

## Incidental enhancing lesions found on preoperative breast MRI: management and role of second-look ultrasound

### *Il ruolo del second-look ecografico nella caratterizzazione delle lesioni riscontrate occasionalmente alla risonanza magnetica preoperatoria della mammella*

M.L. Luciani • F. Pediconi • M. Telesca • F. Vasselli • V. Casali • E. Miglio • R. Passariello  
C. Catalano

Department of Radiological Sciences, University of Rome “La Sapienza”, V.le Regina Elena 324, 00161 Rome, Italy  
Correspondence to: M.L. Luciani, Tel.: +39-06-4455602, Fax: +39-06-490243, e-mail: marialauraluciani@gmail.com

Received: 26 May 2010 / Accepted: 27 July 2010 / Published online: 4 February 2011  
© Springer-Verlag 2011

#### Abstract

**Purpose.** This study prospectively assessed second-look ultrasound (US) for the evaluation of incidental enhancing lesions identified on preoperative breast magnetic resonance imaging (MRI).

**Materials and methods.** Between 2004 and 2007, 182 patients with malignant breast lesions detected on US and/or X-ray mammography and confirmed by cytology/histology underwent preoperative breast contrast-enhanced (CE)-MRI. Patients with incidental lesions on breast MRI underwent second-look high-resolution US directed at the site of the incidental finding. Diagnosis of incidental lesions was based on biopsy or 24-month follow-up.

**Results.** Breast MRI detected 55 additional lesions in 46/182 (25.2%) patients. Forty-two of 55 (76.3%) lesions were detected on second-look US in 38/46 (82.6%) patients. Malignancy was confirmed for 24/42 (57.1%) correlate lesions compared with 7/13 (53.8%) noncorrelate lesions. Second-look US depicted 8/9 (88.8%) Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) 5, 16/22 (72.7%) BI-RADS 4 and 18/24 (75%) BI-RADS 3 lesions. Sensitivity, specificity, accuracy and positive and negative predictive values for lesion detection/diagnosis was 100%, 88.9%, 94.6%, 90.3% and 100% for MRI and 64.3%, 70.4%, 67.3%, 69.2% and 65.5% for second-look US. Improved performance for US was obtained when mass-like lesions only were considered.

**Conclusions.** Second-look US is a confirmatory method for incidental findings on breast MRI, particularly for mass-like lesions.

#### Riassunto

**Obiettivo.** Scopo del nostro lavoro è stato dimostrare prospetticamente il ruolo del second-look ecografico nella valutazione delle lesioni occasionali alla risonanza magnetica (RM) della mammella preoperatoria.

**Materiali e metodi.** Tra il 2004 ed il 2007, 182 pazienti con lesioni maligne all'ecografia e/o mammografia e confermate dall'esame citologico/istologico sono state sottoposte a RM della mammella con mezzo di contrasto (M<sub>d</sub>C) per stadiazione preoperatoria. Le pazienti con lesioni incidentali sono state rivalutate con second-look ecografico mirato. La diagnosi di tali lesioni è stata formulata sulla base della biopsia o del follow-up a 24 mesi.

**Risultati.** La RM ha identificato 55 nuove lesioni in 46/182 (25,2%) pazienti. 42/55 (76,3%) lesioni sono state individuate mediante il second-look ecografico in 38/46 (82,6%) pazienti. La malignità è stata confermata per 24/42 (57,1%) lesioni e per 7/13 (53,8%) lesioni senza corrispettivo ecografico. Il second-look ecografico ha identificato 8/9 (88,8%) lesioni classificate secondo il breast imaging reporting and data system (BI-RADS) 5, 16/22 (72,7%) BI-RADS 4 e 18/24 (75%) BI-RADS 3. Sensibilità, specificità, accuratezza, valore predittivo positivo (VPP) e valore predittivo negativo (VPN) per identificazione e diagnosi sono risultati del 100%, 88,9%, 94,6%, 90,3% and 100% per la RM e del 64,3%, 70,4%, 67,3%, 69,2% e 65,5% per il second-look ecografico. Con la valutazione dei soli potenziamenti di tipo nodulare si è ottenuto un miglioramento della capacità diagnostica dell'ecografia.

**Conclusioni.** Il second-look ecografico è un valido metodo

**Keywords** Breast MRI · Second-look ultrasound · Breast cancer · Incidental findings

*per le lesioni occasionali alla RM della mammella, in particolar modo per i potenziamenti di tipo nodulare.*

**Parole chiave** RM della mammella · Second-look ecografico · Carcinoma della mammella · Lesioni incidentali

## Introduction

Magnetic resonance imaging (MRI) is well established as the most sensitive diagnostic technique for detecting and staging malignant breast lesions and has recently been recommended by the American Cancer Society (ACS) as a breast cancer screening procedure for women with a  $\geq 20$ –25% or greater lifetime risk of breast cancer, including women with a strong family history of breast or ovarian cancer and women treated for Hodgkin's disease [1]. Its value as a routine clinical procedure extends beyond the depiction of breast cancer to monitoring the effects of neoadjuvant chemotherapy, presurgical planning and detecting cancer recurrence [2–4]. Apart from its superiority over whole-breast ultrasound (US) and X-ray mammography for evaluating known breast lesions, breast MRI has proved particularly valuable for detecting unsuspected multifocal disease and mammographically occult malignant disease [5–7]. Unfortunately, detecting abnormal enhancing lesions not seen on previous mammography and whole-breast US is potentially problematic for subsequent patient-management decisions in that it is sometimes unclear whether these lesions should be ignored, followed up or referred for biopsy. The purpose of this prospective study was to assess the utility of second-look US for evaluating incidental enhancing lesions identified on preoperative breast MRI performed for staging malignant lesions diagnosed by conventional breast imaging methods (mammography and/or US) and confirmed by cytology or core biopsy.

## Materials and methods

### Patients

Between November 2004 and March 2007, 182 consecutive patients with suspected breast malignancy on conventional X-ray mammography and/or whole-breast US, and invasive carcinoma subsequently confirmed by cytology or core biopsy, underwent preoperative breast MRI for accurate breast cancer staging. All patients underwent initial whole-breast US, whereas patients older than 40 years also underwent routine X-ray mammography. No patient was undergoing or had undergone chemotherapy or had received any other contrast material in the week prior to

## Introduzione

*È stato ampiamente dimostrato come la risonanza magnetica (RM) sia la tecnica diagnostica più sensibile nell'identificazione e stadiazione delle lesioni mammarie maligne. Recentemente l'American Cancer Society (ACS) ha raccomandato il suo impiego per lo screening del carcinoma mammario in donne con rischio di carcinoma della mammella pari o superiore al 20%–25%, includendo donne con forte familiarità per carcinoma mammario o ovarico e donne sottoposte a terapia per morbo di Hodgkin [1]. Nella routine diagnostica il suo ruolo si estende dall'individuazione del carcinoma mammario al monitoraggio della risposta alla chemioterapia neoadiuvante, alla stadiazione preoperatoria ed all'identificazione di recidiva di malattia [2–4]. Oltre alla sua superiorità rispetto ad ecografia e mammografia nella valutazione delle lesioni mammarie note, la RM si è dimostrata particolarmente utile nell'individuazione di patologie multifocali o lesioni maligne non evidenziate mediante le tecniche diagnostiche convenzionali [5–7]. Sfortunatamente, l'identificazione di lesioni con impregnazione post-contrastografica anormale e non osservate alla mammografia e/o ecografia mammaria, è potenzialmente problematica per la scelta della successiva strategia terapeutica da adottare, poiché a volte non è ben chiaro se tali lesioni debbano essere ignorate, sottoposte a follow-up o a biopsia. L'obiettivo di questo studio prospettico è stato quello di dimostrare l'utilità del second-look ecografico nella valutazione di lesioni con impregnazione post-contrastografica evidenziate alla risonanza magnetica preoperatoria della mammella, eseguita per la stadiazione di lesioni mammarie maligne diagnosticate mediante le tecniche diagnostiche convenzionali per la mammella (mammografia e/o ecografia) e confermate dall'esame citologico o dalla biopsia percutanea.*

## Materiali e metodi

### Pazienti

*Nel periodo compreso tra novembre 2004 e marzo 2007, 182 pazienti con sospetto di neoplasia della mammella alla mammografia e/o ecografia e successiva diagnosi di carcinoma invasivo all'esame citologico o alla biopsia percutanea, sono state sottoposte a RM preoperatoria della mammella per un'accurata stadiazione. Tutte le pazienti erano state sottoposte prima ad ecografia mammaria bilate-*

the breast MRI study. Patients who were either claustrophobic, required the use of a pacemaker or had metallic implants were excluded from the study. The hormonal status of all women, including use of hormone replacement therapy, was established. In the case of premenopausal women, all breast MRI exams were performed during the second week of the menstrual cycle. Patients with incidental enhancing lesions detected on MRI subsequently underwent a second-look high-resolution US examination directed specifically at the site of the incidental finding. Known lesions evaluated on breast MRI for presurgical planning were not evaluated on directed second-look US. Likewise, patients with incidental lesions considered definitely benign on breast MRI [category 2 according to the Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) lexicon] [8] were not included. This prospective study was approved by the ethics committee at our institution, and all patients provided written informed consent.

### MR imaging

Breast MRI was performed on a 1.5-T imager (Avanto, Siemens, Erlangen, Germany) using a bilateral breast surface coil with the patient in the prone position. Transverse three-dimensional dynamic T1-weighted gradient-echo (GRE) images were acquired before contrast agent administration (unenhanced images) and then five times after contrast agent administration (contrast-enhanced images). The imaging parameters for the T1-weighted GRE sequence were identical for all patients, with repetition time 8.1 ms, echo time 4 ms, flip angle 30°; one signal acquired; rectangular field of view <36 cm and matrix 496 × 512. Section thickness was 1.5 mm for each patient, and no intersection gap was used. Acquisition time for each sequence was 94 s. No fat-suppression sequences were used; image subtraction (contrast enhanced – unenhanced) was performed to eliminate the signal from fat. Contrast agent administration was in all cases performed by power injector (Spectris, Medrad, Indianola, Pa, USA) via an antecubital venous access at a standard flow rate of 2 ml/s (bolus), followed by a 10-ml saline flush at the same rate. The contrast agent used in all patients was gadobenate dimeglumine (MultiHance, Bracco Imaging SpA, Milan, Italy) at a final dose of 0.1 mmol/kg bodyweight, as this agent has previously been shown to have preferential properties for breast imaging [9–12]. Data acquisition began immediately after contrast agent injection, at the end of the saline flush.

### Second-look ultrasound

Ultrasound examinations were performed by one of two experienced radiologists using a high-resolution unit (SSA-700A, Toshiba, Japan) with a linear array probe centred at

*rale, le pazienti di età maggiore ai 40 anni anche a mammografia. Nessuna di tali pazienti era in corso di chemioterapia neoadiuvante né alcuna di loro aveva ricevuto alcun tipo di mezzo di contrasto nelle due settimane precedenti allo studio con RM. Pazienti claustrofobiche, con pacemaker o impianti metallici sono state escluse dallo studio. Per tutte le donne è stato inoltre valutato l'assetto ormonale, inclusa la terapia sostitutiva. Nel caso di donne in età premenopausale, tutti gli esami di RM della mammella sono stati eseguiti nella seconda settimana di ciclo mestruale. Le pazienti con lesioni con impregnazione postcontrastografica, riscontrate occasionalmente alla RM, sono state sottoposte successivamente a second-look ecografico mirato allo studio del reperto osservato incidentalmente alla RM. Le lesioni note, già valutate con la risonanza magnetica per la stadiazione preoperatoria, non sono state valutate nuovamente con il second-look ecografico. Allo stesso modo le lesioni occasionali considerate benigne alla RM (categoria 2 secondo il breast imaging reporting and data system [BI-RADS] lexicon) [8] non sono state incluse in questo studio. Questo studio prospettico è stato approvato dal comitato etico presso il nostro istituto e tutte le pazienti hanno fornito un consenso informato scritto.*

### Imaging RM

*La RM della mammella è stata eseguita su un magnete a 1,5 T (Avanto, Siemens, Erlangen, Germania) usando bobine bilaterali dedicate per lo studio della mammella, con la paziente in posizione prona. Sono state acquisite sequenze assiali 3D dinamiche, T1 pesate (gradient echo [GRE]) prima (immagini senza impregnazione) e 5 volte dopo la somministrazione di mezzo di contrasto (immagini con impregnazione). In tutti le pazienti per le sequenze T1 (GRE) pesate sono stati usati gli stessi parametri comprensivi di: un tempo di ripetizione di 8,1 ms, tempo di eco di 4 ms, flip angle di 30°, singola acquisizione di segnale, campo di vista rettangolare ≤36 cm e matrice di 496×512. Lo spessore di sezione per ciascuna paziente è stato di 1,5 mm, senza spazio di intersezione. Il tempo di acquisizione per ciascuna sequenza è stato di 94 secondi. Non sono state impiegate sequenze di soppressione del segnale del grasso, per eliminare il segnale proveniente dal grasso è stata effettuata una sottrazione delle immagini (immagini con impregnazione post-contrastografica - immagini senza impregnazione post-contrastografica). Il mezzo di contrasto è stato somministrato attraverso un accesso venoso antecubitale, mediante l'ausilio di un iniettore automatico (Spectris; Medrad, Indianola, Pa) al flusso standard di 2 ml/s (bolo), seguito dalla somministrazione di 10 ml di soluzione fisiologica alla stessa velocità. Come mezzo di contrasto in tutti i pazienti è stato impiegato il gadobenate dimeglumine (MultiHance, Bracco Imaging SpA, Milano, Italia) alla dose di 0,1 mmol/kg di peso corporeo, essendo stati già dimostrati i vantaggi relativi al suo uso nella diagnostica RM della mammella [9–12]. Per ogni esame l'acquisizione dei dati è iniziata*

14 MHz. Tissue harmonic imaging was used in all cases. All second-look US examinations were targeted at the site of the incidental enhancing lesion seen at breast MRI and typically required 10 min to complete. The patient was placed in the supine position for lesions detected in the medial parts of the breast and in a contralateral posterior oblique position with the arms raised for lesions detected in lateral parts of the breast. Mild compression was applied. Given differences in positioning between prone MRI and supine US, targeting for the second-look US exam was in all cases performed by breast quadrant.

