

## Ruolo della diagnostica integrata nella diagnosi del carcinoma mammario nelle donne con età inferiore a 36 anni

Stefano CIATTO - Beniamino BRANCATO

**Scopo.** Valutare la sensibilità per carcinoma mammario delle diverse metodologie diagnostiche impiegate in una serie consecutiva di donne di età inferiore ai 36 anni.

**Materiale e metodi.** Analisi di 155 soggetti, con carcinoma incidente nel Registro Tumori Toscano dal 1985 al 2000. La sensibilità delle metodiche è valutata rispetto all'esame più recente eseguito nell'anno precedente la diagnosi, in funzione di diverse variabili, quali le dimensioni del tumore e il periodo temporale.

**Risultati.** La sensibilità è risultata del 70,3 % per l'esame clinico, 76,0% per la mammografia, 69,1% per l'ecografia, e 80,6% per la citologia (86,2% escludendo i prelievi inadeguati). La sensibilità dipende dallo stadio per la clinica (pT1=60,6%; pT2-4=86,4%;  $\chi^2=10,2$ , p=0,001) e per l'ecografia (pT1=61,9%; pT2-4=92,0%;  $\chi^2=5,7$ , p=0,01) e dalla densità radiologica del seno per la mammografia (densità 50-100%=75,5%; densità 0-50%=91,3%;  $\chi^2=1,85$ , p<0,17). Nei 112 casi esaminati con clinica, mammografia e citologia i tre metodi hanno avuto sensibilità rispettivamente del 78,5%, 75,8% e 91,9% e complessivamente del 98,2%. Nei 65 casi esaminati con clinica, ecografia e citologia i tre metodi hanno avuto sensibilità rispettivamente del 67,6%, 70,7% e 92,3% e complessivamente del 95,3%. Nei 123 casi esaminati con clinica, diagnostica per immagini (ecografia e/o mammografia) e citologia i tre metodi hanno avuto sensibilità rispettivamente del 76,4%, 78,0% e 90,2% e complessivamente del 96,7%. Se la sensibilità fosse stata calcolata rispetto all'esame immediatamente precedente la diagnosi, essa sarebbe risultata più elevata, rispettivamente del 74,4% per l'esame clinico, 76,8% per la mammografia, 73,5% per l'ecografia, 90,9% per la citologia (97,7% se si escludono dalla valutazione i prelievi inadeguati), e complessivamente del 96,1%. La neoplasia è stata sospettata da una sola delle tre metodiche rispettivamente nel 2,4% con l'esame clinico, nel 1,6% con l'imaging e nel 7,3% dei casi con la citologia. Il confronto tra mammografia e ecografia è stato possibile in 58 casi studiati con entrambe le metodiche: la sensibilità è stata 79,3% per l'ecografia e 74,1% per la mammografia ( $\chi^2=0,1$ , p=0,66).

**Conclusioni.** La diagnosi di carcinoma mammario in donne in età inferiore a 36 anni è difficile, con sensibilità inferiore alle donne più anziane, con l'esclusione della citologia. Integrare più metodiche (diagnostica per immagini e citologia) è essenziale per avere un tasso limitato di falsi negativi. In particolare l'impiego esteso della citologia in presenza di dubbio diagnostico anche modico, clinico o strumentale, è molto vantaggioso. L'analisi della sensibilità si deve basare su un registro indipendente di patologia ed essere riferita ad un determinato periodo di tempo entro il quale un esame negativo viene considerato falso negativo. L'analisi limitata alle indagini immediatamente precedenti la diagnosi comporta una erronea sovrastima della sensibilità.

**PAROLE CHIAVE:** Mammella - Carcinoma - Carcinoma mammario - Diagnostica combinata.

## Role of multimedial diagnosis of breast cancer in women below 36 year of age

**Purpose.** To evaluate the sensitivity for breast cancer of different diagnostic tests performed in a consecutive series of women aged under 36 years.

**Materials and methods.** The study analyses 155 women with breast cancer incident in the Tuscany Cancer Registry from 1985 to 2000. The sensitivity of each method was evaluated in relation to the most recent test performed during the year before diagnosis and to different variables, such as tumour size and calendar period.

