneous group of lesions that differ in their histopathologic features, growth pattern, clinical presentation and biological behaviour [1].

Before the widespread diffusion of mammographic screening, DCIS was rarely detected, and accounted for only 0.8%–5% of all breast cancers [3]. The introduction of mammographic screening has significantly increased the frequency with which clinically occult breast neoplasms are diagnosed, and DCIS now accounts for 15%–20% of all detected breast cancers and for 25%–56% of all clinically occult cancers [3, 4].

Mammography is the primary and most sensitive tool for the detection of DCIS, demonstrating a poor performance only in the absence of microcalcifications [5, 6]. On mammography, 62%–98% of DCIS are shown as microcalcifications, whereas only 2%–23% present as a focal mass, asymmetric density or architectural distortion [5–8]. Although mammography identifies most cases of DCIS, 6%–23% of DCIS lesions are not mammographically detectable [5–9]. Some recent studies have examined the role of US in the evaluation of mammographically detected microcalcifications [10–14]. In particular, US could have several potential roles in the evaluation of DCIS, including those without calcifications [11]:

- It can be a useful diagnostic tool in the case of large (>10 mm) clusters of microcalcifications that are highly suspicious for malignancy and can be used as a guide for interventional procedures.
- It may play an important role in the evaluation of noncalcified DCIS, not only in detecting the lesion but also in evaluating its extent.
- It can be used to reveal mammographically occult DCIS in patients with dense breasts [11, 15–17].

Percutaneous breast biopsy with automatic devices is widely considered one of the most effective techniques for breast lesion characterisation. Core needle biopsy (CNB) is a simple, fast (with real-time visualisation of needle position during the procedure) and comfortable technique (the patient is supine and breast compression is not required), and it is

Introduzione

Il carcinoma duttale in situ viene definito come una proliferazione di cellule epiteliali maligne che si sviluppa all'interno dei dotti e dei lobuli del parenchima mammario senza il superamento della membrana basale. Esso viene considerato un potenziale precursore del carcinoma invasivo, a differenza del carcinoma lobulare in situ (CLIS) considerato piuttosto un indicatore di alto rischio per lo sviluppo di tumore alla mammella omolaterale o controlaterale [1, 2]. Il carcinoma duttale in situ (CDIS) istologicamente è rappresentato da un gruppo eterogeneo di lesioni che presentano differenti caratteristiche istologiche, pattern di crescita, presentazione clinica e comportamento biologico [1].

Prima della diffusione dello screening mammografico, il CDIS veniva diagnosticato raramente e rappresentava solo lo 0,8%–5% di tutti i tumori mammari [3]. L'introduzione dello screening mammografico ha determinato il sempre più frequente riconoscimento di lesioni subcliniche: il CDIS rappresenta il 15%–20% di tutti i tumori mammari, e il 25%–56% di tutti i tumori clinicamente occulti [3, 4].

La mammografia rappresenta l'indagine più sensibile e più accurata per la diagnosi dei CDIS, con una riduzione della sua accuratezza diagnostica solo nei casi di CDIS non associati a microcalcificazioni [5, 6]. Alla mammografia, dal 62% al 98% dei CDIS vengono diagnosticati grazie alla presenza delle microcalcificazioni, mentre solo il 2%–23% si manifesta come masse focali o asimmetrie di densità, o come distorsioni architetturali [5–8]. Sebbene la maggior parte dei CDIS siano identificati alla mammografia, il 6%–23% dei CDIS risulta non visibile mammograficamente [5–9]. Alcuni studi recenti hanno esaminato il ruolo dell'ecografia nella valutazione delle microcalcificazioni viste alla mammografia [10–14]. In particolare, l'ecografia potrebbe svolgere potenzialmente alcuni ruoli nella valutazione dei CDIS, includendo anche i casi che non si manifestano sotto forma di microcalcificazioni [11]:

- *l'ecografia può essere utilizzata per visualizzare ampi (>10 mm) focolai di microcalcificazioni con forte sospetto di malignità e può essere utilizzata come guida nelle procedure di biopsia percutanea;*
- *l'ecografia può giocare un ruolo importante nella valutazione dei CDIS non calcifici, non solo nella identificazione di queste lesioni ma anche nella valutazione della loro estensione;*
- *l'ecografia può essere usata per rilevare CDIS mammograficamente occulti nelle pazienti con elevata densità mammaria [11, 15–17].*

Tra le varie tecniche di prelievo percutaneo per la caratterizzazione delle lesioni mammarie, ha avuto particolare

less invasive and less expensive than surgical biopsy. If correctly carried out, it provides comparable results to excisional biopsy, still considered the gold standard procedure. However, in some situations, CNB may underestimate the lesion, as in cases of atypical ductal hyperplasia (ADH) on CNB that turn out to be DCIS on surgical biopsy or DCIS on CNB that are found to be invasive ductal carcinomas at final histology on the surgical specimen [12, 13, 18–20].

The purposes of our study were to retrospectively review our series of lesions with a CNB diagnosis of DCIS and compare the results with those obtained after surgery and to describe the sonographic appearances of both pure DCIS and DCIS with an invasive component with a view to identifying possible sonographic features that might be useful in the case of CNB underestimation.

Materials and methods

Between 2000 and 2005, 2,423 patients underwent mammography, US and breast CNB under US guidance at our institution. A total of 968 breast malignant lesions were diagnosed. Of these, 65 (6.7%) were DCIS and 903 (93.3%) were invasive carcinomas. All 65 patients with DCIS diagnosed at US-guided CNB presented spontaneously to our institution. Among these, 44 were asymptomatic and were undergoing routine mammography and sonography, whereas 21 had a palpable nodule (three with bloody nipple discharge and one with Paget's disease). Patients' age ranged from 32 to 85 (mean 60) years. We retrospectively reviewed the US features of these 65 consecutive lesions and evaluated the role of CNB performed under US guidance. US examinations were performed with a broadband 5- to 12-MHz linear-array transducer (HDI 5000 Philips-Advanced Technology Laboratories, Bothell, WA, USA) and a broadband 10- to 13-MHz linear-array transducer (Technos Esaote).

Sonograms were reviewed for:

- Masses: US features (hypoechoic, inhomogeneous), shape (round, oval), size and margins (regular or irregular or microlobulated)
- Architectural distortion
- Ductal changes (dilatation, extension, duct filled with hyperechoic spots, etc.)
- Microcalcifications

On the basis of mammographic and sonographic features, lesions were classified according to the Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) of the American College of Radiology [21]; in cases of disagreement between the two modalities, we considered the higher BI-RADS category.

All DCIS were sonographically detectable, so the biopsy procedures were performed under US guidance. CNB was performed by using an automated gun system (Bard, Magnum Biopsy Instrument, Covington, GA, USA) with 17-mm sample window and 23-mm throw or by using a semiautomatic biopsy gun (Precisa, Hospital Service) with a 14-gauge needle. The technique for performing US-guided CNB with the automatic gun system has been previously described [18,

successo la biopsia percutanea con dispositivi di prelievo automatico. La core-biopsy è una metodica semplice, rapida (con la visualizzazione della posizione dell'ago in tempo reale), confortevole per la paziente (che viene posizionata supina senza necessità di comprimere la mammella), meno invasiva e meno costosa della biopsia chirurgica. Se applicata con metodologia adeguata, è in grado di fornire risultati paragonabili a quelli della biopsia chirurgica, finora considerata il gold standard di riferimento. Esistono tuttavia delle situazioni nelle quali la diagnosi ottenuta con la biopsia percutanea rappresenta una sottostima istologica, in quanto lesioni diagnosticate come iperplasia duttale atipica (IDA) possono poi risultare dei CDIS o, ancora, lesioni diagnosticate come CDIS possono parimenti risultare dei carcinomi duttali infiltranti alla verifica istologica definitiva dopo escissione chirurgica [12, 13, 18–20].

Scopo del nostro lavoro è stato rivalutare retrospettivamente la nostra casistica riguardante le lesioni mammarie con diagnosi istologica percutanea di CDIS, mettendo a confronto i risultati della biopsia percutanea con quelli ottenuti dalla escissione chirurgica, e descrivere le caratteristiche ecografiche del CDIS puro e del CDIS con componente invasiva, valutando se alcuni aspetti ecografici possono aiutare nella identificazione dei casi sottostimati alla biopsia percutanea.