#### Image interpretation

All MR and US images were evaluated prospectively by two radiologists in consensus (XY, 7 years' experience in breast MRI and 9 years' experience in breast US; XX, 5 years' experience in breast MRI and 7 years' experience in breast US) with full knowledge of the patients' clinical history and with previous conventional imaging findings available. All images were reviewed electronically using a Picture Archiving and Communication System (PACS) (LifeWeb; Ferrania Technologies, London, England) that allowed manual windowing and optimisation of parameters. Evaluations were performed directly at the system console using the automated software available. Assessment of MR images was based on lesion morphology and postcontrast enhancement patterns according to the BI-RADS lexicon [8]. According to this classification, detected lesions were defined as a mass, an area of non-mass-like enhancement or a focus. In all cases, source images, subtracted images (postcontrast minus precontrast unenhanced images) and maximum intensity projection (MIP) reconstructions were evaluated, as were signal intensity/time (SI/T) curves determined at regions of interest (ROI) placed on enhancing regions within the lesion. The SI/T curves were classified according to shape. Type I curves demonstrated persistent enhancement with either a straight SI/T line (Ia) or curve (Ib) and were more frequently considered indicative of a benign lesion; type II curves demonstrated a rapid early increase of SI followed by an SI plateau and were considered borderline; type III curves demonstrated a rapid early increase of SI followed by rapid washout of contrast material and were considered indicative of malignancy [13–15]. Based on the BI-RADS classification a spiculated lesion with rim enhancement, nonsmooth borders and rapid washout would typically be considered a BI-RADS 5 lesion. The size of all detected lesions was recorded for subsequent comparison.

#### Lesion biopsy

All incidental enhancing lesions detected on breast MRI

*subito dopo l'inoculazione del mezzo di contrasto, alla fine del flusso di soluzione fisiologica.*

#### Second-look ecografico

*Gli esami ecografici sono stati eseguiti da uno dei due esperti radiologi, impiegando apparecchi ad alta risoluzione (SSA-700A, Toshiba, Giappone), con sonde lineari con frequenza di 14 MHz. In tutti i casi le immagini sono state ottenute tramite l'uso di armoniche tessutali. Le ecografie sono state mirate alla valutazione della regione, sede dei reperti riscontrati in maniera occasionale alle risonanza magnetica. In media il tempo richiesto per l'esecuzione dell'esame è stato di circa 10 minuti. Per lo studio dei quadranti interni le pazienti sono state sistemate in posizione prona mentre i quadranti esterni sono stati esaminati con la paziente adagiata sul fianco controlaterale e con le braccia sollevate. L'applicazione di una lieve compressione è stata necessaria. In ogni caso vista la differenza di posizionamento tra risonanza magnetica ed ecografia, l'area studiata attraverso l'ecografia mirata è sempre coincisa con l'intero quadrante della mammella.*

#### Interpretazione delle immagini

*Tutte le immagini di risonanza magnetica ed ecografia sono state analizzate da due radiologi in consensus (XY, sette anni di esperienza nel campo della RM; XX cinque anni di esperienza nel campo della RM; XY, nove anni di esperienza in ecografia mammaria; XX, sette anni di esperienza in ecografia mammaria) con piena conoscenza della storia clinica delle pazienti e con i precedenti esami diagnostici convenzionali a disposizione per confronti. Tutte le immagini sono state riesaminate elettronicamente attraverso un sistema di archiviazione e trasmissione di immagini (LifeWeb, Ferrania Technologies, Londra, Inghilterra) che ha consentito di modificare manualmente la finestra ed ottimizzare i parametri. Tutte le analisi sono state compiute direttamente alla console di sistema tramite il software automatizzato disponibile. La valutazione delle immagini di RM è avvenuta in base alla morfologia delle lesioni ed alle caratteristiche di potenziamento post-contrastografico secondo la classificazione BI-RADS [8]. Secondo tale classificazione le lesioni individuate sono state definite come lesioni nodulari (mass-like), non nodulari (non mass-like) o foci di potenziamento post-contrastografico. In tutti i casi sono stati prese in esame sia le immagini base sia quelle sottratte (immagini dopo somministrazione di mezzo di contrasto meno le immagini precontrasto) sia le ricostruzioni di massima intensità di proiezione (MIP) come anche le curve intensità segnale/tempo (IS/T), ottenute attraverso il posizionamento di una regione di interesse (ROI) in un punto di potenziamento post-contrastografico all'interno della lesione. Le curve IS/T sono state classificate a seconda della morfologia. Le curve di tipo I con un potenziamento di tipo continuo e corrispondenti ad una linea dritta (Ia) o ad una curva (Ib)*

that were considered category 3, 4 or 5 according to the BI-RADS lexicon [8] and that subsequently had a suspicious correlate on second-look US (BI-RADS 4–5) were evaluated histologically immediately after the second-look US examination. Lesions with a definite US correlate were evaluated by means of core needle biopsy (CNB) under US guidance or by excisional biopsy following US-guided wire localisation. Incidental enhancing lesions that were considered BI-RADS 3 on breast MRI that had a correlate lesion on second-look US that was considered benign or probably benign (BI-RADS 2–3) were managed conservatively with initial follow-up breast MRI and US at 6 months, followed by repeat follow-up at 12 and 24 months. For suspicious lesions at MRI (BI-RADS 4–5) without a US correlate, CNB was performed under MRI guidance, whereas lesions considered BI-RADS 3 on breast MRI were managed conservatively, with initial follow-up breast MRI at 6 months followed by repeat follow-up at 12 and 24 months. Patients with nonspecific benign pathology findings at US-guided biopsy underwent a repeat MRI after 1 month to ensure that the correct lesion had been sampled. To enable correct localisation for lesion matching, a clip (Gel Mark, SenoRX Inc.) was positioned at the end of the US-guided biopsy procedure. Repeat MRI was avoided for patients with lesions with similar size and morphology at MRI and US that was confirmed as fibroadenoma on histology after US-guided biopsy.

#### Statistical analysis

The depiction of breast lesions on second-look US following incidental detection on breast MRI was assessed. Thereafter, the relative abilities of breast MRI and second-look US to accurately characterise incidental enhancing lesions was determined for all histologically proven lesions and all lesions referred for follow-up. For this latter assessment, lesions considered BI-RADS 4 or 5 on breast MRI were considered true positive (TP) for malignancy if histology subsequently revealed a malignant lesion but false positive (FP) if histology revealed a benign lesion. Conversely, lesions classified as BI-RADS 3 on MRI were considered true negative (TN) if histology or follow-up subsequently revealed a benign lesion but false negative (FN) if histology or follow-up revealed a malignant lesion. Likewise, a TP malignant lesion on second-look US was a lesion demonstrating malignant features (BI-RADS 4–5) that was confirmed as malignant on histology; an FP lesion was one that demonstrated malignant features confirmed as benign at histology. Finally, a TN lesion on second-look US was one that demonstrated benign features (BI-RADS 2–3) and was confirmed as benign at histology or follow-up; an FN lesion was one that demonstrated benign features but was confirmed as malignant at histology. Sensitivity,

*sono state associate più frequentemente a lesioni benigne; le curve di tipo II caratterizzate da un rapido e precoce incremento dell'intensità del segnale seguito dal raggiungimento di un plateau dell'intensità del segnale sono state considerate borderline; le curve di tipo III comprendenti curve con rapido e precoce incremento dell'intensità di segnale seguito da un rapido washout del mezzo di contrasto sono state invece considerate come indicative di malignità [13–15]. In relazione alla classificazione BI-RADS quindi una lesione con morfologia spiculata, orletto periferico di impregnazione post-contrastografica, bordi sfumati e rapido washout, tipicamente dovrebbe essere giudicata come BI-RADS 5. Di tutte le lesioni sono state documentate le dimensioni in modo da rendere possibile i successivi confronti.*

#### Biopsia delle lesioni

*Tutte le lesioni riscontrate occasionalmente alla risonanza magnetica, considerate come categorie 3, 4 o 5 secondo la classificazione BI-RADS [8] e con caratteristiche di sospetto al second-look ecografico (BI-RADS 4-5), immediatamente dopo il controllo ecografico mirato sono state sottoposte ad esame istologico. Le lesioni con un corrispettivo ecografico sono state valutate mediante biopsia percutanea sotto guida ecografica o biopsia escissionale previo posizionamento di reperi sotto guida ecografica. Le lesioni incidentali, definite BI-RADS 3 alla risonanza magnetica della mammella e con un corrispettivo ecografico benigno o probabilmente benigno (BI-RADS 2-3), sono state indirizzate ad una strategia terapeutica conservativa, comprensiva di un follow-up iniziale con risonanza magnetica ed ecografia bilaterale delle mammelle a 6 mesi e con la ripetizione di tali esami a 12 e 24 mesi. Per le lesioni definite sospette alla risonanza magnetica (BI-RADS 4-5), per le quali tuttavia non era stato possibile individuare un corrispettivo ecografico la biopsia percutanea è stata effettuata sotto guida RM, mentre le lesioni classificate come BI-RADS 3 alla risonanza magnetica della mammella sono state trattate in maniera conservativa con un'iniziale risonanza magnetica della mammella eseguita a 6 mesi e successivamente a 12 e 24 mesi. I pazienti, con reperti benigni aspecifici alla biopsia percutanea sotto guida ecografica, sono state sottoposte nuovamente a RM della mammella dopo un mese, per confermare che fosse stata biopsiata la lesione corretta. A tal proposito, per consentire una corretta localizzazione della lesione di interesse, al termine di ogni procedura biopsica sotto guida ecografica è stata posizionata una clip (Gel Mark, SenoRX Inc.). In caso di pazienti con lesioni con morfologia e dimensioni simili sia alla RM che all'esame ecografico e confermate fibroadenomi all'esame istologico dopo biopsia percutanea sotto guida ecografica, la ripetizione della risonanza magnetica è stata evitata.*