**Results.** Sensitivity was 70.3 % for physical examination, 76.0% for mammography, 69.1% for ultrasonography and 80.6% for cytology (86.2% if inadequate samples are excluded). Sensitivity was associated to pT category for physical examination (pT1=60.6%; pT2-4=86.4%;  $\chi^2=10,2$ , p= 0.001) and for ultrasonography (pT1=61.9%; pT2-4=92.0%;  $\chi^2=5,7$ , p=0.01) and to breast radiological density for mammography (50-100% density=75.5%; 0-50% density=91.3%;  $\chi^2=1.85$ , p<0.17). Among 112 cases examined with palpation, mammography and cytology, these methods had a sensitivity of 78.5%, 75.8% and 91.9%, respectively, and an overall sensitivity of 98.2%. Among 65 cases examined with palpation, ultrasonography and cytology, these methods had a sensitivity of 67.6%, 70.7% and 92.3%, respectively, and an overall sensitivity of 95.3%. Among 123 cases examined with palpation, imaging (mammography and/or ultrasonography) and cytology, these methods had a sensitivity of 76.4%, 78.0% and 90.2%, respectively, and an overall sensitivity of 96.7%. Cancer was suspected by one method only in 2.4% of cases with palpation, 1.6% with imaging and 7.3% with cytology. Comparison between mammography and ultrasonography was possible in 58 cases undergoing both tests: sensitivity was 79.3% for ultrasonography and 74.1% for mammography, respectively ( $\chi^2=0,1$ , p=0.66). If sensitivity had been determined according to the test performed immediately before diagnosis it would have been higher, that is 74.4% for palpation, 76.8% for mammography, 73.5% for ultrasonography and 90.9% for cytology (97.7% if inadequate samples were excluded), and overall sensitivity would be 96.1%.

**Conclusions.** Differential diagnosis of breast cancer in women aged under 36 years is difficult, sensitivity being lower as compared to older women, with the only exception of cytology. The association of multiple tests (diagnostic imaging and cytology) is crucial to achieve an acceptable false negative rate. In particular, the extensive use of cytology in the presence of an even minimal doubt at palpation and/or imaging is strongly recommendable. Sensitivity must be calculated on the basis of an independent pathology registry, and false negatives must be defined within a given period after the test. Analysis limited to tests performed immediately before diagnosis leads to a biased overestimation of sensitivity.

**KEY WORDS:** Breast - Carcinoma - Diagnosis.

Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica - Firenze.

Pervenuto alla Redazione il 15.7.2004; revisionato il 16.8.2004; restituito corretto il 7.9.2004; accettato per la pubblicazione il 7.10.2004.

Indirizzo per la richiesta di estratti: Dott. S. Ciatto - Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica - Vial A. Volta 171 - 50131 Firenze FI - Tel. 0555012214 - Fax 055/5001623 - E-mail: s.ciatto@cspo.it.

## Introduzione

La diagnostica differenziale del carcinoma mammario nelle donne giovani presenta da sempre notevoli difficoltà. Questo è in parte dovuto a un atteggiamento psicologico della diagnosta che tende a sottovalutare la probabilità del carcinoma in una età nella quale ciò è effettivamente assai poco frequente. Questo limite riguarda soprattutto l'esame clinico per il quale è riportata minore sensibilità nell'età giovane [1, 2]. Per la mammografia, invece, la minore sensibilità nelle donne giovani è per lo più ascrivibile all'effetto mascherante della densità radiologica della ghiandola mammaria [3-7]. Per l'ecografia [7-9] e la citologia [7, 10] è invece riportata minore influenza dell'età giovane sulla sensibilità.

L'evidenza disponibile in Letteratura è spesso limitata a casistiche di piccole dimensioni, per la relativa rarità del carcinoma nell'età giovanile, e questo spesso non consente valutazioni comparative attendibili tra i diversi test. Nel presente studio abbiamo voluto valutare l'apporto diagnostico delle diverse metodiche nelle donne con età di 35 anni o inferiore, con il fine ultimo di giungere ad alcune raccomandazioni sul migliore impiego combinato delle diverse indagini.

## Materiale e metodi

Nello studio sono stati analizzati tutti i casi di carcinoma mammario segnalati nel Registro Tumori Toscana (RTT) in donne residenti in età di 35 anni o inferiore dal 1985 al 2000 che avessero avuto un esame senologico presso il nostro centro entro 1 anno antecedente alla data della diagnosi figurante al RTT.