Materiali e metodi

Dal 2000 al 2005, 2423 pazienti sono state sottoposte a mammografia, ecografia mammaria (US) e biopsia mammaria ecoguidata. Sono state diagnosticate 968 lesioni mammarie maligne. Nel contesto di tali diagnosi biotipiche, 65 casi (6,7%) erano CDIS e 903 (93,3%) carcinomi invasivi. Le lesioni diagnosticate come CDIS alla biopsia percutanea eco-guidata sono state riscontrate in donne che si sono presentate spontaneamente presso il nostro Istituto. In particolare, 44 pazienti asintomatiche eseguivano i periodici controlli mammografici ed ecografici, mentre 21 pazienti presentavano una massa clinicamente palpabile (in tre di esse si associava anche una secrezione ematica dal capezzolo, in una paziente una malattia di Paget del capezzolo). L'età delle pazienti variava da 32 a 85 anni, con una media di 60 anni. Abbiamo valutato retrospettivamente soltanto le 65 lesioni diagnosticate come carcinoma duttale in situ, al fine di analizzare le caratteristiche ecografiche e valutare l'apporto della core-biopsy con guida ecografica. L'ecografia mammaria è stata eseguita mediante sonda lineare broadband da 5–12 MHz (HDI 5000 Philips-Advanced Technology Laboratories, Bothell, WA, USA) e sonda lineare broadband da 10–13 MHz (Technos Esaote).

Le ecografie mammarie sono state riviste per la valutazione di:

- masse: sono state riportate l'ecogenicità (ipoecogene, disomogenee), la morfologia (rotonda, ovale) le dimensioni e le caratteristiche dei margini (regolari o irregolari o microlobulati);
- distorsioni architetturali;

22, 23]. All biopsies were performed with the patient in a supine or supine-oblique position.

The mean number of core samples obtained for each lesion was five (range 4–7 passes). All biopsies were preceded by a local injection of 5 cc of anaesthetic (2% mepivacaine, Astra-Zeneca) with a 26-gauge needle (Terumo Europe, N.V. Leuven, Belgium).

Informed consent and a coagulation history were obtained prior to breast biopsy; anticoagulation therapy was interrupted for 36–48 h. Core specimens were fixed in buffered neutral formalin for 2 h, washed in tap water and embedded in paraffin wax. Haematoxylin and eosin sections of the CNB samples were evaluated for histological diagnosis.

Histopathologic findings of surgical specimens were used as the gold standard. Surgical histopathologic results of lumpectomy or mastectomy specimens were compared with the CNB results and considered concordant when both revealed pure ductal carcinoma in situ (no evidence of invasive carcinoma) and discordant when invasive carcinoma was revealed on the surgical specimen.

Results

The histopathologic results on the surgical specimens were as follows (Table 1):

- 35 (53.9%) pure DCIS
- 27 (41.5%) DCIS with invasive component: seven with microinvasive foci (≤ 1 mm) and 20 with invasive foci (> 1 mm)
- 3 (4.6%) “high-risk proliferative lesions”: one LCIS, one sclerosing papilloma and one LCIS associated with ADH. In these three cases, in agreement with the pathologist, we considered that the CNB had completely removed DCIS foci and that DCIS were associated with “high-risk proliferative lesions”.

- *alterazioni duttali (dilatazione, estensione, dotti con contenuto iperecogeno, ecc.);*
- *microcalcificazioni.*

Sulla base delle caratteristiche mammografiche ed ecografiche, le lesioni sono state classificate secondo il BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) dell’American College of Radiology [21]; quando le due metodiche risultavano discordanti, abbiamo considerato il BI-RADS più sospetto.

Tutti i CDIS erano visibili all’ecografia e pertanto l’ago-biopsia è stata eseguita con guida ecografica. Le core-biopsies sono state eseguite con dispositivi di prelievo automatico (Bard, Magnum Biopsy Instrument, Covington, GA, USA) o semi-automatico (Precisa, Hospital Service), entrambi con finestra di prelievo di 17 mm e corsa del mandrino di 23 mm, con aghi trancianti da 14 gauge. La tecnica utilizzata per eseguire le biopsie ecoguidate con sistema automatico è già stata descritta in precedenza [18, 22, 23]. Tutte le biopsie sono state eseguite con paziente supina o in posizione supina-obliqua, con approccio laterale per le lesioni localizzate ai quadranti esterni, e con approccio mediale per le lesioni localizzate ai quadranti interni.

Il numero medio dei frustoli biotici ottenuti per ogni lesione è stato di 5 (intervallo da 4 a 7 passaggi). Tutte le biopsie sono state precedute da un’iniezione locale di 5 cc di anestetico (2% di mepivacaina, Astra Zeneca) attraverso ago da 26 G (Terumo Europe NV, Leuven, Belgio).

Il consenso informato e l’anamnesi sulla coagulazione sono stati ottenuti prima della biopsia mammaria, e le eventuali terapie anticoagulanti sono state sospese 36–48 ore prima del prelievo. I frustoli biotici sono stati fissati in formalina per due ore, processati e poi inclusi in paraffina. Le sezioni con ematossilina ed eosina delle core-biopsies sono state valutate per la diagnosi istologica.

Le diagnosi istopatologiche dei pezzi operatori sono state considerate come gold-standard. I risultati istopatologici della nodulectomia o della mastectomia sono stati confron-

Table 1 Correlation between percutaneous core-biopsy and histologic diagnosis at surgical excision

Percutaneous corebiopsy	Final diagnosis: pure DCIS	Final diagnosis: DCIS with invasive component	Final diagnosis: benign
DCIS 65	35 (53.9%)	27 (41.5%) • 7 microinvasive • 20 invasive	3 (4.6%)

DCIS, ductal carcinoma in situ

Tabella 1 Confronto tra diagnosi biotica core-biopsy e diagnosi istologica definitiva (pezzo operatorio)

Diagnosi biotica core-biopsy	Diagnosi biotica core-biopsy	Diagnosi definitiva CA invasivi	Diagnosi definitiva benigna
CDIS 65	35 (53,9%)	27 (41,5%) • 7 mic • 20 infiltranti	3 (4,6%)

CDIS, carcinoma duttale in situ

Table 2 Clinical features of pure ductal carcinoma in situ (DCIS) and DCIS with invasive component

	Pure DCIS (n=38)	DCIS with invasive component (n=27)
Palpable: 21	11 (29%) • 3 bloody discharge • 1 Paget's disease	10 (37%)
Non palpable: 44	27 (71%)	17 (63%)

Tabella 2 Aspetti clinici dei CDIS puri e CDIS con componente invasiva

	CDIS puri (n=38)	CDIS con componente invasiva (n=27)
Palpabili: 21	11 (29%) • 3 secrezione ematica • 1 mal. Paget	10 (37%)
Non palpabili: 44	27 (71%)	17 (63%)

Table 3 Radiological features of pure ductal carcinoma in situ (DCIS) and DCIS with invasive component

	Pure DCIS (n=38)	DCIS with invasive component (n=27)
Visible on mammography and ultrasound: 51	29 (76.3%)	22 (81.5%)
Visible only on ultrasound: 14	9 (23.6%)	5 (18.5%)

Tabella 3 Aspetti radiologici dei CDIS puri e CDIS con componente invasiva

	CDIS puri (n=38)	CDIS con componente invasiva (n=27)
Visibili in mx e in eco: 51	29 (76,3%)	22 (81,5%)
Visibili solo in eco: 14	9 (23,6%)	5 (18,5%)

In summary, 27/65 lesions with a CNB diagnosis of DCIS were found to be invasive or microinvasive carcinomas at surgery, leading to an underestimation rate of 41.5%.

1) Pure DCIS

With regard to surgically confirmed pure DCIS (38/65, 58.5%), 11 (29%) were palpable masses at physical examination: three of them were associated with serous–bloody nipple discharge and one to Paget's disease of the nipple. The other 27 lesions (71%) were clinically occult (Table 2). Out of 38 pure DCIS (76.3%), 29 had a mammographic abnormality, namely, microcalcifications in 22 cases (75.9%) and density with or without microcalcifications in seven cases (24.1%). The other nine pure DCIS (23.6%) were detected neither by physical examination nor by mammography (Table 3). US depicted all 38 lesions (100%) – the 35 pure DCIS and the three high-risk proliferative lesions – at surgery. US appearances were:

- Solid, slightly hypoechoic, round mass with microlobulated margins in 18 cases (47.4%) (Fig. 1); one of these demonstrated benign features and turned out to be a DCIS within a fibroadenoma
- Solid, hypoechoic mass with internal hyperechoic spots

tati con le diagnosi istologiche percutanee. I risultati sono stati considerati concordanti quando alla chirurgia era evidente il solo CDIS (CDIS puri), discordanti quando alla chirurgia era evidente anche la componente infiltrante (CDIS con componente infiltrante o microinfiltrante).