#### Analisi statistica

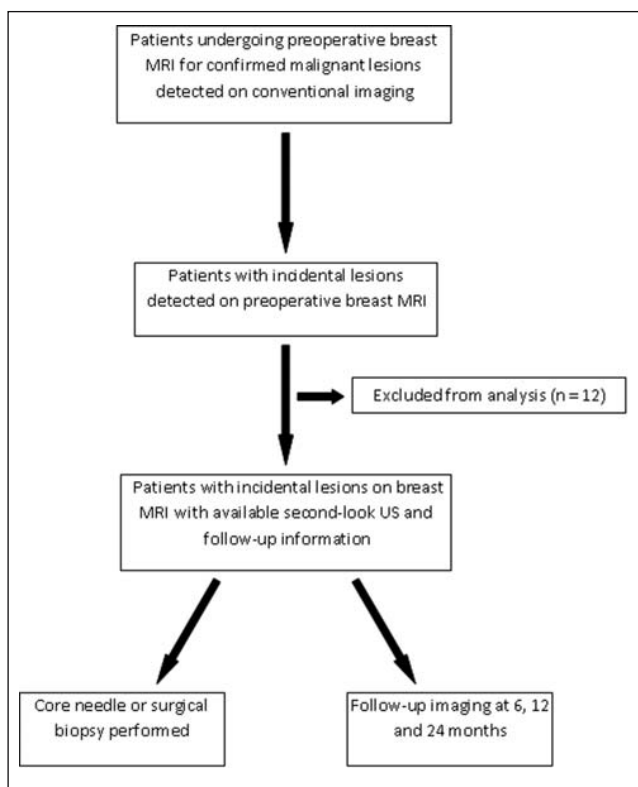
*È stata valutata l'individuazione delle lesioni al second-*

specificity, accuracy and positive (PPV) and negative (NPV) predictive values of breast MRI and second-look US for the characterisation of incidental enhancing lesions was then determined for all incidental lesions detected on MRI. Analysis was performed using a general linear mixed model (GLIMMIX; SAS version 9.2), adapted to fit a model having sensitivity, specificity, accuracy, PPV or NPV as the dependent variable (distributed as a binary and introduced in the model by means of a logit link function); and techniques (fixed effect), patients and lesions (random effects) as independent variables. Analysis took into account that some patients presented with more than one lesion and that the two techniques were applied on the same patient. Variability was modelled using a variance components matrix. Additional analysis was performed to assess sensitivity for lesion detection on second-look US compared with detection on MRI. Lesions that did not have definite correlate lesions at second-look US were considered not detected. Sensitivity was assessed by type of lesion (mass-like and non-mass-like) and compared between types using Fisher's exact test. Analyses were also performed to compare detection and characterisation of mass-like and non-mass-like lesions on MRI and second-look US, the relative difference in size of incidental lesions detected on both MRI and second-look US and detection of lesions on second-look compared with first-look US. The GLIMMIX procedure was again used, with statistical significance assumed for  $p < 0.05$ . Additional comparison of lesion size at second-look US compared with MRI was performed using the Bland-Altman test. Finally, comparison of lesion detection on second-look compared with first-look US was performed using McNemar's test at a significance level of  $p < 0.05$ .

## Results

Breast MRI detected incidental enhancing lesions in 58/182 patients referred for preoperative MRI for malignant breast lesions detected on conventional X-ray mammography and/or first-look whole-breast US and confirmed by cytology or core biopsy (Fig. 1). Of these 58 patients, 46 (mean age  $50.7 \pm 11.5$  years; range 21–75 years) underwent second-look high-resolution US directed at the site of the incidental finding and had either pathology results or full 24-month follow-up information available. These 46 patients were included in the evaluation. Three patients were excluded because second-look US information was not available (patients changed hospital), whereas nine patients were excluded because complete 24-month follow-up information was missing. A total of 55 incidental enhancing lesions, considered BI-RADS 3 ( $n=24$ ), 4 ( $n=22$ ) or 5 ( $n=9$ ) at MRI, were detected. These 55 lesions

*look ecografico mirato, effettuato, in seguito al riscontro occasionale di lesioni alla risonanza magnetica mammaria. Quindi attraverso l'analisi di tutte le lesioni sottoposte ad esame istologico, più tutte quelle sottoposte a follow-up, sia per la RM mammaria che per il second-look ecografico mirato, è stata calcolata la capacità di caratterizzare in maniera accurata le lesioni occasionali. A tale scopo le lesioni classificate come BI-RADS 4 o 5 alla RM mammaria, sono state considerate come veri positivi (VP) per la malignità, se confermate maligne all'esame istologico mentre sono state considerate falsi positivi (FP), nel caso in cui l'esame istologico abbia mostrato la presenza di una lesione benigna. Così al contrario, le lesioni classificate BI-RADS 3 alla RM della mammella, sono state reputate VP, quando l'esame istologico o il follow-up abbiano rivelato la loro natura benigna e FP quando abbiano rivelato la loro natura maligna. Quindi una lesione maligna, VP al second-look ecografico, è stata considerata una lesione con caratteristiche di malignità (BI-RADS 4 o 5), confermata tale all'esame istologico, mentre una lesione FP è stata considerata una lesione con caratteristiche maligne, ma giudicata benigna all'esame istologico. Infine è stato definito VN al second-look ecografico, una lesione con caratteristiche benigne (BI-RADS 2 o 3) confermate tali all'esame istologico, mentre una lesione FN è stata considerata una lesione con caratteristiche di benignità, ma maligna all'istologia. Per tutte le lesioni riscontrate occasionalmente alla RM della mammella sono stati calcolati sensibilità, specificità, accuratezza ed i valori predittivo positivo (VPP) e negativo (VPN) rispettivamente sia della RM mammaria che del second-look ecografico relativi alla caratterizzazione di tali reperti. L'analisi statistica è stata condotta mediante l'impiego di un modello misto lineare generalizzato (GLIMMIX, SAS version 9.2), adattato ad un modello avente sensibilità, specificità, accuratezza, VPP o VPN come variabili dipendenti (distribuite attraverso un sistema binario ed introdotte nel sistema mediante una funzione link logit) e tecniche (effetto fisso) e pazienti, lesioni (effetto casuale) come variabili indipendenti. Nell'analisi si è tenuto conto del fatto che alcune pazienti abbiano presentato più di una lesione e che le due tecniche siano state applicate agli stessi soggetti. La variabilità è stata modellata utilizzando delle componenti di matrice di varianza. Un'ulteriore analisi è stata inoltre condotta per valutare la sensibilità relativa all'individuazione della lesioni al second-look ecografico in confronto alla RM. Le lesioni prive di un preciso corrispettivo ecografico sono state considerate come non individuate. La sensibilità è stata stimata in base al tipo di lesione (lesione di tipo nodulare o non nodulare) e confrontata tra i diversi tipi attraverso il test esatto di Fisher. L'analisi statistica è stata compiuta anche per confrontare l'individuazione e caratterizzazione delle lesioni alla RM ed al second-look ecografico, la relativa differenza nelle dimensioni delle lesioni occasionali osservate alla RM ed al second-look ecografico e per confrontare l'individuazione delle lesioni al second-look ecografico rispetto al first look ecografico. La proce-*



**Fig. 1** Patient eligibility and evaluation.

**Fig. 1** Diagramma di flusso che mostra i criteri di selezione e valutazione dei pazienti.

were detected in the ipsilateral breast in 25/46 patients (26 lesions) and the contralateral breast in 21/46 patients (29 lesions), including two patients with incidental multifocal disease, for a total of nine lesions) and included 39 lesions that were mass-like and 16 that were non-mass-like. The size of the incidental lesions detected on breast MRI ranged from 3–13 mm (mean size  $7 \pm 2.2$  mm), with all but five lesions  $\leq 1$  cm in diameter. Second-look US was performed at the sites of all 55 incidental enhancing lesions detected at breast MRI.

#### Lesion histology

Core needle or excisional biopsy was performed for 34 (61.8%) of the 55 incidental enhancing lesions in 31/46 patients. The biopsied lesions included all nine that were classified as BI-RADS 5 (Fig. 2), 18 of 22 classified as BI-RADS 4 (two patients had incidental multifocal disease with five and four lesions, for which biopsy was performed for three and two lesions, respectively) plus seven classified as BI-RADS 3 on MRI that demonstrated malignant features (BI-RADS 4-5) on second-look US (Fig. 3). Details of these lesions are given in Table 1. Biopsy was

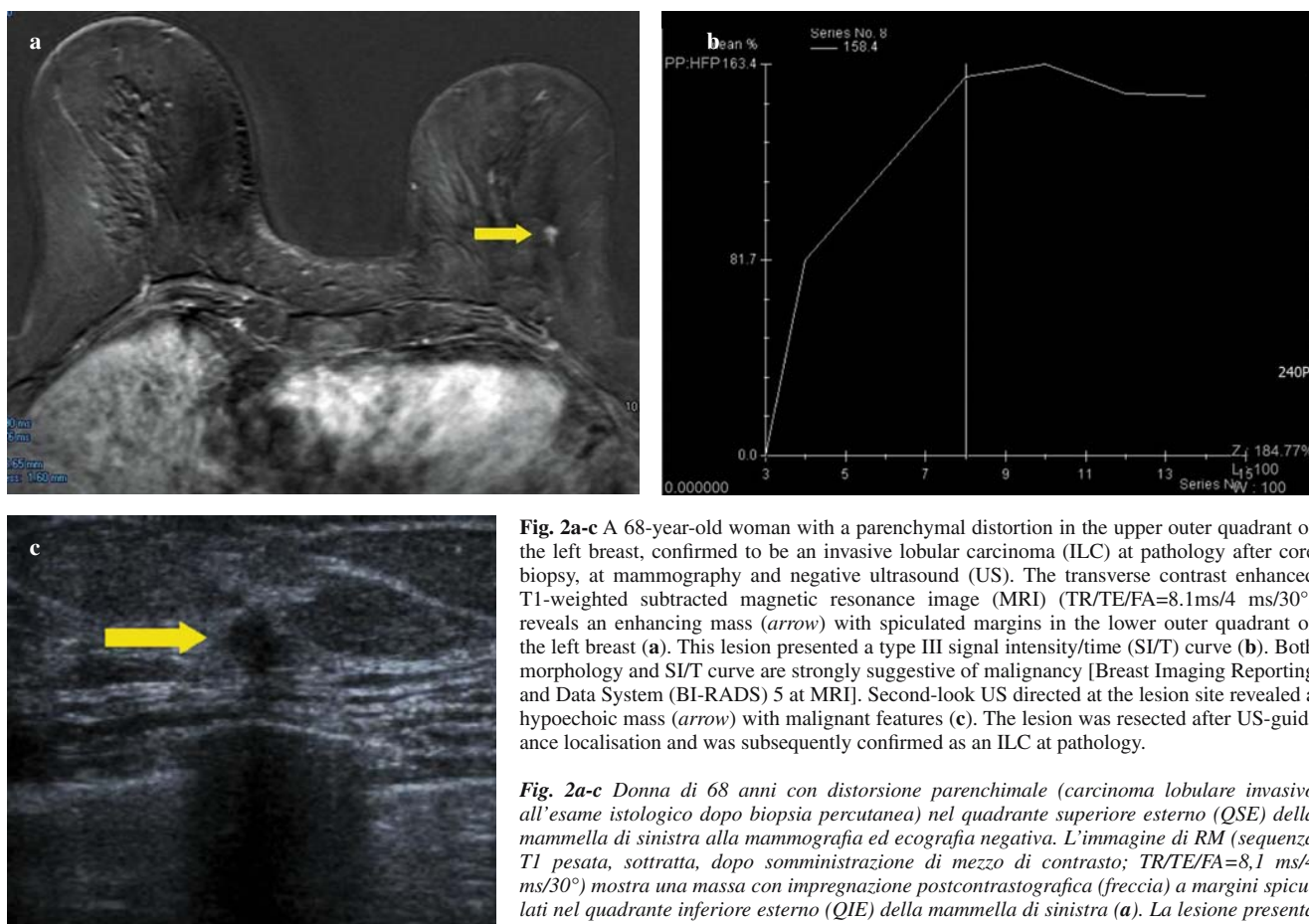
*dura GLIMMIX è stata utilizzata nuovamente con una significatività statistica assunta per  $p < 0,05$ . Ulteriori confronti per le dimensioni delle lesioni alla RM ed al second-look ecografico sono stati effettuati con il test Bland-Altman. Infine le dimensioni delle lesioni al second-look ecografico ed alla RM sono state confrontate anche con il test di McNemar's con un livello di significatività di  $p < 0,05$ .*