I dati rilevati nei casi in studio sono stati: età, sintomi soggettivi, data e diagnosi originalmente posta agli esami clinico, mammografico e ecografico (negativo, benigno, sospetto, positivo), citologico (C1=inadeguato, C2=negativo, C3=dubbio, C4=sospetto, C5=positivo) e istologico, e lo stadio TNM. Per le mammografie disponibili per la revisione è stata determinata la densità radiologica (categorie di densità percentuale 0-25, 25-50, 50-75, 75-100%) e il tipo morfologico della lesione radiologica (opacità, microcalcificazioni, opacità con microcalcificazioni).

Lo studio ha analizzato la sensibilità delle singole metodiche, delle metodiche nelle diverse possibili combinazioni tra loro e l'eventuale associazione della sensibilità delle singole metodiche con altre variabili (seno denso, quadro morfologico, istotipo). Nella valutazione della sensibilità il rilievo negativo o benigno è stato considerato falso negativo per neoplasie diagnosticate entro 12 mesi dalla data dell'esame. In caso di indagine ripetuta nell'arco dell'anno precedente la diagnosi istologica e con esito diverso, la sensibilità è stata valutata separatamente per la prima e l'ultima indagine, assumendo la prima valutazione come quella di riferimento. I pochi casi nei quali non è stata eseguita una valutazione senologica completa ma solo la revisione a consulenza di indagini espletate in sedi diverse (prevalentemente agoaspirati) sono stati valutati limitatamente alla metodica diagnostica in esame, non per la sensibilità complessiva. Le differenze osservate sono state valutate mediante il test chi-quadrato ( $\chi^2$ ) e la significatività statistica è stata posta ad un valore di  $p < 0,05$ .

## Introduction

*Differential diagnosis of breast cancer in younger women (35 years or younger) has always presented major difficulties. This is partly due to a psychological attitude of the operator who may adopt a high threshold for suspicion, based on the expected low age-specific risk. This certainly happens with palpation, a lower sensitivity being reported in younger women [1, 2]. As far as mammography is concerned, lower sensitivity is more likely due to the masking effect of dense parenchyma [3-7]. The sensitivity of ultrasonography [7-9] and fine needle aspiration cytology [7,10] seems to be less affected by age.*

*Due to the low incidence of breast cancer in this age group, clinical evidence is often based on small series, which do not allow evaluation of sensitivity after stratification by different variables. We evaluated the contribution of different tests to the diagnosis of breast cancer in a consecutive series of breast cancer patients aged 35 years or younger, with the aim of defining the best combination of tests to achieve the highest sensitivity.*

## Materials and methods

*The study considered all breast cancer cases in women aged 35 years or less, registered in the Tuscany Cancer Registry (RTT) between 1985 and 2000 who had been seen at our centre one year before the date of histological diagnosis at the most.*

*Data recorded for the study purpose were: age, subjective symptoms, original diagnostic report at palpation, mammography, ultrasonography (negative, benign, suspicious, positive), cytology (C1=inadequate, C2=negative, C3=dubious, C4=suspicious, C5=positive) and histology, and TNM stage. Radiological density (0-25, 25-50, 50-75, 75-100% density classes) and tumor morphological pattern (opacity, microcalcifications, opacity associated to microcalcifications) were determined in retrospect for mammographies which were available for review.*

*The study evaluated the sensitivity of single and combined tests, as well as the association of sensitivity to other variables (breast density, morphological pattern, histological type). When evaluating sensitivity, negative and benign reports were grouped as negatives for cancers histologically confirmed within 12 months. In case of repeat tests with different reports within the year, two separate estimates of sensitivity were done based on first and last test results, the former estimate being the reference one. A few cases in which full diagnostic examination was not performed as they were referred for consultation (mostly aspirates) were evaluated only for the specific test, and were excluded from overall sensitivity analysis. Observed differences were evaluated by the chi-square test ( $\chi^2$ ), statistical significance being set at  $p < 0.05$ .*

## Results

*During 1985-2000 the RTT registered 263 cases of breast cancer in women aged 35 years or lower. Of these, 155 had*

TABELLA I. — Distribuzione dei 155 casi in esame in funzione del giudizio diagnostico delle diverse indagini, precedenti alla diagnosi istologica.

Test	Non eseguito	Eseguito				Sensibilità %
		Negativo	Benigno	Sospetto-positivo	Totale	
Esame clinico	10*	3	40	102	145	70,3
Mammografia	38	17	11	89	117	76,0
Ecografia	87	2	19	47	68	69,1
Citologia	10	20**	—	125	145	86,2

\*) Casi per i quali è pervenuto al CSPO solo l'agoaspirato (9) o la mammografia (1) per consulenza.  
\*\*) In 11 casi la citologia risultava non valutabile.