Risultati

I risultati anatomo-patologici definitivi (pezzo operatorio) delle nostre 65 lesioni con diagnosi bioptica percutanea di CDIS sono stati i seguenti (Tabella 1):

- 35 (53,9%) lesioni si sono confermate CDIS anche all'esame istologico definitivo (CDIS puri);
- 27 (41,5%) lesioni si sono rivelate infiltranti o microinfiltranti all'esame istologico definitivo (7 con focolai microinvasivi ≤ 1 mm e 20 con focolai invasivi > 1 mm);
- 3 (4,6%) lesioni sono risultate "lesioni proliferative ad alto rischio" all'esame istologico definitivo (si trattava di un CLIS, di un papilloma sclerosante con atipie e di un CLIS associato a focolai di iperplasia duttale atipica). In questi tre casi, in accordo con il patologo, abbiamo considerato che la core-biopsy abbia eseguito un'escissione

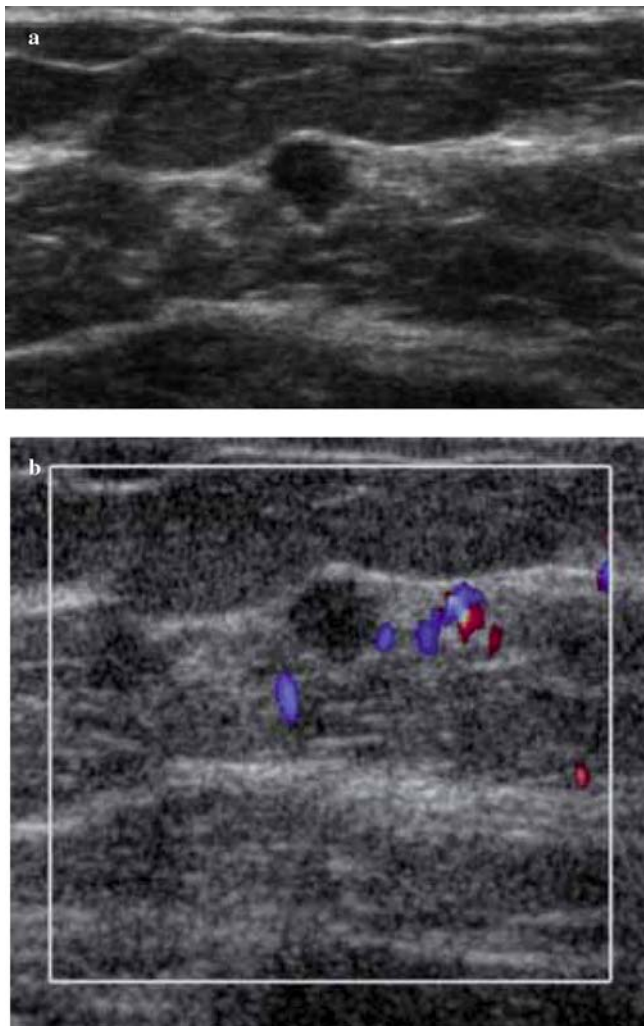


Fig. 1a,b Pure ductal carcinoma *in situ* (DCIS) (percutaneous biopsy/surgical excision concordance), occult at mammography, in a 48-year-old asymptomatic patient. **a** This small, round lesion presents mild hypoechogenicity, microlobulated margins and regular posterior acoustic transmission. **b** Presence of peripheral vascularity at colour-Doppler analysis. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) 4. Core biopsy and surgery: DCIS.

Fig. 1a,b DCIS puro (concordanza core-biopsy/chirurgia) occulto alla mammografia in donna di 48 anni, asintomatica. **a** L'ecografia mostra la presenza di un piccolo nodulo solido rotondeggiante, tenuemente ipoecogeno, a margini microlobulati, con normale trasmissione del segnale acustico posteriore. **b** È presente vascolarizzazione periferica all'esame color-Doppler. Lesione considerata complessivamente come BI-RADS 4. Core-biopsy e chirurgia: DCIS.

corresponding to microcalcifications in nine cases (23.7%) (Fig. 2)

- Ductal changes (focal dilatations with intraductal hypoechoic necrotic-like material associated with microcalcifications) in seven cases (18.4%) (Fig. 3)
- Microcalcifications (hyperechoic clustered spots, without posterior acoustic shadowing, within normal breast parenchyma) in four cases (10.5%) (Fig. 4)

At sonography, the size of most of the pure DCIS was between 10 and 20 mm (22/38, 58%), in 15 cases it was less than 10 mm (40%), whereas only one lesion was >20 mm

completa dei CDIS e che i CDIS fossero associati a “lesioni proliferative benigne ad alto rischio”.

Riassumendo, 27/65 lesioni con diagnosi bioptica percutanea di CDIS sono risultate dei carcinomi infiltranti o microinfiltranti all'esame istologico definitivo, con una percentuale di sottostima istologica della core-biopsy corrispondente al 41,5%.

1) CDIS puri

Per quanto riguarda i CDIS puri, confermati cioè all'esame istologico definitivo (38/65, 58,5%), in 11 casi (29%) si trattava di masse palpabili all'esame clinico: 3 di queste erano associate a secrezione sierosa-ematica dal capezzolo e un caso a malattia di Paget del capezzolo. Le rimanenti 27 lesioni (71%) non erano rilevabili clinicamente (Tabella 2). Ventinove su 38 CDIS puri (76,3%) erano visibili alla mammografia, e il loro aspetto predominante era rappresentato da microcalcificazioni isolate in 22 casi (75,9%), opacità associate o non a microcalcificazioni in 7 casi (24,1%). I restanti 9 CDIS puri (23,6%) non erano individuabili né all'esame obiettivo né alla mammografia (Tabella 3). L'ecografia ha individuato tutte le 38 lesioni (100%), di cui 35 confermate CDIS puri e 3 risultate “lesioni proliferative ad alto rischio” all'esame istologico definitivo, con le seguenti caratteristiche ecografiche:

- masse solide rotondeggianti o ovalari, debolmente ipoecogene, con margini microlobulati in 18 casi (47,4%) (Fig. 1) (solo il CDIS associato al fibroadenoma presentava caratteristiche ecografiche di benignità);
- masse solide, ipoecogene con echi iperecogeni intralesionali corrispondenti alle microcalcificazioni in 9 casi (23,7%) (Fig. 2);
- alterazioni duttali (dilatazioni duttali focali dovute alla presenza di materiale ipoecogeno di tipo necrotico associato a microcalcificazioni) in 7 casi (18,4%) (Fig. 3);
- microcalcificazioni (spot iperecogeni a focolaio, senza assorbimento acustico posteriore, visibili all'interno del parenchima mammario normale) in 4 casi (10,5%) (Fig. 4).

All'ecografia, la maggior parte dei CDIS puri presentava dimensioni comprese tra 10 e 20 mm (22/38, 58%), 15 avevano dimensioni < 10 mm (40%), mentre una sola lesione aveva dimensioni >20 mm (2%) (Tabella 4). La maggior parte delle lesioni (23/38, 60,5%) sono state classificate come sospette all'ecografia (15/38, 39,5% con BI-RADS 4) o altamente suggestive di malignità (8/38, 21% con BI-RADS 5). Quattordici lesioni (37%) mostravano un aspetto ecografico di probabile benignità (BI-RADS 3) e solo un CDIS puro (corrispondente all'esame istologico definitivo al CDIS all'interno del fibroadenoma) presentava le caratteristiche ecografiche tipiche del fibroadenoma (BI-RADS 2) (Tabella 5).

2) CDIS con componente invasiva

Per quanto riguarda i CDIS con componente invasiva, all'esame istologico definitivo (27/65, 41,5%), in 10 casi (37%) si trattava di masse palpabili all'esame clinico, mentre le rimanenti 17 lesioni (63%) non erano clinicamente rilevabili (Tabella 2). Ventidue su 27 lesioni (81,5%) erano vi-

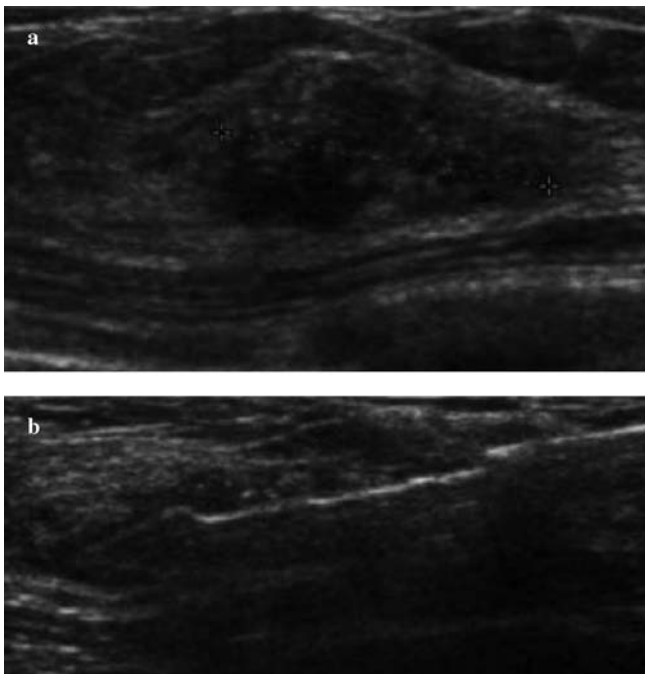


Fig. 2a,b Pure ductal carcinoma *in situ* (DCIS) (percutaneous biopsy/surgical excision concordance) in a 56-year-old patient, with a palpable mass in the left breast. **a** At US, the lesion appears as a solid, hypoechoic mass, with mostly regular margins, with internal hyperechoic spots corresponding to the microcalcifications. **b** The needle, during the bioptic procedure, is directed towards the microcalcifications. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) 4. Core biopsy and surgery: DCIS.