#### Risultati

*La RM della mammella ha evidenziato occasionalmente la presenza lesioni con impregnazione post-contrastografica in 58/182 pazienti, sottoposte a RM preoperatoria per lo studio di lesioni mammarie maligne, individuate attraverso le metodiche diagnostiche convenzionali, mammografia e/o ecografia mammaria bilaterale e confermate dall'esame citologico o dalla biopsia percutanea (Fig. 1). Quarantasei di queste 58 pazienti (età media:  $50,7 \pm 11,5$  anni; intervallo di età 21–75 anni), con a disposizione i risultati dell'esame istologico o del follow-up completo a 24 mesi, sono state sottoposte anche a second-look ecografico, mirato alla valutazione dell'area, sede del reperto riscontrato occasionalmente. Nello studio sono state incluse queste 46 pazienti. Tre pazienti sono state escluse per la non disponibilità di informazioni relative al second-look ecografico (le pazienti avevano cambiato ospedale) mentre altre 9 sono state escluse per la mancanza delle informazioni relative al follow-up completo a 24 mesi. Complessivamente sono state individuate 55 lesioni incidentali con impregnazione post-contrastografica, delle quali 24 classificate come BI-RADS 3, 22 come BI-RADS 4 e 9 come BI-RADS 5 alla RM. Queste 55 lesioni sono state identificate nella stessa mammella in 25/46 pazienti (26 lesioni) e nella mammella controlaterale in 21/46 pazienti (29 lesioni, comprendenti 2 pazienti con patologia multifocale di riscontro occasionale per un totale di 9 lesioni); 39 lesioni erano inoltre di tipo nodulare (mass-like) mentre 16 di tipo non nodulare (non mass-like). Le dimensioni di tutte lesioni occasionali alla RM della mammella, sono risultate comprese tra 3 e 13 mm (dimensione media:  $7 \pm 2,2$  mm) eccetto 5 di dimensioni  $\leq 1$  cm. Il second-look ecografico è stato eseguito su tutte le regioni corrispondenti alle 55 lesioni individuate in maniera occasionale alla RM mammaria.*

#### Istologia delle lesioni

*La biopsia percutanea o escissionale è stata effettuata su 34 (61,8%) delle 55 lesioni incidentali in 31/46 pazienti. Le lesioni sottoposte a biopsia includevano 9 lesioni classificate come BI-RADS 5 (Fig. 2), 18 delle 22 lesioni classificate come BI-RADS 4 (2 pazienti avevano una patologia multifocale evidenziata occasionalmente, con 5 e 4 lesioni, per le quali la biopsia, rispettivamente, è stata condotta su 3 e 2 lesioni) più 7 lesioni classificate come BI-RADS 3 alla RM, ma con caratteristiche di malignità (BI-RADS 4-5) al second-look*



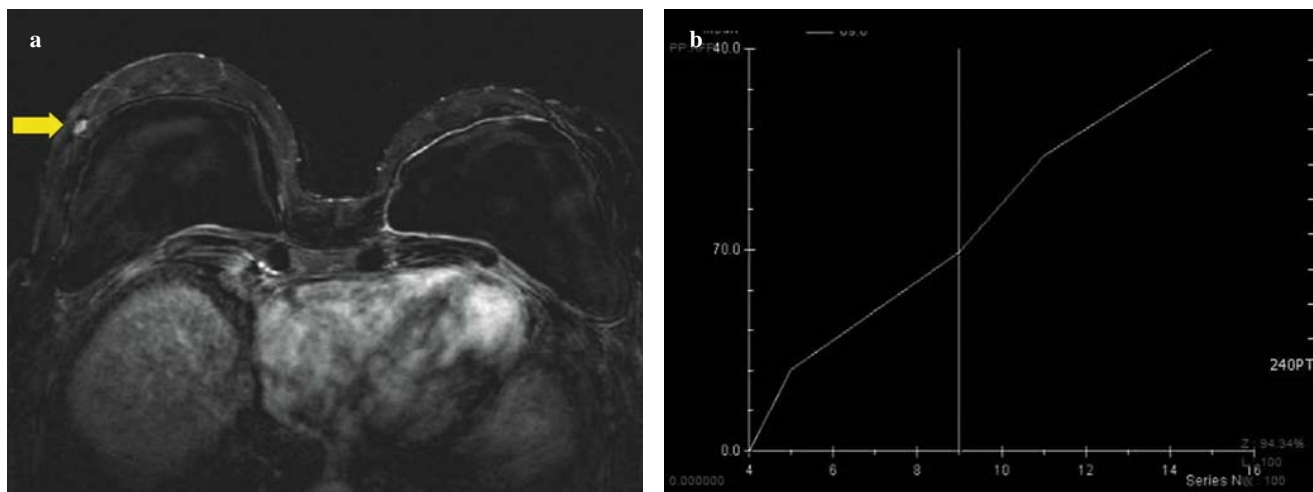
**Fig. 2a-c** A 68-year-old woman with a parenchymal distortion in the upper outer quadrant of the left breast, confirmed to be an invasive lobular carcinoma (ILC) at pathology after core biopsy, at mammography and negative ultrasound (US). The transverse contrast enhanced T1-weighted subtracted magnetic resonance image (MRI) (TR/TE/FA=8.1ms/4 ms/30°) reveals an enhancing mass (arrow) with spiculated margins in the lower outer quadrant of the left breast (a). This lesion presented a type III signal intensity/time (SI/T) curve (b). Both morphology and SI/T curve are strongly suggestive of malignancy [Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) 5 at MRI]. Second-look US directed at the lesion site revealed a hypoechoic mass (arrow) with malignant features (c). The lesion was resected after US-guidance localisation and was subsequently confirmed as an ILC at pathology.

**Fig. 2a-c** Donna di 68 anni con distorsione parenchimale (carcinoma lobulare invasivo all'esame istologico dopo biopsia percutanea) nel quadrante superiore esterno (QSE) della mammella di sinistra alla mammografia ed ecografia negativa. L'immagine di RM (sequenza T1 pesata, sottratta, dopo somministrazione di mezzo di contrasto; TR/TE/FA=8,1 ms/4 ms/30°) mostra una massa con impregnazione postcontrastografica (freccia) a margini spiculati nel quadrante inferiore esterno (QIE) della mammella di sinistra (a). La lesione presenta una curva IS/T di tipo III (b). Sia la morfologia che la curva sono fortemente suggestive di malignità (RM BI-RADS 5). Il second-look ecografico mirato ha rivelato una massa ipoecogena (freccia) con caratteristiche di malignità (c). La lesione è stata sottoposta a resezione dopo posizionamento di repere sotto guida ecografica e confermata maligna (carcinoma lobulare invasivo) dall'esame istologico.

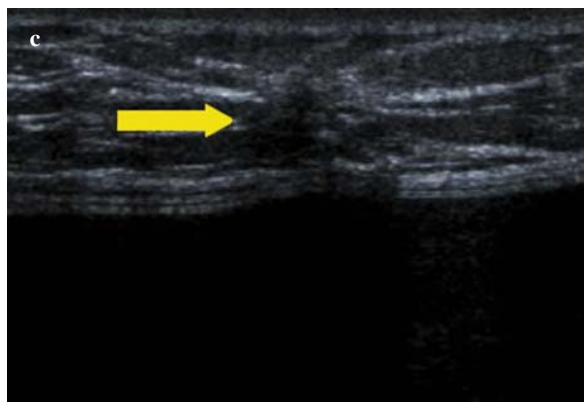
performed under US guidance for 31/34 lesions in 28/31 patients and under MRI guidance for the remaining 3/34 lesions in 3/31 patients. The 28 patients biopsied under US guidance included the two with incidental multifocal disease in the contralateral breast who underwent lesion biopsy under US guidance despite the fact that second-look US depicted, respectively, only three and two of the lesions initially detected on MRI (Fig. 4). However, the positive diagnosis of invasive ductal carcinoma (IDC) and ductal carcinoma in situ (DCIS) for the five biopsied lesions led to both patients undergoing quadrantectomy. MRI-guided biopsy was performed in two patients because no lesions were detected on second-look US, whereas in the third patient, MRI-guided biopsy was performed for one of two lesions not detected on second-look US despite depiction of two correlate lesions with benign features on second-look US. Of the 34 incidental lesions detected on MRI that were biopsied, 24 were histologically confirmed as malignant [15 (44.1%) IDC, five (15.2%) invasive lobular carcinoma (ILC), four (12.1%) DCIS], whereas ten were confirmed as benign [three (9.1%) atypical ductal

ecografico (Fig. 3). Informazioni dettagliate su tali lesioni sono riportate nella Tabella 1. La biopsia è stata eseguita sotto guida ecografica per 31/34 lesioni in 28/31 pazienti e sotto guida RM per le rimanenti 3/34 lesioni in 3/31 pazienti. Tra le 28 pazienti sottoposte a biopsia sotto guida ecografica vi erano 2 pazienti con patologia multifocale occasionale nella mammella controlaterale, che hanno subito la biopsia ecoguidata, nonostante il fatto che il second-look ecografico avesse individuato solo 2 delle 3 lesioni inizialmente identificate dalla RM (Fig. 4). In ogni caso la diagnosi positiva di carcinoma duttale infiltrante (CDI) e di carcinoma duttale in situ (CDIS) per le 5 lesioni sottoposte a biopsia ha fatto sì che entrambe le pazienti andassero incontro a quadrantectomia. La biopsia RM-guidata è stata svolta in 2 pazienti per l'assenza di lesioni al second-look ecografico, mentre nella terza paziente la biopsia sotto guida RM è stata eseguita su una delle 2 lesioni non evidenziabile al second-look ecografico, nonostante l'individuazione di 2 lesioni correlate, con caratteristiche benigne, al second-look ecografico. Delle 34 lesioni inizialmente osservate attraverso la RM e sottoposte a biopsia, 24 sono risultate maligne all'esame istologico (15 [44,1%] CDI, 5 [15,2%] carcinoma invasivo lobulare





**Fig. 3a-c** A 63-year-old woman with a suspicious lesion in the upper outer quadrant of the left breast [invasive ductal carcinoma (IDC) at cytology] at mammography and ultrasound (US) and negative examination in the contralateral breast. She previously had breast implants for aesthetic reasons. The transverse contrast-enhanced T1-weighted gradient-echo subtracted magnetic resonance image (MRI) (TR/TE/FA=8.1m/4 ms/30°) reveals an enhancing lesion (arrow) in the lower outer quadrant of the right breast (a). The lesion has smooth and irregular margins, and the signal intensity/time (SI/T) curve was considered to be type I [Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) 3 at MRI] (b). Second-look US reveals an irregular hypoechoic area (arrow) with doubtful features at the same location as the MRI finding (c). Pathology after surgery reveals an atypical lobular hyperplasia.



**Fig. 3a-c** Donna di 63 anni, recentemente sottoposta a mastoplastica additiva, con lesione sospetta nel QSE della mammella di sinistra (carcinoma duttale invasivo all'esame citologico) alla mammografia ed ecografia della mammella contralaterale negativa. L'immagine di RM (sequenza GRE T1 pesata, sottratta, dopo somministrazione di mezzo di contrasto; TR/TE/FA=8,1 ms/4 ms/30°) rivela una lesione con impregnazione post-contrastografica (freccia) nel QIE della mammella destra (a). La lesione ha margini lisci ed irregolari ed una curva IS/T di tipo I (BI-RADS 3 alla RM) (b). Il second-look ecografico mirato mostra un'area ipoecogena (freccia) con caratteristiche dubbie nella stessa sede del reperto di RM (c). L'esame istologico definitivo ha rivelato un'iperplasia lobulare atipica.

hyperplasia, and one (3.0%) each lobular carcinoma in situ (LCIS), fibrocystic dysplasia, atypical lobular hyperplasia, fibroadenoma, papillomatosis, radial scar, intramammary lymph node]. All biopsied lesions classified as BI-RADS 3 on MRI were confirmed as benign at histology and were considered TN. Three lesions classified as BI-RADS 4 at MRI were subsequently confirmed as benign at histology (one fibroadenoma, one intramammary lymph node and one radial scar) and were considered FP for subsequent analyses. The 15/46 patients not referred for biopsy had a total of 17 incidental enhancing lesions detected on breast MRI that were categorised as BI-RADS 3. In four of these 15 patients, no correlate lesions were detected on second-look US, whereas in 11 patients, second-look US revealed lesions with benign features (BI-RADS 2–3) (Fig. 4). All of these patients underwent initial follow-up imaging at 6 months, with additional follow-up at 12 and 24 months. Final diagnosis based on available radiological and clinical information after 24 months confirmed all 17 lesions as benign.