TABLE I.—Distribution of cases according to diagnostic report at different tests, prior to histological diagnosis.

Test	Not performed	Performed				Sensitivity %
		Negative	Benign	Suspicious-positive	Total	
Palpation	10*	3	40	102	145	70,3
Mammography	38	17	11	89	117	76,0
Ultrasonography	87	2	19	47	68	69,1
Cytology	10	20**	—	125	145	86,2

\*) Cases referring at CSPO only for cytology (9 cases) or mammography (1 case) review.  
\*\*) In 11 cases cytology was inadequate.

## Risultati

I casi di carcinoma mammario in donne di età inferiore a 36 anni registrati negli archivi del RTT dal 1985 al 2000 sono stati 263. Fra questi, 155 casi risultavano osservati al CSPO nell'anno precedente alla diagnosi istologica e, in particolare, 4, 31 e 120 casi, rispettivamente, nelle fasce d'età di 22-25, 26-30, e 31-35 anni.

La maggioranza dei casi risultava sintomatica alla visita (il 92,4% dei 145 nei quali il dato era noto). I sintomi soggettivi riferiti erano: tumefazione nell'85,7% dei casi; secrezione nel 4,2%; alterazione cutanea nell'1,2%, alterazione del capezzolo nell'1,7%, adenopatia ascellare nell'1,2%, solo dolore nel 10,5%. La distribuzione dei sintomi non differisce sostanzialmente da quanto osservato comunemente nelle casistiche dei soggetti con età superiore.

L'istotipo è risultato duttale in 86 casi, lobulare in 16, duttale + lobulare in 19, duttale + prevalentemente in situ in 5, midollare in 6, tubulare in 3, mucinoso in 2, comedonico (invasivo) in 7, duttale in situ in 3. In 7 casi di carcinoma l'istotipo non era definito e in 1 caso è stato riscontrato un sarcoma filloide. La categoria pT del TNM è risultata rispettivamente pTis in 3 casi, pT1a in 9, pT1b in 13, pT1c in 66, pT2 in 50, pT3 in 6, pT4 in 3, ignota in 5. La categoria pN del TNM è risultata pN- in 90 soggetti, pN+ in 54 e pNx in 11.

La Tabella I riporta la distribuzione dei casi in funzione del giudizio diagnostico nei diversi esami precedenti alla diagnosi istologica. Pressoché in tutti i soggetti è stato eseguito l'esame clinico, come previsto dal protocollo diagnostico in uso per i

been seen at our centre within 12 months before the date of histological diagnosis and were thus eligible for the study. Age was 22-25, 26-30, or 31-35 years in 4, 31 or 120 cases, respectively.

Most cases were subjectively symptomatic at diagnosis (92.4% of 145 with available information on symptoms). Reported symptoms were a lump in 85.7%, nipple discharge in 4.2%, skin alteration in 1.2%, nipple alteration in 1.7%, axillary nodes in 1.2%, and pain alone in 10.5%. Symptoms are not different from those currently reported for cancer patients in other age groups.

Histological type was ductal in 86 cases, lobular in 16, ductal+lobular in 19, ductal with extensive intraductal component in 5, medullary in 6, tubular in 3, mucinous in 2, comedonic in 7, ductal in situ in 3. No subtype was known for 7 cases and sarcoma phyllodes occurred in one case. Pathological TNM stage was pTis in 3 cases, pT1a in 9, pT1b in 13, pT1c in 66, pT2 in 50, pT3 in 6, pT4 in 3, unknown in 5. Pathological nodal status was pN- in 90, pN+ in 54 and pNx in 11 cases, respectively.

Table I shows the distribution of cases by diagnostic report prior to histological diagnosis at different tests. Palpation had been performed in most cases, except for a few for which our centre was only involved in the review of a cytological slide (9 cases) or mammogram (1 case). Other tests (ultrasonography, mammography, galactography, cytology) were performed in selected cases. Sensitivity was 70.3% for palpation, 76.0% for mammography (a single case of true positive galactography), 69.1% for ultrasonography