Fig. 2a,b CDIS puro (concordanza core-biopsy/chirurgia) in donna di 56 anni, con nodulo palpabile alla mammella sinistra. **a** L'ecografia dimostra la presenza di una formazione ovoidale ipoecogena, a margini in gran parte regolari, al cui interno si apprezzano alcuni spot iperecogeni, corrispondenti alle microcalcificazioni. **b** È riconoscibile l'ago durante il prelievo bioptico, diretto verso le microcalcificazioni. Lesione considerata complessivamente come BI-RADS 4. Core-biopsy e chirurgia: CDIS.

(2%) (Table 4). Most of these lesions (23/38, 60.5%) were classified as suspicious (15/38, 39.5%, BIRADS 4) or highly suspicious (8/38, 21%, BIRADS 5) for malignancy. Fourteen lesions (37%) showed probably benign features (BI-RADS 3), and only one case (corresponding to DCIS within a fibroadenoma) was classified as benign (BIRADS 2) (Table 5).

2) DCIS with invasive component

Out of DCIS with invasive component at surgical excision (27/65, 41.5%), ten (37%) presented as palpable masses, whereas the remaining 17 (63%) were clinically occult (Table 2). Twenty-two out of 27 lesions (81.5%) showed abnormal mammographic findings, whereas five with invasive component (18.5%) were only sonographically detectable (Fig. 5) (Table 3). The US features of DCIS with invasive component were:

- Solid round masses, hypoechoic, microlobulated, not calcified, highly vascular in 17 cases (63%)
- Solid oval masses, hypoechoic, microlobulated, with internal hyperechoic spots corresponding to microcalcifications in six cases (22%)

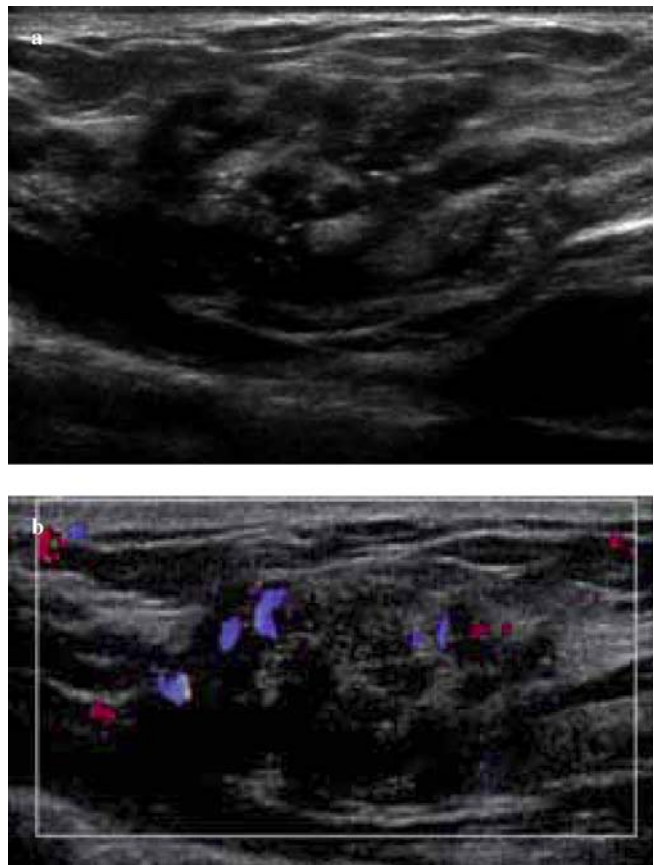


Fig. 3a,b Pure ductal carcinoma *in situ* (DCIS) (percutaneous biopsy/surgical excision concordance), occult at mammography, in a 46-year-old patient with bloody nipple discharge. **a** Presence of focal ductal dilations due to the presence of hypoechoic necrotic-like material associated with microcalcifications. Radial scan shows the typical “ductal extension” corresponding to the extension of tumoral cells in the direction of the nipple. **b** Presence of vascularisation in the periphery of the ductal focal dilations at colour-Doppler analysis. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) 4. Core biopsy: DCIS; surgery: DCIS.

Fig. 3a,b CDIS puro (concordanza core-biopsy/chirurgia) occulto alla mammografia, in donna di 46 anni con secrezione spontanea siero-ematica. **a** L'ecografia dimostra la presenza di strutture duttali dilatate, con pareti lievemente ispessite e contenenti materiale ecogeno di tipo necrotico. La scansione sul piano radiale dimostra l'aspetto convergente dei dotti verso la regione del capezzolo, espressione della diffusione intra-duttale del processo produttivo. **b** All'esame color-Doppler è presente vascolarizzazione alla periferia dei dotti. BI-RADS 4. Core-biopsy: CDIS. Chirurgia: CDIS.

sibili alla mammografia. Cinque CDIS con componente invasiva (18,5%) sono risultati visibili solo all'ecografia (Fig.5) (Tabella 3). Le caratteristiche ecografiche dei CDIS con componente invasiva erano rappresentate da:

- masse rotondeggianti solide, ipoecogene, microlobulate, non calcifiche, con una vascolarizzazione molto evidente all'esame color-Doppler in 17 casi (63%);
- masse ovalari, solide, ipoecogene, microlobulate, con spot iperecogeni intralesionali corrispondenti alle microcalcificazioni in 6 casi (22%);
- alterazioni duttali (dilatazioni duttali focali dovute alla

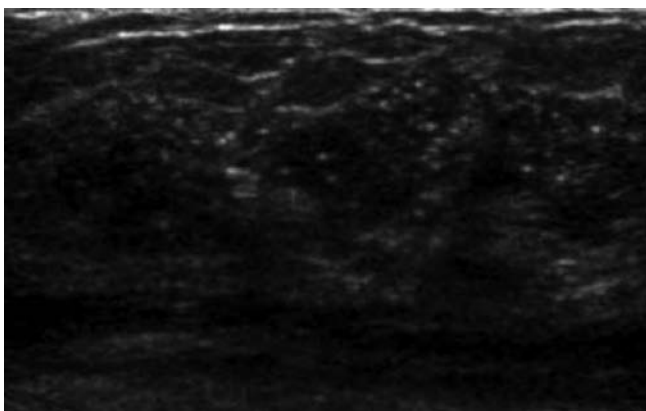


Fig. 4 Pure ductal carcinoma *in situ* (DCIS) (percutaneous biopsy/surgical excision concordance) in a 50-year-old asymptomatic patient. Presence of multiple hyperechoic clustered spots without posterior acoustic shadowing corresponding to microcalcifications, visible within normal breast parenchyma. Core biopsy: DCIS; surgery: DCIS.

Fig. 4 CDIS puro (concordanza core-biopsy/chirurgia) in donna di 50 anni, asintomatica. L'ecografia dimostra la presenza di multipli spot iperecogeni, corrispondenti a microcalcificazioni circondate da tessuto mammario normale. Core-biopsy: CDIS. Chirurgia: CDIS.

presenza di materiale ipoecogeno di tipo necrotico associato a microcalcificazioni) in 4 casi (15%).

All'ecografia la maggior parte delle lesioni mostrava dimensioni tra 10 e 20 mm (13/27, 48%), 11 avevano dimensioni >20 mm (41%) e tre avevano dimensioni <10 mm (11%) (Tabella 4). Tutte le lesioni sono state classificate come sospette per malignità (BI-RADS 4 in 20/27 casi, 74%) o altamente suggestive per malignità (BI-RADS 5 in 7/27 casi, 26%) (Tabella 5).