[CLI], 4 [12,1%] carcinoma duttale in situ [CDIS]) mentre 10 sono state confermate come benigne (3 [9,1%] iperplasia duttale atipica ed 1 [3,0%] ciascuna di carcinoma lobulare in situ [CLIS], displasia fibrocistica, iperplasia lobulare atipica, fibroadenoma, papillomatosi, radial scar, linfonodo intramammario). Tutte le lesioni considerate BI-RADS 3 alla RM e sottoposte a biopsia sono risultate benigne all'esame istologico e pertanto considerate come VN. Tre lesioni classificate BI-RADS 4 alla RM sono state successivamente definite benigne all'esame istologico (1 fibroadenoma, 1 linfonodo intramammario, 1 radial scar) e quindi considerate FP per le successive valutazioni. I 15/46 pazienti non inviati all'esame biptico presentavano complessivamente 17 lesioni occasionali alla RM, classificate come BI-RADS 3. In 4 di queste 15 pazienti, al second-look ecografico, non è stato riscontrato un corrispettivo di tali lesioni mentre in 11 pazienti il second-look ecografico ha rilevato lesioni con caratteristiche benigne (BI-RADS 2-3) (Fig. 4). Tutte queste pazienti sono state sottoposte ad un follow-up tramite esami di diagnostica per immagini inizialmente a 6 mesi e successivamente a 12 e 24 mesi. La diagnosi finale, basata

**Table 1** Depiction of incidental enhancing lesions at second-look ultrasound (US) relative to detection on breast magnetic resonance imaging (MRI) for lesions with histological confirmation

Histologically confirmed incidental lesions on MRI						Second-look US findings			
Patient number	Number of lesions	BI-RADS on MRI	I/C	ML/NML	Diagnosis	US correlate	BI-RADS on US	Diagnosis	Histology
1	1	5	I	NML	TP	Yes	5	TP	ILC
2	1	5	I	ML	TP	Yes	5	TP	IDC
3	1	5	C	ML	TP	yes	4	TP	IDC
4	1	5	I	ML	TP	Yes	5	TP	IDC
5	1	5	I	ML	TP	Yes	4	TP	IDC
6	1	5	I	ML	TP	yes	5	TP	IDC
7	1	5	I	ML	TP	Yes	4	TP	IDC
8	1	5	I	ML	TP	Yes	4	TP	ILC
9	1	5	I	NML	TP	No	-	-	ILC
10	1	4	C	NML	TP	Yes	4	TP	ILC
11	1	4	I	ML	TP	Yes	5	TP	IDC
12	1	4	C	ML	TP	Yes	5	TP	IDC
13	1	4	C	NML	TP	No	-	-	DCIS
14	1	4	I	NML	TP	No	-	-	DCIS
15	1	4	I	ML	FP	Yes	3	TN	Fibroadenoma
16	1	4	I	ML	TP	Yes	5	TP	IDC
17	1	4	C	ML	TP	Yes	4	TP	ILC
18	5 <sup>a</sup>	4	C	ML (n=3); NML (n=2)	TP (n=5)	Yes (n=2); no (n=3)	4	TP (n=2); FN (n=3)	IDC
19	1	4	I	ML	TP	Yes	5	TP	IDC
20	1	4	I	ML	FP	Yes	2	TN	Intramammary lymph node
21	1	4	I	ML	TP	Yes	5	TP	IDC
22	1	4	C	ML	FP	Yes	4	FP	Radial scar
23	1	4	C	ML	TP	Yes	4	TP	IDC
24	4 <sup>a</sup>	4	C	NML (n=4)	TP (n=4)	Yes (n=2); no n=2)	2	FN (n=4)	DCIS
25	1	3	C	NML	TN	Yes	4	FP	LCIS
26	1	3	C	ML	TN	Yes	4	FP	Fibrocystic dysplasia
27	1	3	I	ML	TN	Yes	4	FP	ADH
28	1	3	I	ML	TN	Yes	4	FP	Papillomatosis
29	1	3	I	ML	TN	Yes	4	FP	Atypical hyperplasia
30	1	3	C	ML	TN	Yes	4	FP	ADH
31	1	3	C	ML	TN	Yes	4	FP	ALH

Seventeen lesions in 15 patients with benign appearance on MRI and US (BI-RADS 2 or 3) were referred for follow-up and are not presented *BI-RADS*, Breast Imaging Reporting and Data System; *I/C*, Ipsilateral/contralateral location; *ML/NML*, mass-like/non-mass-like appearance; *TP*, true positive; *FP*, false positive; *TN*, true negative; *FN*, false negative; *ILC*, invasive lobular carcinoma; *IDC*, invasive ductal carcinoma; *DCIS*, ductal carcinoma in situ

<sup>a</sup>Biopsy performed for three and two lesions, respectively; Overall, 34 lesions in 31 patients

## Second-look US

Second-look US detected 42 of the 55 additional lesions in 38 (82.6%) of these 46 patients. Assuming the lesions seen on first-look US were also evident on second-look US, detecting 42 additional lesions on second-look compared with first-look US was highly significant [89/102 (87.2%) vs. 47/102 (46.1%);  $p < 0.0001$ ]. The 42 correlate lesions on second-look US included 8/9 (88.9%) classified as BI-RADS 5 on MRI, 16/22 (72.7%) classified as BI-RADS 4 and 18/24 (75.0%) classified as BI-RADS 3. Lesions detected on second-look US included 36 (92.3%) of the 39

*su tutte le informazioni radiologiche e cliniche raccolte nei 24 mesi successivi, ha confermato la benignità di tutte e 17 le lesioni.*

## Second-look ecografico

*Il second-look ecografico ha identificato 42 delle 55 lesioni aggiuntive in 38 (82,6%) delle 46 pazienti. Considerando che le lesioni evidenti al first look ecografico erano apprezzabili anche al second-look ecografico, l'individuazione delle lesioni al second-look ecografico, in confronto al primo esame ecografico, è stata estremamente significativa*

**Tabella 1** Confronto tra l'individuazione delle lesioni occasionali, con impregnazione post-contrastografica al second-look ecografico ed alla risonanza magnetica della mammella, per lesioni con conferma all'esame istologico

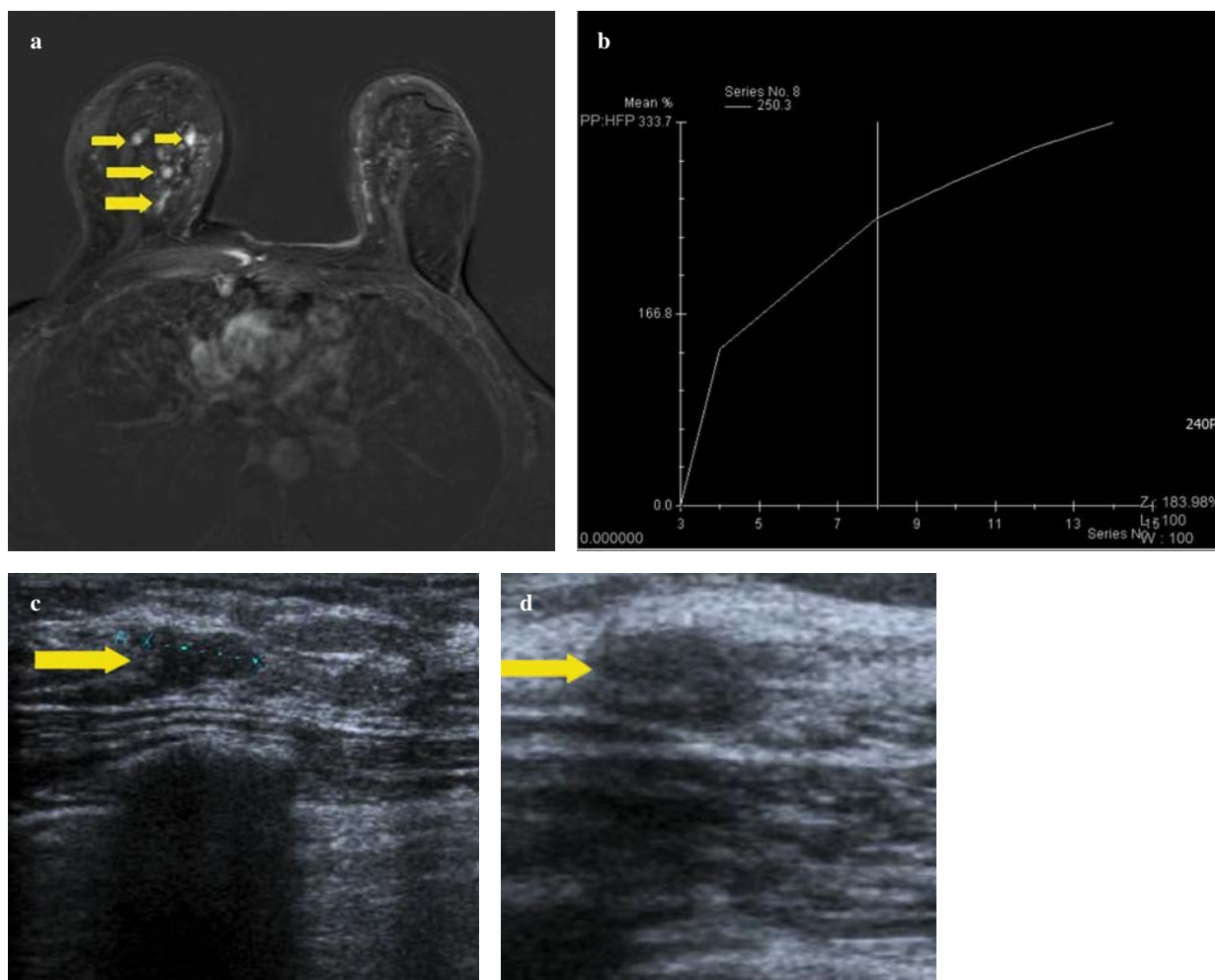
Lesioni occasionali alla RM della mammella confermate istologicamente						Reperti al second-look ecografico			
Paziente no.	Numero lesioni	di BI-RADS alla RM	O/C	ML/NML	Diagnosi	Corrispettivo ecografico	BI-RADS all'ecografia	Diagnosi	Istologia
1	1	5	O	NML	VP	Si	5	VP	CLI
2	1	5	O	ML	VP	Si	5	VP	CDI
3	1	5	C	ML	VP	Si	4	VP	CDI
4	1	5	O	ML	VP	Si	5	VP	CDI
5	1	5	O	ML	VP	Si	4	VP	CDI
6	1	5	O	ML	VP	Si	5	VP	CDI
7	1	5	O	ML	VP	Si	4	VP	CDI
8	1	5	O	ML	VP	Si	4	VP	CLI
9	1	5	O	NML	VP	No	-	-	CLI
10	1	4	C	NML	VP	Si	4	VP	CLI
11	1	4	O	ML	VP	Si	5	VP	CDI
12	1	4	C	ML	VP	Si	5	VP	CDI
13	1	4	C	NML	VP	No	-	-	CDIS
14	1	4	O	NML	VP	No	-	-	CDIS
15	1	4	O	ML	FP	Si	3	VN	Fibroadenoma
16	1	4	O	ML	VP	Si	5	VP	CDI
17	1	4	C	ML	VP	Si	4	VP	CLI
18	5 <sup>a</sup>	4	C	ML (n=3) NML (n=2)	VP (n=5)	Si (n=2) No (n=3)	4	VP (n=2) FN (n=3)	CDI
19	1	4	O	ML	VP	Si	5	VP	CDI
20	1	4	O	ML	FP	Si	2	VN	Linfonodo intramammario
21	1	4	O	ML	VP	Si	5	VP	CDI
22	1	4	C	ML	FP	Si	4	FP	Radial scar
23	1	4	C	ML	VP	Si	4	VP	CDI
24	4 <sup>a</sup>	4	C	NML (n=4)	VP (n=4)	Si (n=2) No (n=2)	2	FN (n=4)	CDIS
25	1	3	C	NML	VN	Si	4	FP	CLIS
26	1	3	C	ML	VN	Si	4	FP	Displasia fibrocistica
27	1	3	O	ML	VN	Si	4	FP	Iperplasia duttale atipica
28	1	3	O	ML	VN	Si	4	FP	Papillomatosi
29	1	3	O	ML	VN	Si	4	FP	Iperplasia atipica
30	1	3	C	ML	VN	Si	4	FP	Iperplasia duttale atipica
31	1	3	C	ML	VN	Si	4	FP	Iperplasia lobulare atipica

17 lesioni in 15 pazienti con aspetto benigno alla RM ed all'ecografia (BI-RADS 2 o 3) sono state indirizzate al follow-up e non sono presenti BI-RADS, Breast Imaging Reporting Data System; O/C, sede omilaterale/controlaterale; ML/NML, potenziamenti di tipo nodulare (mass like)/non nodulare (non mass like); VP/VN/FP/FN, vero positivo/vero negativo/falso positivo/falso negativo; CLI, carcinoma lobulare invasivo; CDI, carcinoma duttale invasivo; CDIS, carcinoma duttale in situ; CLIS, carcinoma lobulare in situ