soggetti di questa età, con l'esclusione di un numero limitato di casi di cui è pervenuto al nostro centro da altro centro senologico solo il prelievo citologico (9 casi) o la mammografia (1 caso) per consulenza, e che sono stati valutati limitatamente a tali metodiche. Le altre indagini diagnostiche (ecografia, mammografia, duttografia, citologia) non sono state eseguite routinariamente, ma in modo personalizzato. La sensibilità è risultata del 70,3 % per l'esame clinico, 76,0% per la mammografia (un unico caso di duttografia, positivo), 69,1% per l'ecografia, e 80,6% per la citologia (86,2% se si escludono dalla valutazione i prelievi inadeguati). Complessivamente, la neoplasia maligna risulta essere stata correttamente sospettata alla prima valutazione senologica entro un anno dalla diagnosi istologica in 138 su 155 casi (89,0%). In 17 casi la diagnosi finale è stata di negatività/benignità, senza consiglio di exeresi chirurgica: a parte 4 casi, operati immediatamente su altrui consiglio, questo ha comportato un ritardo diagnostico medio di 6,4 mesi (range 2-12).

In 11 casi esistevano, nel periodo in esame, due accertamenti senologici eseguiti entro l'anno precedente la diagnosi istologica: il primo, con esito negativo o benigno e considerato nella precedente valutazione di sensibilità, ed uno successivo, immediatamente prima della diagnosi istologica: se la valutazione di sensibilità si fosse basata, come spesso avviene, su quest'ultimo esame e non, come è più corretto, sulla prima indagine senologica agli atti, i valori di sensibilità sarebbero stati 74,4% per l'esame clinico, 76,8% per la mammografia (un unico caso di duttografia positivo), 73,5% per l'ecografia, e 90,9% per la citologia (97,7% se si escludono dalla valutazione i prelievi inadeguati). Complessivamente, la neoplasia maligna sarebbe risultata essere stata correttamente sospettata almeno ad un esame in 149 su 155 casi, con una sensibilità complessiva del 96,1%.

La sensibilità della mammografia è risultata dipendere dalla densità delle mammelle ma non dalla data di esecuzione. Su 113 soggetti valutabili quanto a densità radiologica, la sensibilità è risultata del 75,5% nei 90 soggetti con seno radiologicamente denso (densità 50-100%) e 91,3% nei 23 soggetti con seno fibroadiposo (densità 0-50%) ( $\chi^2=1,85$ ,  $p<0,17$ ). Né per la mammografia né per l'ecografia si è evidenziata alcuna differenza in sensibilità in funzione della data di esecuzione, qualsiasi fossero i periodi confrontati. Dividendo il periodo in studio in quinquenni (1985-1989, 1990-1995, 1996-2000) la mammografia riporta una sensibilità rispettivamente del 76,8%, 73,7% e 77,2% ( $\chi^2=3,3$ ;  $p=0,98$ ) e l'ecografia (ultimi due quinquenni) rispettivamente del 65,6% e 71,1% ( $\chi^2=4,7$ ;  $p=0,82$ ).

In 100 casi la revisione ha consentito di definire il tipo di lesione identificata dalla mammografia che è risultata essere un'opacità in 58 casi (refertata come benigna in 7 casi), una opacità associata a microcalcificazioni in 6 casi e microcalcificazioni isolate in 36 casi (refertate come benigne in 1 caso).

Le dimensioni della neoplasia (categoria pT) hanno condizionato la sensibilità della clinica e della ecografia, ma non della citologia e della mammografia. La sensibilità per pT1 o pT2-4 sono state per la clinica 60,6 e 86,4% ( $\chi^2=10,2$ ;  $p=0,001$ ), per la mammografia 75,3 e 78,4% ( $\chi^2=2,6$ ;  $p=0,86$ ), per l'ecografia 61,9 e 92,0% ( $\chi^2=5,7$ ;  $p=0,01$ ), e per la citologia 78,7 e 81,1% ( $\chi^2=1,1$ ;  $p=0,99$ ).

Non sono state rilevate altre associazioni significative tra

and 80.6% for cytology (86.2% after exclusion of inadequate samples). Overall, cancer was suspected at least at one test in 138 of 155 cases, corresponding to a sensitivity of 89.0%. In 17 cases not suspected at any test, the histological diagnosis was obtained at immediate surgery recommended elsewhere (four cases) or at further examination (13 cases) with an average diagnostic delay of 6.4 months (range 2-12).

In 11 cases two breast assessments had been performed within 12 months before histological diagnosis: the first, reported as negative/benign and considered for the above reported sensitivity estimate, and the second, performed immediately before histological diagnosis. If sensitivity had been estimated on the basis of the latter assessment, rather than on the first assessment recorded in the 12 months period before histological diagnosis, which is more correct, sensitivity values for palpation, mammography, ultrasonography and cytology would become 74.4, 76.8, 73.5 and 90.9 % (97.7% if inadequate samples were excluded), respectively. According to these criteria, cancer would have been suspected in 149 of 155 cases (96.1%).