Considerando come casi di sottostima istologica solo quelli con infiltrazione (escludendo cioè i CDIS microinvasivi, dal momento che le lesioni microinvasive, confrontate con i CDIS puri, non differiscono per tasso di recidiva loco-regionale, per tasso di sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza totale) la percentuale di sottostima si ridurrebbe dal 41,5% al 31% (20 su 65 lesioni).

Discussione

La mammografia rappresenta l'indagine più importante e più sensibile per l'identificazione dei CDIS associati a mi-

Table 4 Ultrasound size of pure ductal carcinoma in situ (DCIS) and DCIS with invasive component

Lesion size	Pure DCIS (n=38)	DCIS with invasive component (n=27)
<10 mm	15 (40%)	3 (11%)
10–20 mm	22 (58%)	13 (48%)
>20 mm	1 (2%)	11 (41%)

Tabella 4 Dimensioni ecografiche dei CDIS puri e CDIS con componente invasiva

Dimensione lesioni	CDIS puri (n=38)	CDIS con componente invasiva (n=27)
<10 mm	15 (40%)	3 (11%)
10–20 mm	22 (58%)	13 (48%)
>20 mm	1 (2%)	11 (41%)

Table 5 Ultrasound Breast Imaging and Reporting Data System (BI-RADS) of pure ductal carcinoma in situ (DCIS) and DCIS with invasive component

Ultrasound BI-RADS	Pure DCIS (n=38)	DCIS with invasive component (n=27)
B2	1 (2.5%)	-
B3	14 (37%)	-
B4	15 (39.5%)	20 (74%)
B5	8 (21%)	7 (26%)

Tabella 5 BI-RADS ECOGRAFICO dei CDIS puri e CDIS con componente invasiva

BI-RADS ecografico	CDIS puri (n=38)	CDIS con componente invasiva (n=27)
B2	1 (2,5%)	-
B3	14 (37%)	-
B4	15 (39,5%)	20 (74%)
B5	8 (21%)	7 (26%)

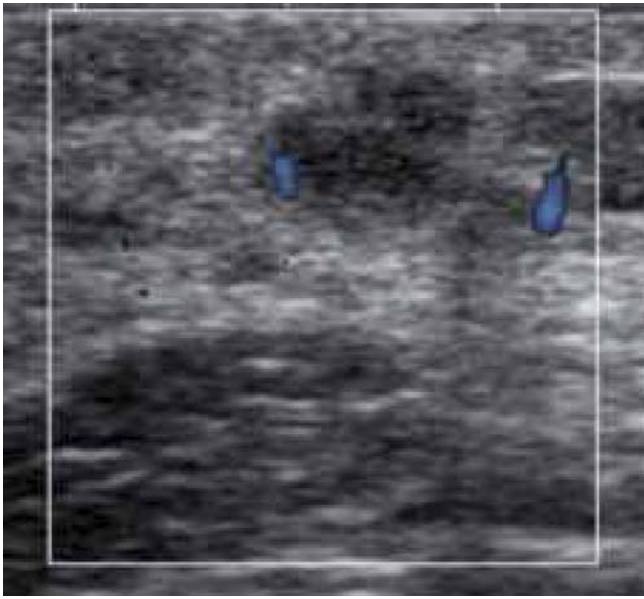


Fig. 5 Ductal carcinoma *in situ* (DCIS) with invasive component (histologic underestimation at core biopsy) in a 58-year-old patient. Lesion neither palpable at clinical examination nor visible at mammography. This small nodular lesion (5 mm) presents mild hypoechogenicity, microlobulated margins and regular posterior acoustic transmission. A mild peripheral desmoplastic reaction is visible, an expression of microinvasive foci. Presence of peripheral vascularity. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) 4. Core-biopsy: DCIS; surgical excision: DCIS with invasive component.

Fig. 5 CDIS con infiltrazione stromale (sottostima istologica della core-biopsy), in paziente di 58 anni. Lesione non palpabile all'esame clinico né visibile alla mammografia. All'ecografia si evidenzia piccolo nodulo (5 mm), tenuemente ipoecogeno, microlobulato, con buona trasmissione del segnale acustico posteriore; si riconosce tenue alone iperecogeno perilesionale come da reazione desmoplastica. È presente vascolarizzazione alla periferia del nodulo. BI-RADS 4. Core-biopsy: CDIS. Chirurgia: CDIS con focolai di infiltrazione stromale.

- Ductal changes (focal dilatation with intraductal hypoechoic necrotic-like material, associated with microcalcifications) in four cases (15%)

At US, most lesions ranged in size from 10 to 20 mm (13/27, 48%), 11 were >20 mm (41%) and three <10 mm (11%) (Table 4). All lesions were classified as suspicious (BI-RADS 4 in 20/27 cases, 74%) or as highly suspicious (BI-RADS 5 in 7/27 cases, 26%) for malignancy (Table 5).

Considering only DCIS with invasive component demonstrated at surgical excision (thus excluding microinvasive DCIS, as they have a similar locoregional recurrence rate, disease-free survival and overall survival rate to pure DCIS), the underestimation rate is reduced to 31% (20/65 lesions).

Discussion

Mammography is the most important and sensitive technique for the detection of DCIS associated with microcalcifications. Moreover, it shows the number and extent of microcalcification clusters and can be used as a guide for biopsy. Until now, US had only a marginal role in the diagnosis of

crocalcificazioni. Essa mostra il numero e l'estensione dei singoli focolai di microcalcificazioni e può essere utilizzata come guida per la biopsia stereotassica. L'ecografia (US) ha avuto finora un ruolo marginale nella diagnosi dei CDIS a causa della scarsa visibilità ecografica delle microcalcificazioni, specialmente nel caso di microcalcificazioni isolate o di microcalcificazioni che si sviluppano nel contesto di un parenchima fibro-ghiandolare diffusamente iperecogeno. Negli ultimi anni, l'introduzione delle nuove sonde broadband, lineari ad alta frequenza, con maggior risoluzione spaziale e maggior risoluzione di contrasto (la così detta "ecografia ad alta risoluzione") ha permesso di incrementare la sensibilità e specificità dell'US, e la confidenza diagnostica dell'operatore [24–26]. D'altra parte è ben noto in letteratura che dal 6% al 23% dei CDIS risultano mammograficamente occulti [4, 5, 7, 9, 27], percentuale corrispondente al 21,5% (14/65) nella nostra casistica. L'ecografia, condotta con sonde lineari ad alta risoluzione con frequenze di 10–13 MHz e da medici esperti, può essere considerata complementare alla mammografia per la diagnosi dei CDIS, specialmente se non associati alle microcalcificazioni, e per la valutazione dell'estensione duttale dei CDIS in seni densi [11].

1) Accuratezza della CB a guida ecografia nei CDIS

La biopsia percutanea guidata dall'imaging viene sempre più spesso utilizzata per la diagnosi delle lesioni mammarie. La guida ecografica offre notevoli vantaggi rispetto alla biopsia chirurgica, quali la rapidità di esecuzione, i minori costi e la minore invasività (non determina infatti cicatrici chirurgiche che alterino il quadro mammografico o ecografico). Essa risulta inoltre meglio tollerata dalle pazienti, rispetto alla guida stereotassica, poiché la posizione supina risulta più confortevole, senza necessità di comprimere la mammella, e la visualizzazione in tempo reale dell'ago biotico permette di prelevare in ogni sede della mammella, incluse le regioni periferiche lungo il prolungamento ascellare o la parete toracica in caso di esiti di mastectomia. I suoi risultati sono estremamente validi, e se applicata con una metodologia adeguata (utilizzando aghi da 14 G, con lunga escursione del mandrino, con un minimo di 5 prelievi) è in grado di fornire risultati paragonabili a quelli della biopsia chirurgica, considerata finora il gold standard di riferimento.

Nella letteratura, considerando le procedure eseguite sia con guida ecografica che mammografica, la concordanza con la biopsia chirurgica è compresa tra l'80% e il 96%. Nella nostra serie consecutiva di 2423 core-biopsy ecoguidate con ago da 14 G, in 65 casi è stato diagnosticato un CDIS, mentre all'esame istologico post-chirurgico è stata riscontrata la presenza di una componente infiltrante in 27 casi (41,5%). La maggior parte dei contributi scientifici sull'accuratezza della CB nella diagnosi di CDIS riguarda i prelievi a guida stereotassica piuttosto che ecografica.