<sup>a</sup>Biopsia eseguita per 3 e 2 lesioni; complessivamente 34 lesioni in 31 pazienti

mass-like lesions detected on MRI but only six (37.5%) of the 16 non-mass-like lesions. The difference between the detection of mass-like and non-mass-like lesions on second-look US was significant ( $p < 0.0001$ ). The 42 lesions depicted on second-look US included 21 (75.0%) of 28 (24 biopsied lesions plus four lesions in patients with multifocal disease) confirmed malignant lesions detected on breast MRI and 21 (77.8%) of 27 that were subsequently confirmed (ten at biopsy) or diagnosed (17 after follow-

(89/102 [87,2%] vs. 47/102[46,1%];  $p < 0,0001$ ). Le corrispettive 42 lesioni al second-look ecografico includevano 8/9 (88,9%) lesioni definite BI-RADS 5 alla RM, 16/22 (72,7%) lesioni considerate BI-RADS 4 e 18/24 (75,0%) lesioni classificate come BI-RADS 3. Tra le lesioni osservate al second-look ecografico vi sono state 36 (92,3%) delle 39 lesioni di tipo nodulare evidenziate alla RM, ma solamente 6 (37,5%) delle 16 lesioni di tipo non nodulare. La differenza nell'identificazione delle lesioni di tipo nodulare e non nodulare al



**Fig. 4a-d** A 55-year-old woman with a cluster of suspicious microcalcifications in the lower outer quadrant of the left breast [confirmed to be an invasive ductal carcinoma (IDC) at pathology after core biopsy] at mammography. The transverse contrast-enhanced T1-weighted gradient-echo (GRE) subtracted magnetic resonance image (MRI) (TR/TE/FA=8.1ms/4 ms/30°) reveals four enhancing nodules with irregular margins in the upper inner quadrant of the right breast (arrows) (a). All lesions presented type I signal intensity/time (SIT) curves (b). Despite the SIT curve, the lesions were classified as Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) 4 on MRI because of the morphology. Second-look ultrasound (US) detected only two of the lesions (arrow) and indicated benign features (c,d). Because of the MRI classification, the patient underwent core biopsy, which confirmed multifocal ductal carcinoma in situ (DCIS). The patient subsequently underwent quadrantectomy.

**Fig. 4a-d** Donna di 55 anni con un cluster di microcalcificazioni sospette nel QIE della mammella di sinistra (carcinoma duttale invasivo all'esame istologico dopo biopsia percutanea) alla mammografia. L'immagine di RM (sequenza GRE T1 pesata, sottratta, dopo somministrazione di mezzo di contrasto; TR/TE/FA=8,1 ms/4 ms/30°) rivela quattro noduli con impregnazione post-contrastografica nel QSI della mammella di destra (freccie) (a). Tutte le lesioni hanno curve IS/T di tipo I (b). Nonostante la curva IS/T di tipo I, tutte le lesioni alla RM sono state considerate BI-RADS 4 a causa della morfologia. Il second-look ecografico mirato ha consentito l'individuazione di 2 lesioni (freccia) ma con caratteristiche di benignità (c,d). Tuttavia a causa delle caratteristiche alla RM è stata eseguita la biopsia percutanea che ha consentito diagnosi di carcinoma duttale in situ multifocale. La paziente è stata quindi sottoposta a quadrantectomia.

up) as benign. The 7/28 malignant lesions without a US correlate included five in the two patients with multifocal disease. In these patients, the missed lesions on second-look US were all  $\leq 5$  mm. The confidence for lesion detection on second-look US among lesions detected on both MRI and second-look US was 73.5% [95% confidence interval (CI) 63–86.8] overall, but 92.3% (95% CI 79.1–98.4) for just mass-like lesions. The 13 lesions not seen on second-look US included one confirmed 5-mm ILC classified as BI-RADS 5 on MRI and two confirmed DCIS lesions of 7 mm each classified as BI-RADS 4 (Table 1). A further five

second-look ecografico è stata significativa ( $p < 0,0001$ ). Le 42 lesioni osservate al second-look ecografico hanno incluso 21 (75,0%) delle 28 (24 lesioni sottoposte a biopsia più 4 lesioni nelle pazienti con patologia multifocale) lesioni confermate maligne alla RM mammaria e 21 (77,8%) delle 27 lesioni che sono state successivamente confermate (10 lesioni alla biopsia) o diagnosticate (17 lesioni dopo il follow-up) come benigne. Tra le 7/28 lesioni maligne prive di un corrispettivo al second-look ecografico vi erano 5 lesioni nelle pazienti con patologia multifocale. In tutte queste pazienti le lesioni non evidenziabili al second-look ecogra-

lesions (three IDC, two DCIS) detected on breast MRI and classified as BI-RADS 4 were present in two patients with incidental multifocal disease who subsequently underwent quadrantectomy. The remaining five lesions were between 4 and 10 mm and were classified as BI-RADS 3 on MRI. At final diagnosis after follow-up MRI, three of these lesions were considered benign, whereas two lesions, which occurred in two premenopausal patients of 32 and 42 years, could not be seen on follow-up MRI or US and were considered transient areas of enhancement arising due to the hormonal status of the women at the time of the initial MRI examination.

### Diagnostic performance

Based on MR imaging features, the 55 incidental enhancing lesions comprised 28 TP, three FP, 24 TN and no FN lesions. Considering lesions not seen on second-look US as either TN or FN, if the corresponding lesion on MRI was TN or TP, respectively, there were 18 TP, eight FP, 19 TN and ten FN lesions on second-look US. Comparison of the diagnostic performance achieved on second-look US compared with that on MRI is shown in Table 2. Although evaluation of differences in sensitivity and NPV was not possible because of the absence of FN findings with MRI, a significant ( $p=0.0021$ ) benefit for MRI over second-look US was noted for overall accuracy for depicting lesions. Differences in the characterisation of mass-like and non-mass-like lesions on second-look US are shown

*fico avevano dimensioni  $\leq 5$  mm. Complessivamente il grado di confidenza diagnostica del second-look ecografico per le lesioni presenti sia alla RM che al second-look ecografico è stato pari al 73,5% (95% intervallo di confidenza [CI]: 63%–86,8%) ma del 92,3% (95% CI: 79,1%–98,4%) solo per le lesioni di tipo nodulare. Tra le 13 lesioni non riscontrabili al second-look vi è stato 1 CLI di 5 mm classificato come BI-RADS 5 alla RM e 2 casi confermati di CDIS di 7 mm precedentemente classificati come BI-RADS 4 (Tabella 1). 5 ulteriori lesioni (3 CDI, 2 CDIS) identificate alla RM della mammella e classificate come BI-RADS 4 sono state apprezzate nelle due pazienti con patologia multifocale, diagnosticata in via occasionale, che successivamente sono state sottoposte a quadrantectomia. Le rimanenti 5 lesioni avevano dimensioni comprese tra 4 e 10 mm ed erano state classificate come BI-RADS 3 alla RM; alla diagnosi finale dopo follow-up con RM, 3 di tali lesioni sono state considerate come benigne mentre 2 lesioni, comparse in due pazienti, in età premenopausale, di 32 e 42 anni, non è stato possibile individuarle né durante il follow-up con RM né attraverso l'esame ecografico; pertanto sono state interpretate come aree transitorie di impregnazione post-contrastografica, dovute allo stato ormonale della paziente al momento del primo esame di risonanza magnetica.*

### Performance diagnostica

*In relazione alla caratteristiche della immagini di RM della mammella, le 55 lesioni con potenziamento postcontrastografico, osservate occasionalmente, hanno compreso 28 lesioni*

**Table 2** Diagnostic performance of second-look ultrasound (US) compared with breast magnetic resonance imaging (MRI) to characterise 55 incidental enhancing lesions detected on MRI

Performance parameter	MRI	Second-look US	MRI vs. second-look US
Sensitivity (%)	100 (28/28)	64.3 (18/28)	NC
Specificity (%)	88.9 (24/27)	70.4 (19/27)	$p=0.1140$
Accuracy (%)	94.6 (52/55)	67.3 (37/55)	$p=0.0021$
PPV (%)	90.3 (28/31)	69.2 (18/26)	$p=0.1137$
NPV (%)	100 (24/24)	65.5 (19/29)	NC

Analysis performed using general linear mixed model  
NC, not calculable; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value

**Tabella 2** Performance diagnostica del second-look ecografico confrontata con la RM della mammella per la caratterizzazione di 55 lesioni incidentali alla RM

Parametri di performance diagnostica	RM	Second-look ecografico	RM vs. second-look ecografico
Sensibilità (%)	100 (28/28)	64.3 (18/28)	NC
Specificità (%)	88.9 (24/27)	70.4 (19/27)	$p=0.1140$
Accuratezza (%)	94.6 (52/55)	67.3 (37/55)	$p=0.0021$
VPP (%)	90.3 (28/31)	69.2 (18/26)	$p=0.1137$
VPN (%)	100 (24/24)	65.5 (19/29)	NC

L'analisi è stata eseguita impiegando un modello misto lineare generalizzato  
NC, non calcolabile; VPP, valore predittivo positivo; VPN, valore predittivo negativo

**Table 3** Evaluation of second-look ultrasound (US) to characterise mass-like and non-mass-like lesions

Performance parameter	Mass-like	Non-mass-like	Mass-like vs. non-mass-like
Sensitivity (%)	94.1 (16/17)	18.2 (2/11)	$p=0.0261$
Specificity (%)	68.2 (15/22)	80.0 (4/5)	$p=0.7144$
Accuracy (%)	79.5 (31/39)	37.5 (6/16)	$p=0.0428$
PPV (%)	69.6 (16/23)	66.7 (2/3)	$p=0.9441$
NPV (%)	93.8 (15/16)	30.8 (4/13)	$p=0.0635$

Analysis performed using general linear mixed model  
 PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value

**Tabella 3** Valutazione del second-look ecografico per la caratterizzazione delle lesioni di tipo nodulare e non nodulare

Parametri di performance	Tipo nodulare	Tipo non nodulare	Tipo nodulare vs. tipo non nodulare
Sensibilità (%)	94.1 (16/17)	18.2 (2/11)	$p=0.0261$
Specificità (%)	68.2 (15/22)	80.0 (4/5)	$p=0.7144$
Accuratezza (%)	79.5 (31/39)	37.5 (6/16)	$p=0.0428$
VPP (%)	69.6 (16/23)	66.7 (2/3)	$p=0.9441$
VPN (%)	93.8 (15/16)	30.8 (4/13)	$p=0.0635$

L'analisi è stata eseguita impiegando un modello misto lineare generalizzato  
 VPP, valore predittivo positivo; VPN, valore predittivo negativo

in Table 3. Significantly better performance was noted in terms of sensitivity ( $p=0.0261$ ) and accuracy ( $p=0.0428$ ) for characterising mass-like compared with non-mass-like lesions.

#### Lesion size

The mean size of the 42 lesions depicted on second-look US was  $7.95\pm 2.56$  mm. On MRI, these corresponding 42 lesions had a mean size of  $7.38\pm 2.28$  mm. The mean size difference on second-look US compared with MRI ( $0.57\pm 0.94$  mm) was significant ( $p=0.0003$ ). The mean size of the 13 lesions not seen on second-look US was  $5.77\pm 1.69$  mm (range 4–10 mm). The three mass-like lesions among the 13 unseen lesions were 6, 6 and 7 mm. The slightly larger size of lesions detected at second-look US compared with MRI was confirmed by Bland-Altman analysis.

#### Discussion

Breast MRI is widely acknowledged as the technique of choice in many clinical situations [1–4]. Given the increasingly widespread use of breast MRI and its acknowledged high sensitivity for detecting lesions [16–28], a potential dilemma arises when incidental abnormal foci of enhance-

VP, 3 FP, 24 lesioni VN e nessun FN. Attribuendo il valore di VN o FN alle lesioni non viste al second-look ecografico, a seconda che le corrispettive lesioni alla RM fossero VN o VP, rispettivamente, al second-look ecografico si sono osservate 18 lesioni VP, 8 lesioni FP, 19 lesioni VN e 10 FN. Il confronto del livello di performance diagnostica raggiunto dal second-look ecografico rispetto alla RM è indicato nella Tabella 2. Sebbene una stima delle differenze nella sensibilità e nel VPN non sia stata possibile a causa del mancato riscontro di reperti FN alla RM, complessivamente è stato registrato un vantaggio significativo ( $p=0,0021$ ) nell'accuratezza diagnostica della RM rispetto al second-look ecografico. Le differenze nella caratterizzazione delle lesioni di tipo nodulare (mass-like) e non nodulare (non mass-like) sono illustrate nella Tabella 3. Per la caratterizzazione delle lesioni di tipo nodulare rispetto a quelle di tipo non nodulare è stata osservata una significativa, maggiore performance in termini di sensibilità ( $p=0,026$ ) ed accuratezza ( $p=0,0428$ ).