Nonostante l'elevata concordanza tra i risultati istologici ottenuti con la SCNB (stereotactic core needle biopsy) e la successiva escissione chirurgica, molti autori hanno riportato percentuali variabili (dal 15% al 36%) di CDIS senza

DCIS due to the low visibility of microcalcifications, especially in the case of isolated and clustered microcalcifications within hyperechoic fibroglandular parenchyma. Over the last few years, the introduction of new broadband high-frequency linear-array transducers with higher spatial and contrast resolution (so called high-resolution sonography) has improved the technique's sensitivity and specificity and the operator's diagnostic confidence [24–26]. In our series, 21.5% (14/65) of DCIS was mammographically occult, in line with the percentage of 6–23% reported in the literature [4, 5, 7, 9, 27]. US, performed by expert physicians with high-resolution linear-array broadband transducers with 10- to 13-MHz frequency, may be considered complementary to mammography for the detection of DCIS, especially for those not associated with microcalcifications, and for the evaluation of the ductal extent of DCIS in dense breasts [11].

1) Diagnostic performance of US-guided core biopsy of DCIS

The use of image-guided percutaneous breast biopsy for the diagnosis of breast lesions has dramatically increased over the last few years. US-guided CNB offers many advantages over surgical biopsy, as it is fast, less costly and less invasive (no surgical scars responsible for mammographic and sonographic distortion). Moreover, it is more comfortable than stereotactic biopsy (no breast compression is required) and, thanks to the real-time visualisation of the needle probe, allows tissue retrieval from all breast regions, including peripheral regions such as the axillary tail and chest wall in the case of a previous mastectomy. If correctly performed (using 14-gauge needles, long throw and at least five tissue samples), its results are as satisfying as those of excisional biopsy, which is still considered the gold standard procedure.

In literature, the concordance between CNB (performed both under sonographic and mammographic guidance) and surgical excision ranges from 80% to 96%. In our consecutive series of 2,324 US-guided CNB procedures with 14-gauge needles, the histological diagnosis was DCIS in 65 cases; in 27 of these, examination of the surgical specimen revealed invasive carcinoma (41.5%). Our study revealed an underestimation rate of 41.5%, with surgical excision demonstrating microinfiltration (invasive foci ≤ 1 mm) or infiltration in 27 lesions (seven DCIS were microinvasive and 20 DCIS showed invasive components at definitive histology).

Most investigations of the accuracy of CNB in the diagnosis of DCIS focus on stereotactically rather than sonographically guided procedures. Despite the high concordance between stereotactic core needle biopsy (SCNB) and surgical excision, many authors have reported variable ranges (15%–36%) of pure DCIS diagnosed on SCNB later upgraded to invasive carcinomas after lumpectomy [28–34].

In a paper comparing the outcome of US-guided CNB and vacuum-assisted biopsies (VAB) for the diagnosis of DCIS, Philpotts et al. [19] found no significant differences in the outcomes of US-guided core biopsies performed with the 14-gauge automated gun compared with those performed with the 11-gauge vacuum-assisted device. In particular, no differences were reported regarding the number of false-negative cancers, underestimation, complications or recommendations

aspetti di infiltrazione stromale alla SCNB, risultati poi delle lesioni infiltranti alla successiva nodulectomia [28–34].

In uno dei lavori sull'accuratezza della biopsia percutanea con sistema automatico a ecoguida, Philpotts et al. [19] effettuano un confronto anche con i risultati della vacuum-assisted biopsy (VAB), senza riportare significative differenze di accuratezza tra le diagnosi ottenute con il sistema automatico (ago 14 G) e quelle ottenute con il sistema VAB (ago 11 G). In particolare, gli autori riportano risultati della CB comparabili con quelli della VAB per quanto concerne il numero di carcinomi falsi-negativi e di sottostime istologiche, a parità di complicanze. Essi ritengono inoltre che non vi siano differenze sostanziali nel rinvio a re-biopsia (o biopsia chirurgica) fra CB e VAB, in relazione alle problematiche concernenti la discordanza tra quadro radiologico e istologico, in caso di diagnosi di "lesione proliferativa ad alto rischio" (radial-scar, iperplasia duttale atipica, CLIS, papilloma) o in caso di biopsia inadeguata (evento quest'ultimo abbastanza raro per entrambe le metodiche).

Inoltre, il numero di frustoli considerato sufficiente per la diagnosi di un nodulo ecografico è solitamente inferiore con l'utilizzo della biopsia ecoguidata (4-5 frustoli), dal momento che il prelievo avviene in tempo reale con la visualizzazione dell'ago, rispetto alla biopsia sotto guida stereotassica che necessita di più di 10 frustoli (soprattutto in presenza di microcalcificazioni) [19]. Il sistema di biopsia VAB a guida ecografica, caratterizzato dall'inserimento manuale dell'ago all'interno della lesione senza il sistema di avanzamento automatico, potrebbe invece essere utilizzato nei casi di noduli ecografici profondi o nelle lesioni di difficile visualizzazione, al fine di ridurre il rischio di perforazione della gabbia toracica [19].

Per quanto concerne la biopsia sotto guida stereotassica (SCNB), Lee et al. [35], nella loro casistica di 59 CDIS diagnosticati alla SCNB, hanno presentato un tasso di sottostima pari al 18% (6/34) tra i CDIS biopsiati con sistema VAB con ago da 11 G e pari al 44% (11/25) tra i CDIS biopsiati con sistema di prelievo automatico con ago da 14 G. Anche Won et al. [36], nella loro casistica di 40 lesioni consecutive diagnosticate come CDIS utilizzando la guida stereotassica, hanno ottenuto valori di sottostima sostanzialmente più bassi con il vacuum-assisted device da 11 G (15%, 3/20) rispetto al sistema automatico da 14 G (35%, 7/20). La maggiore accuratezza nella diagnosi istologica percutanea dimostrata dai sistemi VAB con ago da 11 G si può spiegare con il ricorso ad aghi di maggior calibro, che consentono il prelievo di una maggiore quantità di tessuto, e con il maggior numero di prelievi bioptici ottenuti. In letteratura, molti autori però ritengono che i sistemi di vacuum-assisted biopsy (VAB) possano ridurre, ma non eliminare completamente, il numero delle sottostime istologiche percutanee nelle diagnosi di CDIS [28–34].

I motivi delle sottostime istologiche percutanee riscontrate anche con i sistemi VAB da 11 G sarebbero legati al fatto che le calcificazioni, ossia il target di prelievo delle procedure stereotassiche, non corrispondono effettivamente alle aree di tumore invasivo che, così, potrebbero non essere adeguatamente incluse all'interno dei frustoli calcifici prelevati. In tali circostanze si accentuano le problematiche ri-

for a second biopsy. In fact, a second biopsy, or better surgical biopsy, is warranted in all cases of radiological–pathological discordance, core biopsy diagnosis of high-risk proliferative lesions (radial scar, atypical ductal hyperplasia, LCIS, papillary lesion) or inadequate sampling (occurring quite infrequently with both modalities).

The minimum number of specimens needed for a histological diagnosis is usually lower for US-guided biopsy (4–5 specimens) than for stereotactic biopsy (more than 10 specimens), particularly in the presence of microcalcifications [19]. US-guided VAB, with the transducer manually introduced into the lesion without shooting through automated systems, might be used in cases of deep nodules or low visibility in order to reduce the risk of chest wall perforation [19].

With regard to SCNB, a study by Lee et al. [35] on 59 DCIS diagnosed by SCNB reported an 18% (6/34) underestimation rate for VAB with 11-gauge needles and a 44% (11/25) underestimation rate for an automated system with 14-gauge needles [35]. Similar results were reported by Won et al., with underestimation rates for stereotactic VAB of 15% and of 35% with 11-gauge and 14-gauge needles, respectively [36]. VAB performed with 11-gauge needles has shown to have the highest accuracy, larger needles enabling retrieval of larger and more tissue samples. In the literature, VAB is regarded as a useful diagnostic tool, able to reduce but not completely avoid underestimation in the diagnosis of DCIS [28–34].

However, the reasons for the underestimations produced even by the 11-gauge VAB systems are related to microcalcifications, which the biopsy aims to target, not being contained within the invasive tumoral component. This problem is worse in the case of 14-gauge automated biopsy devices due to the small amount of tissue harvested and the possibility of sample fragmentation.

In addition, it should be noted that the finding of certain histological features in the CNB samples [such as stromal fibrosis, periductal inflammatory infiltrate or poor differentiation (DCIS grade III)], is generally associated with a three times higher risk of stromal invasion at surgical histological examination [35, 37].

2) Sonographic features of DCIS

We found no peculiar sonographic feature strongly suggestive for DCIS or DCIS with invasive component. However, some characteristics might be related to these pathologic entities, although with a certain degree of overlap. The most frequent appearances were:

- Mass without microcalcifications
 - Mass with microcalcifications
 - Isolated microcalcifications
- It is also important to consider:
- Ductal changes
 - Dimensions

Mass without microcalcifications

This was the most frequent appearance of DCIS and was mainly a solid nodule with microlobulated boundaries and

guardanti l'accuratezza della diagnosi istologica percutanea su focolai di microcalcificazioni, quando vengano utilizzati dispositivi di prelievo automatico, in relazione alla esiguità del materiale bioptico fornito dagli aghi 14 G (materiale che talvolta risulta anche frammentato) e pertanto non sempre rappresentativo dell'intera lesione che si desidera sottoporre a biopsia.

Va peraltro rimarcato che il riscontro di alcune caratteristiche istologiche ottenute nei frustoli bioptici (come la fibrosi stromale, l'infiltrato infiammatorio peri-duttale e l'alto grado nucleare) in genere si associa a un maggior rischio (circa 3 volte maggiore) di invasione stromale all'esame istologico definitivo [35, 37].

2) Caratteristiche ecografiche dei CDIS

Non sono stati riscontrati aspetti ecografici specifici che orientino verso la diagnosi di CDIS, o di CDIS con componente infiltrante, anche se alcuni quadri possono orientare verso tali diagnosi, pur con un ampio margine di sovrapposizione. Gli aspetti principali da considerare sono rappresentati dal riscontro di:

- massa senza microcalcificazioni
- massa con microcalcificazioni
- microcalcificazioni isolate.

Va inoltre considerato l'eventuale pattern di presentazione:

- aspetti duttali
- dimensioni.

Massa senza microcalcificazioni

Si tratta dell'aspetto ecografico di CDIS riscontrato nella nostra casistica più frequentemente, caratterizzato da una massa solida, microlobulata, non calcifica (riconosciuta nel 47,4% dei CDIS puri e nel 63% dei CDIS invasivi). Tale aspetto è quello comunemente riscontrato nei CDIS non associati a microcalcificazioni, che istologicamente corrispondono al pattern cribriforme, micropapillare, papillare o solido, e che si accrescono senza formare né necrosi né calcificazioni, senza reazione desmoplastica (corrispondente a fenomeni di fibrosi, sclerosi o fenomeni cicatriziali); quest'ultima caratterizza invece l'assorbimento acustico posteriore tipico dei carcinomi invasivi aggressivi.

Massa con microcalcificazioni

Le microcalcificazioni, in particolare all'interno di masse solide, sono state identificate nel 23,7% dei CDIS puri e nel 22% dei CDIS invasivi. Molti autori hanno sottolineato la possibilità di dimostrare le microcalcificazioni grazie all'ecografia ad alta risoluzione, dove appaiono come piccoli spot iperecogeni, in genere non associati all'assorbimento acustico posteriore in relazione alle loro ridotte dimensioni [13, 24, 26]. Alcuni autori hanno sottolineato inoltre che le calcificazioni associate a lesioni maligne sono più facilmente visibili all'US poiché si sviluppano all'interno di un nodulo solido, mentre la maggior parte delle calcificazioni benigne si forma nel parenchima mammario fibro-glian-

no calcifications (it accounted for 47.4% of pure DCIS and 63% of DCIS with invasive component). DCIS not associated with microcalcifications correspond histologically to cribriform, micropapillary, papillary or solid patterns that grow without forming necrosis, calcifications or desmoplastic reaction (fibrosis, sclerosis, scarring); a desmoplastic reaction may explain the presence of posterior acoustic shadowing in aggressive invasive cancers.

Mass with microcalcifications

Microcalcifications, set within solid masses, represent the second most frequent US pattern (found in 23.7% of pure DCIS and in 22% of DCIS with invasive component). Many authors have recently emphasised the possibility of identifying microcalcifications through high-resolution sonography, where they appear as small, hyperechoic spots without posterior acoustic shadowing due to their small size [13, 24, 26]. Calcifications associated with malignant lesions are easily detected on US, as they develop within a solid nodule, whereas most benign calcifications develop in hyperechoic fibroglandular breast parenchyma and are more difficult to identify [11].

Isolated microcalcifications

Isolated microcalcifications within normal breast parenchyma were found in only four cases (10.5%) of pure DCIS but in no case of invasive DCIS. It should also be noted that they were identified at US only after mammographic depiction. Usually, it is very difficult to depict small clusters of microcalcifications at US, especially if they are <5 mm in size, as these small hyperechoic spots are not associated with posterior acoustic shadowing and can be confused with hyperechoic US tissue interfaces or with speckle artefacts [24, 26]. The microcalcifications more easily depicted by US are large (>10 mm) clusters of packed, highly suspicious (BI-RADS 5) calcifications with segmental distribution [13]. In a recent article, Soo et al. [13] demonstrated that microcalcifications are rarely detected at US (29%) but when identified and correctly sampled under sonographic guidance are a frequent expression of a neoplasm (69% vs. 21% of microcalcifications sampled under stereotactic guidance), frequently an invasive one (72% vs. 28%).

Ductal changes

Ductal abnormalities, namely, focal dilatation with intraductal pseudosolid material and isolated nodules located parallel to retroareolar ducts, were found in pure DCIS and DCIS with invasive component with similar rates (18.4% of pure DCIS, 15% of DCIS with invasive component). These ductal aspects were previously described by Stavros et al. [38], who defined the extension of tumoral cells towards the nipple as “ductal diffusion” and the extension of tumoral cells in the opposite direction as a “branching pattern”. They interpreted this “branching pattern” as the expression of the diffusion of a proliferative process through the ductal system and correlated it to a high probability of malignancy [38]. Colour-Doppler sonography might have a relevant role in the evaluation of dilated ducts. In fact, intraductal vascularisation

dolare iperecogeno e pertanto è più difficile da identificare [11].

Microcalcificazioni isolate

La presenza di microcalcificazioni isolate nel contesto del parenchima mammario normale è stata evidenziata solo in 4 casi (10,5%) di CDIS puri, ma in nessun caso di CDIS invasivo. Peraltro va sottolineato che si trattava di microcalcificazioni riconosciute all'US a posteriori, dopo l'identificazione alla iniziale mammografia. Di solito è molto difficile individuare piccoli focolai di microcalcificazioni all'US, soprattutto quelli con dimensioni <5 mm, dal momento che questi piccoli spot iperecogeni non associati ad assorbimento acustico posteriore possono essere confusi con le interfacce acustiche iperecogene del tessuto o con i cosiddetti “speckle artifacts” [24, 26]. Le microcalcificazioni che hanno maggior probabilità di essere viste all'US sono rappresentate da focolai di microcalcificazioni con dimensioni >10 mm, con numerosi spot calcifici all'interno del focolaio, caratterizzati da una distribuzione segmentale e da un elevato sospetto di malignità (BI-RADS 5) [13]. In un recente articolo, Soo et al. [13] hanno dimostrato che le microcalcificazioni sono raramente visibili all'US (29%) ma, quando visibili ecograficamente e correttamente campionate con la guida ecografica, esse sono spesso l'espressione di un processo produttivo maligno (69% vs. 21% delle microcalcificazioni biopsiate sotto guida stereotassica) e hanno una maggior probabilità di sottendere un carcinoma invasivo (72% vs. 28%).

Aspetti duttali

Aspetti duttali, corrispondenti a dotti dilatati e riempiti da materiale pseudosolido o a noduli isolati disposti in direzione dei dotti retroareolari, sono stati riscontrati in una percentuale abbastanza simile nei due gruppi di CDIS puri e CDIS invasivi (con valori pari al 18,4% e 15%, rispettivamente). Stavros et al. [38] hanno descritto già questi tipici aspetti duttali, definendo come “diffusione duttale” l'estensione delle cellule tumorali verso la regione del capezzolo, e come “pattern ramificato” l'estensione delle cellule tumorali in direzione opposta rispetto al capezzolo. Gli autori hanno interpretato questo “pattern ramificato” come l'espressione della diffusione del processo proliferativo lungo il sistema duttale, correlandolo ad una maggior probabilità di malignità [38]. Va sottolineato inoltre l'apporto del color-Doppler nel definire la natura del contenuto dei dotti dilatati. In questi casi il riscontro di un segnale vascolare può escludere che il contenuto ecogeno sia semplice secreto intraduttale, mettendo in evidenza la vascolarizzazione del tumore intra-duttale. L'ecografia permette di biopsiare in tempo reale queste porzioni solide che spesso rappresentano la componente invasiva all'interno di una più ampia area di CDIS (tale componente invasiva a volte non risulta visibile alla mammografia poiché mascherata dalla elevata densità mammaria circostante) [13].

rules out the presence of secretory material inside the duct. Moreover, sonography can guide a biopsy precisely towards the invasive component set in a wider area of DCIS (this component is sometimes not mammographically detectable due to high parenchymal density) [13].