#### Dimensioni delle lesioni

La dimensione media delle 42 lesioni evidenziate al second-look ecografico è stata di  $7,95\pm 2,56$  mm. Alla RM le stesse lesioni avevano dimensioni pari a  $7,38\pm 2,28$  mm. La differenza tra second-look ecografico e RM ( $0,57\pm 0,94$  mm), nelle dimensioni medie, è stata significativa ( $p=0,0003$ ). La dimensione media delle lesioni non individuate al second-look ecografico è stata  $5,77\pm 1,69$  mm (intervallo: 4–10 mm). Tra le 13 lesioni non osservate, 3 misuravano 6, 6 e 7 mm. Il fatto che le dimensioni delle lesioni al second-look ecografico fossero lievemente maggiori rispetto alla RM è stato confermato con il test di Bland-Altman.

#### Discussione

Il ruolo della RM mammaria è ampiamente riconosciuto per numerose situazioni cliniche [1–4]. Visto il ricorso, sempre più frequente, alla RM della mammella e vista la sua ben nota, elevata sensibilità, nell'identificazione delle lesioni [16–28], il riscontro occasionale di foci di impregnazione post-contrastografi  $\alpha$  precedentemente non evidenziati agli esami convenzionali di mammografia ed ecografia, può costituire un potenziale dilemma. Per tale motivo il second-look ecografico mirato viene considerato sempre di più un passaggio necessario nella gestione delle pazienti con lesioni individuate incidentalmente alla RM mammaria e non evidenziate mammograficamente ed ecograficamente [26–33]. Questo fenomeno è legato anche ai recenti risultati che mostrano come le lesioni occasionali alla RM, con un corrispettivo ecografico, abbiano una maggiore probabilità di essere maligne [26–29] ed in parte al fatto che la biopsia sotto guida ecografica sia meno costosa e più facilmente reperibile rispetto alla biopsia sotto guida RM [27, 34–36]. In questo senso se una lesione evidenziata alla RM può essere individuata anche ecografica-

ment are revealed that had previously gone undetected on conventional mammography or US. For this reason, second-look-directed US is increasingly considered an integral step in managing patients with mammographically and sonographically occult breast lesions incidentally detected on breast MRI [26–33]. In part, this reflects recent findings that show that incidental enhancing lesions on MRI that have a definite US correlate are more likely to be malignant [26–29] and in part the fact that biopsy under US guidance is less expensive and more readily available than biopsy under MRI guidance [27, 34–36]. In this setting, if a lesion detected at breast MRI can be depicted with directed US, it may be amenable to US-guided percutaneous biopsy, which may spare the patient MRI-guided biopsy. Moreover, US-guided percutaneous biopsy may better expedite preoperative planning if malignant results are obtained [2, 4]. In our study, 55 incidental enhancing lesions, considered BI-RADS 3, 4 or 5 at MRI, were detected in 46 (25.3%) of 182 patients referred for preoperative breast MRI for histologically confirmed breast cancer depicted on X-ray mammography and/or first-look whole-breast US. A second-look US correlate was observed for 42 (76.4%) of these 55 lesions. Although this value is higher than that determined by LaTrenta et al. [27], who identified a US correlate for 21 (23%) of 93 lesions detected on breast MRI, it should be noted that the authors also included patients with lesions classified as BI-RADS 2 and that those patients comprised the majority of patients who would not have a second-look US correlate.

In our study, patients with incidental lesions classified as BI-RADS 2 were not included. Notably, our findings bear good comparison with the results of Linda et al. [28], who found a definite correlate on second-look US for 142 (82%) of 173 lesions initially detected only on breast MRI; and those of Destounis et al. [33], who found a second-look US correlate for 128 (70%) of 182 lesions initially detected at MRI. Our findings also bear good comparison with those of Teifke et al. [26], who retrospectively found 31 (57%) of 54 MRI-detected and histologically confirmed malignant lesions upon re-evaluation of previous mammograms and sonograms; and Wiratkapun et al. [30], who identified 46 (47%) of 97 MRI-detected lesions on targeted US in 55 women.

Given that precise topographic evaluation of the site of the incidental lesion is achievable with MRI before the second-look US examination, it is perhaps not surprising that directed second-look US should prove effective at depicting even small lesions. In common with the findings of LaTrenta et al. [27], the mean size of the lesions seen on second-look US in our study was smaller than 1 cm ( $7.95 \pm 2.56$  mm). Notably, the mean size of the corresponding lesions on MRI was smaller ( $7.38 \pm 2.28$ ;  $p=0.0003$ ), possibly reflecting the better resolution of

*camente, è possibile pensare di effettuare la biopsia percutanea sotto guida ecografica risparmiando alla paziente la biopsia RM-guidata. Inoltre l'esecuzione della biopsia percutanea sotto guida ecografica può accelerare la pianificazione preoperatoria della strategia terapeutica, nel caso in cui siano ottenuti dei risultati maligni [2, 4]. Nel nostro studio in 46 (25,3%) delle 182 pazienti, sottoposte a RM mammaria preoperatoria per la presenza di carcinoma mammario, confermato istologicamente e diagnosticato mammograficamente e/o attraverso l'ecografia a mammaria bilaterale, è stato riscontrato occasionalmente un numero totale di 55 lesioni con potenziamento post-contrastografico, classificate come BI-RADS 3,4 o 5. Un corrispettivo ecografico al second-look è stato osservato per 42 (76,4%) di queste 55 lesioni. Sebbene tale valore sia maggiore rispetto a quello ottenuto da LaTrenta et al. [27], che hanno identificato un corrispettivo ecografico per 21 (23%) delle 93 lesioni evidenziate alla RM, è doveroso sottolineare che LaTrenta et al. [27] hanno incluso anche pazienti con lesioni definite BI-RADS 2, che costituiscono la maggior parte delle lesioni prive di un corrispettivo ecografico al second-look. Nel nostro studio non sono state prese in considerazione pazienti con lesioni BI-RADS 2. In particolare i nostri risultati reggono il confronto con quelli di Linda et al. [28] che hanno trovato un sicuro corrispettivo ecografico al second-look per 142 (82%) delle 173 lesioni inizialmente osservate solo alla RM e con quelli di Destounis et al. [33] che hanno ottenuto un corrispettivo ecografico al second-look per 128 (70%) delle 182 lesioni inizialmente presenti alla sola RM. Vi è inoltre anche una buona correlazione con i risultati di Teifke et al. [26] che retrospettivamente, attraverso la rivalutazione dei precedenti esami mammografici ed ecografici hanno individuato 31 (57%) delle 54 lesioni evidenti alla RM e confermate maligne all'esame istologico e con quelli di Wiratkapun et al. [30] che in 55 pazienti, al controllo ecografico mirato, hanno individuato 46 (47%) delle 97 lesioni segnalate alla RM. Dal momento che con la RM è possibile ottenere una precisa valutazione topografica della sede della lesione incidentale prima del second-look ecografico forse non sorprende l'efficacia del second-look ecografico nell'individuazione anche di lesioni di piccole dimensioni. Analogamente ai risultati conseguiti da LaTrenta et al. [27] la dimensione media delle lesioni osservate al second-look ecografico è stata inferiore ad 1 cm ( $7,95 \pm 2,56$  mm). In particolare, la dimensione media delle lesioni corrispondenti alla RM era inferiore ( $7,38 \pm 2,28$ ;  $p=0,0003$ ), questo forse per la migliore risoluzione della RM. LaTrenta et al. [27] per le lesioni identificate sia all'esame di RM che ecografico hanno riportato una dimensione media pari a 9 mm contro gli 8 mm registrati per le lesioni non evidenziabili all'esame ecografico. Nel nostro studio 24 (57,1%) delle 42 lesioni, con un corrispettivo ecografico, sono state successivamente confermate maligne contro le 7 (53,4%) delle 13, per le quali non era stato possibile apprezzare un corrispettivo ecografico. Sebbene questo dato non rispecchi*

MRI. LaTrenta et al. [27] reported a median size of 9 mm for lesions seen on both MRI and US compared with 8 mm for US occult lesions. In our study, 24 (57.1%) of the 42 lesions with a US correlate were subsequently confirmed as malignant compared with seven (53.4%) of 13 lesions that did not have a US correlate. Although this ratio does not reflect the findings of previous studies that demonstrated a significantly higher likelihood of carcinoma among lesions with a US correlate than among lesions without a US correlate [27, 29, 33], it can possibly be explained by the fact that the number of lesions without a US correlate was relatively small, and that four of the seven carcinomas that did not have a US correlate were very small ( $\leq 5$  mm) and occurred in two patients with incidental enhancing multifocal disease. Although our findings suggest that lesion detection on second-look US does not increase the likelihood that a lesion detected on MRI is malignant, further work in a larger patient cohort should certainly be performed to clarify these findings [37]. Of note also is that the malignancy rates in the two subgroups in our study were higher than those reported by LaTrenta et al. (43% and 14%, respectively [27]) and by Destounis et al. (32.2% vs. 16% for cancers; 7.4% vs. 2% for high-risk lesions [33]). However, this is possibly due to the fact that our evaluation was limited to patients with known breast cancer in whom the risk of synchronous and ipsilateral breast neoplasm is higher.

As regards diagnostic performance, sensitivity, specificity, accuracy, PPV and NPV of gadobenate-dimeglumine-enhanced breast MRI in this study for differentiating incidental enhancing lesions as malignant or benign was 100%, 88.9%, 94.5%, 90.3% and 100%, respectively. In comparison, slightly lower values of 90.5%, 61.9%, 76.2%, 70.4% and 86.7%, respectively, were obtained for second-look US. Discrepancies between US and breast MRI among histologically confirmed malignant lesions were noted for two DCIS lesions, which were considered to have benign features on second-look US. Conversely, a fibroadenoma and an intramammary lymph node, which were misdiagnosed as malignant on breast MRI, were both determined to have benign features on second-look US. More notable discrepancies between second-look US and breast MRI occurred for confirmed benign lesions that were considered to have malignant or, more frequently, doubtful features on second-look US. This might have been due to the fact that only women with breast carcinoma were evaluated, which may have negatively influenced the interpretation of second-look US images. A prospective study with randomised MR and second-look US images evaluated separately might have negated a possible bias towards more pessimistic interpretations.