Dimensions

As regards dimensional criteria, most of our lesions ranged from 10 to 20 mm (58% of pure DCIS and 48% of DCIS with invasive component); however, it is noteworthy that 40% of pure DCIS were less than 10 mm, whereas 41% of DCIS with invasion were larger, at more than 20 mm. Consequently, our data suggest that lesions larger than 20 mm are particularly suspicious for invasive lesions.

Conclusions

CNB diagnosis of DCIS is burdened by a high underestimation rate (41.5%). Nevertheless, this underestimation rate appears to be irrelevant in relation to the total number of breast neoplasms diagnosed on CNB (27/968, 2.8%) and seems not to affect patient outcome, although this statement should be further confirmed. We found no sonographic pattern specific for invasive component, although features such as a solid component, either inside dilated ducts or together with microcalcifications, and a size >20 mm are more frequently associated with infiltration.

Criterio dimensionale

Per quanto riguarda invece il criterio dimensionale, la maggior parte delle lesioni riscontrate presentava dimensioni comprese tra 10 e 20 mm (58% dei CDIS puri, 48% dei CDIS sottostimati); tuttavia va sottolineato che il 40% dei CDIS puri presentava dimensioni inferiori ai 10 mm, mentre il 41% dei CDIS invasivi presentava dimensioni più grossolane, superiori ai 20 mm. Pertanto possiamo affermare che il riscontro ecografico di lesioni con dimensioni >20 mm può far sospettare più frequentemente la presenza di una componente invasiva.

Conclusioni

La diagnosi di CDIS alla CB sotto guida ecografia è gravata da un numero elevato di sottostime istologiche (41,5%). D'altro canto, questa percentuale di sottostima sembra essere irrilevante sul totale dei cancri diagnosticati alla CB (27/968, 2,8%) e inoltre il tasso di sottostima istologica sembra non influenzare l'outcome delle pazienti, nonostante tale affermazione necessiti di ulteriori studi per essere confermata. Non esistono pattern ecografici specifici per la diagnosi della componente infiltrante, anche se la presenza della componente solida visibile ecograficamente, sia all'interno di immagini duttali che nei casi associati a calcificazioni, e le dimensioni superiori a 20 mm delle lesioni, si associano più frequentemente a infiltrazione.

References/Bibliografia

- Burstein HJ, Polyak K, Wrong JS et al (2004) Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 350:1430–1441
- Viehweg P, Lampe D, Buchman J et al (2002) In situ and minimally invasive breast cancer: morphologic and kinetic features on contrast-enhanced MR imaging. *MAGMA* 11:129–137
- Stomper PC, Margolin FR (1994) Ductal carcinoma in situ: the mammographer's perspective. *AJR Am J Roentgenol* 162:585–591
- Orel SG, Mendonca MH, Reynolds C et al (1997) MR imaging of ductal carcinoma in situ. *Radiology* 202:413–420
- Stomper PC, Connolly JL, Meyer JE et al (1989) Clinically occult ductal carcinoma in situ detected with mammography: analysis of 100 cases with radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 172:235–241
- Dershaw DD, Abramson A, Kinne DW (1989) Ductal carcinoma in situ: mammographic findings and clinical implications. *Radiology* 170:411–415
- Ikeda DM, Andersson I (1989) Ductal carcinoma in situ: atypical mammographic appearances. *Radiology* 172:661–666
- Feig SA (2000) Ductal carcinoma in situ: implications for screening mammography. *Radiol Clin North Am* 38:653–668
- Holland P, Peterse JL, Millis RR et al (1994) Ductal carcinoma in situ: a proposal for a new classification. *Sem Diagn Pathol* 11:167–180
- Moon WK, Im J-G, Noh DY et al (2000) US of mammographically detected clustered microcalcifications. *Radiology* 217:849–854
- Moon WK, Myung JS, Lee YF et al (2002) US of ductal carcinoma in situ. *Radiographics* 22:269–281
- Schoonjans JM, Rachel RF (2000) Sonographic appearance of ductal carcinoma in situ diagnosed with ultrasonographically guided large core needle biopsy: correlation with mammographic and pathologic findings. *J Ultrasound Med* 19:449–457
- Soo MS, Baker JA, Rosen EL (2003) Sonographic detection and sonographically guided biopsy of breast microcalcifications. *AJR Am J Roentgenol* 180:941–948
- Yang WT, Tse GM (2004) Sonographic, mammographic, and histopathologic correlation of symptomatic ductal carcinoma in situ. *AJR Am J Roentgenol* 182:101–110
- Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH (1998) Occult cancer in women with dense breasts: detection with screening US-diagnostic yield and tumor characteristics. *Radiology* 207:191–199

16. Buchberger W, Dekoekkoek-Doll P, Springer P et al (1999) Incidental findings on sonography of the breast: clinical significance and diagnostic workup. *AJR Am J Roentgenol* 173:921–927
17. Berg WA, Gilbreath PL (2000) Multicentral and multifocal cancer: whole-breast US in preoperative evaluation. *Radiology* 214:59–66
18. Parker SH, Jobe WE, Dennis MA et al (1993) US-guided automated large-core breast biopsy. *Radiology* 187:507–511
19. Philpotts LE, Hooley RJ, Lee CH (2003) Comparison of automated versus vacuum-assisted biopsy methods for sonographically guided core biopsy of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 180:347–351
20. Zuiani C, Londero V, Bestagno A et al (2005) Lesioni proliferative della mammella ad alto rischio: apporto e limiti della core-biopsy *Radiol Med* 110:589–602
21. American College of Radiology (1998) Illustrated breast imaging reporting and data system (BI-RADS), 3rd edn. American College of Radiology, Reston, Va
22. Bazzocchi M, Zuiani C, Bendini M et al (1994) US-guided breast biopsy with an automated cutting needle. *Eur Radiol* 4:360–363
23. Zuiani C, Bazzocchi M, Dalpiaz G et al (1995) Dispositivi automatici nella biopsia istologica della mammella. *Radiol Med* 90:846–848
24. Rizzato G, Chersevani R, Abbona M et al (1997) High-resolution sonography of breast carcinoma. *Eur J Radiol* 24:11–19
25. Ranieri E, D'Andrea MR, D'Alessio A et al (1997) Ultrasound in the detection of breast cancer associated with isolated clustered microcalcifications, mammographically identified. *Anticancer Res* 17:2831–2835
26. Hashimoto BE, Kramer DJ, Picozzi VJ (2001) High detection rate of breast ductal carcinoma in situ calcifications on mammographically directed high-resolution sonography. *J Ultrasound Med* 20:501–508
27. Dershaw DD (1994) The false-negative mammograms. *Appl Radiol* 23:27–29
28. Jackmann RJ, Burbank F, Parker SH et al (2001) Stereotactic breast biopsy of nonpalpable lesions: determinants of ductal carcinoma in situ underestimation rates. *Radiology* 218:497–502
29. Silverstein MJ (1997) Microinvasion in ductal carcinoma in situ. In: Silverstein MJ (ed) *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Williams & Wilkins, Baltimore, MD, pp 557–562
30. Jackman RJ, Nowels KW, Shepard MJ et al (1994) Stereotaxic large-core needle biopsy of 450 non palpable breast lesions with surgical correlation in lesions with cancer or atypical hyperplasia. *Radiology* 193:91–95
31. Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP et al (1995) Stereotaxic core biopsy of breast carcinoma: accuracy at predicting invasion. *Radiology* 194:379–381
32. Nguyen M, McCombs MM, Ghandehari S et al (1996) An update on core needle biopsy for radiologically detected breast lesions. *Cancer* 78:2340–2345
33. Burbank F (1997) Stereotactic breast biopsy of atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ lesions. Improved accuracy with directional vacuum-assisted biopsy. *Radiology* 202:843–847
34. Meyer JE, Smith DN, Lester SC et al (1999) Large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions. *JAMA* 181:1638–1641
35. Lee CM, Carter D, Philpotts LE et al (2000) Ductal carcinoma in situ diagnosed with stereotactic core needle biopsy: can invasion be predicted? *Radiology* 217:466–470
36. Won B, Reynolds HE, Lazaridis CL et al (1999) Stereotactic biopsy of ductal carcinoma in situ of the breast using an 11-gauge vacuum-assisted device: persistent underestimation of disease. *AJR Am J Roentgenol* 173:227–229
37. Hoorntje LE, Schipper M, Peeters P et al (2003) The finding of invasive cancer after a preoperative diagnosis of ductal carcinoma-in-situ: causes of ductal carcinoma-in-situ underestimates with stereotactic 14-gauge needle biopsy. *Ann Surg Oncol* 10:748–753
38. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL et al (1995) Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 196:123–134