Possible limitations of our study are: (i) Evaluation was performed on a lesion-by-lesion basis without focusing

*i risultati degli studi precedenti, che hanno mostrato una significativa maggiore probabilità di malignità tra le lesioni prive di un corrispettivo ecografico [27, 29, 33], in realtà può essere spiegato dal fatto che, il numero delle lesioni non riscontrate al second-look ecografico è stato relativamente basso e che 4 dei 7 carcinomi, che non avevano un corrispettivo ecografico in realtà avevano dimensioni molto piccole ( $\leq 5$  mm) e si erano presentati in due pazienti con malattia multifocale incidentale. Sebbene i risultati del nostro studio suggeriscano che l'individuazione delle lesioni al controllo ecografico mirato non si associ alla maggiore probabilità di malignità della lesione evidenziata alla RM, per chiarire questo punto sono necessari ulteriori studi condotti su una maggiore coorte di pazienti [37]. Bisogna inoltre sottolineare che i tassi di malignità nei due sottogruppi del nostro studio sono maggiori rispetto a quelli riportati da LaTrenta et al. [27] (rispettivamente 43% e 14%) e da Destounis et al. [33] (32,2% vs. 16% per le neoplasie maligne; 7,4% vs. 2% per le lesioni ad alto rischio). Questo però è riconducibile al fatto che la nostra valutazione è stata condotta solamente su pazienti con carcinoma mammario già noto, nelle quali il rischio di carcinomi sincroni o omolaterali alla neoplasia nota, è maggiore.*

*Per quanto riguarda la performance diagnostica, la sensibilità, la specificità, l'accuratezza, il VPP e VPN della risonanza magnetica della mammella con gadobenate-dimeglumine nel diagnosticare le lesioni con impregnazione post-contrastografica come maligne o benigne, i valori ottenuti sono stati rispettivamente 100%, 88,9%, 94,5%, 90,3% and 100%. In confronto per il second-look ecografico sono stati ottenuti dei valori lievemente inferiori e pari a 90,5%, 61,9%, 76,2%, 70,4% ed 86,7%. Tra le lesioni confermate come maligne all'esame istologico, si sono riscontrate delle discrepanze tra esame ecografico e RM mammaria, per due casi di DCIS, ai quali al second-look ecografico erano state attribuite caratteristiche di benignità. Al contrario un fibroadenoma ed un linfonodo intramammario, mal diagnosticati come maligni alla RM, erano stati entrambi considerati benigni al second-look ecografico. Ulteriori importanti discrepanze tra second-look ecografico e RM si sono verificate per lesioni benigne, considerate maligne o comunque con caratteristiche di dubbia interpretazione al second-look ecografico. Questo è imputabile al fatto che, il reclutamento di sole donne con neoplasia mammaria già diagnosticata, potrebbe aver influenzato in maniera negativa l'interpretazione delle immagini ecografiche. Uno studio prospettico con l'interpretazione separata delle immagini di RM ed ecografia avrebbe potuto annullare il possibile bias legato ad un'interpretazione più pessimistica.*

*Possibili limiti del nostro studio sono (i) che la valutazione è stata condotta lesione per lesione senza mettere a fuoco l'impatto esercitato dal rilevamento di lesioni occasionali sulla gestione del paziente, (ii) non abbiamo realizzato un sottogruppo per le pazienti con mammella densa, (iii) non abbiamo valutato in maniera specifica pazienti con aumentato rischio di carcinoma mammario o pazienti*



on the impact of the detected incidental enhancing lesions on patient management. (ii) We did not perform subgroup analyses in patients with dense breast parenchyma. (iii) We did not specifically assess patients at increased familial risk of breast cancer or women with documented *BRCA1* or *BRCA2* gene mutations. As regards the latter issues, it is well established that detection of lesions on mammography is less reliable in women with very dense breast parenchyma [38, 39] whereas studies have shown that it is not infrequent that benign-appearing lesions on MRI may, in fact, be malignant in high-risk women with proven or profile-like germ-line mutations [40]. In our study, 24-month follow-up was considered sufficient to diagnose benign lesions in women with benign-appearing lesions on MRI with or without second-look US corroboration. Nevertheless, future prospective work should be performed to evaluate the role of second-look US specifically in women with proven or profile-like germ-line mutations. Likewise, further work should specifically address the issue of incidental lesions classified as BI-RADS 2 on MRI.

In conclusion, results of our analysis confirm that directed second-look US is a valuable technique for depicting and diagnosing incidental enhancing lesions detected on preoperative MRI. If a lesion can be depicted with US, it may be amenable to US-guided percutaneous biopsy, which is less expensive and a more straightforward procedure than MRI-guided biopsy. Based on our findings, second-look US should be performed in all cases of incidental enhancing lesions detected at breast MRI. On the other hand, due to the similar rate of malignancy regardless of whether a definite correlate is found on second-look US, the absence of US correlate lesions should not preclude MRI-guided biopsy of suspicious (BI-RADS 4 and 5) lesions detected on MRI.

**Conflict of interest** None

## References/Bibliografia

1. Saslow D, Boetes C, Burke W et al (2007) American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography. *CA Cancer J Clin* 57:75–89
  2. Sardanelli F, Giuseppetti GM, Canavese G et al (2008) Indications for breast magnetic resonance imaging. Consensus document “Attualità in senologia”, Florence 2007. *Radiol Med* 113:1085–1095
  3. Hylton N (2005) Magnetic resonance imaging of the breast: opportunities to improve breast cancer management. *J Clin Oncol* 23:1678–1684
  4. Pediconi F, Catalano C, Padula S et al (2007) Contrast-enhanced magnetic resonance mammography: does it affect surgical decision-making in patients with breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 106:65–74
  5. Boetes C, Mus RDM, Holland R et al (1995) Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology* 197:743–747
  6. Rieber A, Merkle E, Böhm W et al (1997) MRI of histologically confirmed mammary carcinoma: clinical relevance of diagnostic procedures for detection of multifocal or contralateral secondary carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 21:773–779
  7. Hata T, Takahashi H, Watanabe K et al (2004) Magnetic resonance imaging for preoperative evaluation of breast cancer: a comparative study with mammography and ultrasonography. *J Am Coll Surg* 198:190–197
- con mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2. Per quanto riguarda le ultime questioni è ben dimostrato che l'identificazione delle lesioni alla mammografia, nelle pazienti con mammella densa, è meno attendibile [38, 39] mentre studi hanno dimostrato come nelle pazienti con elevato rischio di carcinoma mammario, con mutazione provata o profilo simile a mutazioni della linea germinale, lesioni con caratteristiche di benignità alla RM possano essere invece essere maligne [40]. Nel nostro studio un periodo di follow-up a 24 mesi è stato ritenuto sufficiente per considerare benigne lesioni con caratteristiche di benignità alla RM, indipendentemente dalla conferma del second-look ecografico. In ogni caso è necessario che nel futuro vengano condotti degli studi per valutare in maniera specifica il ruolo del second-look ecografico nella valutazione di donne con mutazione genetica accertata o aventi profilo simile a mutazioni della linea germinale. Così, ulteriori studi dovrebbero essere focalizzati sulla caratterizzazione delle lesioni occasionali classificate come BI-RADS 2 alla RM.*
- In conclusione i risultati del nostro studio confermano che, il second-look ecografico mirato, costituisce una tecnica attendibile per l'identificazione e diagnosi di lesioni riscontrate occasionalmente alla risonanza magnetica preoperatoria della mammella. Se una lesione è evidenziabile ecograficamente è possibile eseguire la biopsia sotto guida ecografica, che rispetto alla biopsia sotto guida RM è una procedura meno costosa e più veloce. In relazione ai nostri risultati il second-look ecografico mirato andrebbe eseguito in tutti i casi di riscontro occasionale di lesioni alla RM mammaria. Allo stesso tempo visto il simile tasso di malignità osservato sia per le lesioni individuate che per quelle non individuate al controllo ecografico mirato, l'assente riscontro di un corrispettivo ecografico, non deve precludere l'esecuzione della biopsia sotto guida RM, su lesioni considerate sospette (BI-RADS 4 e 5) alla risonanza magnetica mammaria.*

8. Ikeda DM, Hylton NM, Kuhl CK et al (2003) Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS: Magnetic Resonance Imaging. American College of Radiology, Reston
9. Pediconi F, Catalano C, Occhiato R et al (2005) Breast lesion detection and characterization at contrast-enhanced MR mammography: gadobenate dimeglumine versus gadopentetate dimeglumine. *Radiology* 237:45–56
10. Sardanelli F, Iozzelli A, Fausto A et al (2005) Gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging breast vascular maps: association between invasive cancer and ipsilateral increased vascularity. *Radiology* 235:791–797
11. Sardanelli F, Fausto A, Esseridou A et al (2008) Gadobenate dimeglumine as a contrast agent for dynamic breast magnetic resonance imaging: effect of higher initial enhancement thresholds on diagnostic performance. *Invest Radiol* 43:236–242
12. Pediconi F, Catalano C, Padula S et al (2008) Contrast-enhanced MR mammography: improved lesion detection and differentiation with gadobenate dimeglumine. *AJR Am J Roentgenol* 191:1339–1346
13. Orel SG (1999) Differentiating benign from malignant enhancing lesions identified at MR imaging of the breast: are time-signal intensity curves an accurate predictor? *Radiology* 211:5–7
14. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S et al (1999) Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology* 211:101–110
15. Carbognin G, Calciolari C, Girardi V et al (2010) Inflammatory breast cancer: MR imaging findings. *Radiol Med* 115:70–82
16. Slanetz PJ, Edmister WB, Yeh ED et al (2002) Occult contralateral breast carcinoma incidentally detected by breast magnetic resonance imaging. *Breast J* 8:145–148
17. Lee SG, Orel SG, Woo IJ et al (2003) MR imaging screening of the contralateral breast in patients with newly diagnosed breast cancer: preliminary results. *Radiology* 226:773–778
18. Viehweg P, Rotter K, Laniado M et al (2004) MR imaging of the contralateral breast in patients after breast-conserving therapy. *Eur Radiol* 14:402–408
19. Liberman L, Morris EA, Kim CM et al (2003) MR imaging findings in the contralateral breast of women with recently diagnosed breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 180:333–341
20. Lehman CD, Blume JD, Thickman D et al (2005) Added cancer yield of MRI in screening the contralateral breast of women recently diagnosed with breast cancer: results from the International Breast Magnetic Resonance Consortium (IBMC) trial. *J Surg Oncol* 92:9–15
21. Komatsu S, Lee CJ, Hosokawa Y et al (2005) A case of occult contralateral breast cancer incidentally detected by contrast-enhanced MRI; report of a case with review of literature. *Breast Cancer* 12:341–345
22. Pediconi F, Catalano C, Roselli A et al (2007) Contrast-enhanced MR mammography for evaluation of the contralateral breast in patients with diagnosed unilateral breast cancer or high-risk lesions. *Radiology* 243:670–680
23. Buchanan CL, Morris EA, Dorn PL et al (2005) Utility of breast magnetic resonance imaging in patients with occult primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 12:1045–1053
24. Ko EY, Han BK, Shin JH, Kang SS (2007) Breast MRI for evaluating patients with metastatic axillary lymph node and initially negative mammography and sonography. *Korean J Radiol* 8:382–389
25. Lieberman S, Sella T, Maly B et al (2008) Breast magnetic resonance imaging characteristics in women with occult primary breast carcinoma. *Isr Med Assoc J* 10:448–452
26. Teifke A, Lehr HA, Vomweg TW et al (2003) Outcome analysis and rational management of enhancing lesions incidentally detected on contrast-enhanced MRI of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 181:655–662
27. LaTrenta LR, Menell JH, Morris EA et al (2003) Breast lesions detected with MR imaging: utility and histopathologic importance of identification with US. *Radiology* 227:856–861
28. Linda A, Zuiani C, Londero V, Bazzocchi M (2008) Outcome of initially only magnetic resonance mammography-detected findings with and without correlate at second-look sonography: distribution according to patient history of breast cancer and lesion size. *Breast* 17:51–57
29. Shin JH, Han BK, Choe YH et al (2007) Targeted ultrasound for MR-detected lesions in breast cancer patients. *Korean J Radiol* 8:475–483
30. Wiratkapun C, Duke D, Nordmann AS et al (2008) Indeterminate or suspicious breast lesions detected initially with MR imaging: value of MRIdirected breast ultrasound. *Acad Radiol* 15:618–625
31. Demartini WB, Eby PR, Peacock S, Lehman CD. (2009) Utility of targeted sonography for breast lesions that were suspicious on MRI. *AJR Am J Roentgenol* 192:1128–1134
32. Meissnitzer M, Dershaw DD, Lee CH, Morris EA (2009) Targeted ultrasound of the breast in women with abnormal MRI findings for whom biopsy has been recommended. *AJR Am J Roentgenol* 193:1025–1029
33. Destounis S, Arieno A, Somerville PA et al (2009) Community-based practice experience of unsuspected breast magnetic resonance imaging abnormalities evaluated with second-look sonography. *J Ultrasound Med* 28:1337–1346
34. Kuhl CK, Morakkabati N, Leutner CC et al (2001) MR imaging-guided large-core (14-gauge) needle biopsy of small lesions visible at breast MR imaging alone. *Radiology* 220:31–39
35. Morris EA, Liberman L, Dershaw DD et al (2002) Preoperative MR imaging-guided needle localization of breast lesions. *AJR Am J Roentgenol* 179:171–178
36. Perretta T, Pistolese CA, Bolacchi F et al (2008) MR imaging-guided 10-gauge vacuum assisted breast biopsy: histological. *Radiol Med* 113:830–840
37. Carbognin G, Girardi V, Calciolari C et al (2010) Utility of second-look ultrasound in the management of incidental enhancing lesions detected by breast MR imaging. *Radiol Med* 15:1234–1245

38. Van Goethem M, Schelfout K, Dijckmans L et al (2004) MR mammography in the pre-operative staging of breast cancer in patients with dense breast tissue: comparison with mammography and ultrasound. *Eur Radiol* 14:809–816
39. Sardanelli F, Giuseppetti GM, Panizza P et al (2004) Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard. *AJR Am J Roentgenol* 183:1149–1157
40. Schrading S, Kuhl CK (2008) Mammographic, US, and MR imaging phenotypes of familial breast cancer. *Radiology* 246:58–70