The sensitivity of mammography was associated to breast density but not to calendar period. Out of 113 subjects evaluable as to density, sensitivity was 75.5% in 90 subjects with dense breast (density 50-100%) and 91.3% in 23 subjects with fibro-fatty breast (density 0-50%) ( $\chi^2=1.85$ ,  $p<0.17$ ). No difference in sensitivity was observed for mammography or ultrasonography according to calendar period whatever period grouping was attempted. Considering five-year periods (1985-1989, 1990-1995, 1996-2000) the sensitivity is 76.8%, 73.7% and 77.2% ( $\chi^2=3.3$ ;  $p=0.98$ ) for mammography and (last two five-year periods) 65.6% and 71.1% ( $\chi^2=4.7$ ;  $p=0.82$ ) for ultrasonography.

The morphological tumor pattern was assessed at review in 100 cases: an opacity was evidenced in 58 cases (reported as benign in 7), an opacity with microcalcifications in 6 cases, and isolated microcalcifications in 36 cases (reported as benign in 1 case).

Tumor size (pT category) was associated to sensitivity for palpation and ultrasonography, but not for mammography or cytology. Sensitivity for pT1 or pT2-4 cases was 60.6 or 86.4% ( $\chi^2=10.2$ ;  $p=0.001$ ) for palpation, 75.3 or 78.4% ( $\chi^2=2.6$ ;  $p=0.86$ ) for mammography, 61.9 or 92.0% ( $\chi^2=5.7$ ;  $p=0.01$ ) for ultrasonography, and 86.7 or 88.1% ( $\chi^2=1.1$ ;  $p=0.99$ ) for cytology.

No other associations to sensitivity were observed according to studied variables for the different diagnostic tests.

The usefulness of combining different tests was estimated for cases undergoing a triple diagnostic approach (palpation, imaging, cytology) and results are reported in Tables II, III and IV. Among 112 cases undergoing palpation, mammography and cytology, these methods had a sensitivity of 78.5%, 75.8% and 91.9%, respectively, and an overall sensitivity of 98.2%. Cancer was suspected by one modality only in 1.7% of cases at palpation, 1.7% at mammography, and 7.1% at cytology. Among 65 cases undergoing palpation, ultrasonography and cytology, these methods had a sensitivity of 67.6%, 70.7% and 92.3%, respectively, and an overall sensitivity of 95.3%. Cancer was suspected by one modality only in 1.5% of cases at palpation, and 15.3% at cytology. Among 123 cases undergoing palpation, imaging (mam-

TABELLA II. — Contributo diagnostico (—: non sospetto, +: sospetto) delle diverse metodiche in 112 casi sottoposti a esame clinico, mammografia e citologia.

Esame clinico	Mammografia	Citologia	Casi
—	—	—	2
—	+	—	2
+	—	—	2
—	—	+	8
—	+	+	12
+	+	—	3
+	—	+	15
+	+	+	68

TABELLA III. — Contributo diagnostico (—: non sospetto, +: sospetto) delle diverse metodiche in 65 casi sottoposti a esame clinico, ecografia e citologia.

Esame clinico	Ecografia	Citologia	Casi
—	—	—	3
—	+	—	—
+	—	—	1
—	+	+	10
—	+	+	8
+	+	—	1
+	—	+	5
+	+	+	37

la sensibilità delle metodiche diagnostiche e le caratteristiche individuali o tumorali in esame.

L'utilità della combinazione delle diverse metodiche è stata stimata per i casi che dispongono della tripletta diagnostica (clinica, imaging, citologia) e i risultati sono riportati nelle Tabelle II, III e IV. Nei 112 casi esaminati con clinica, mammografia e citologia le tre metodiche hanno avuto sensibilità rispettivamente del 78,5%, 75,8% e 91,9% e una sensibilità complessiva del 98,2%. La neoplasia è stata sospettata da una sola delle tre metodiche rispettivamente nello 1,7% con l'esame clinico, nell'1,7% con la mammografia e nel 7,1% dei casi con la citologia. Nei 65 casi esaminati con clinica, ecografia e citologia le tre metodiche hanno avuto sensibilità rispettivamente del 67,6%, 70,7% e 92,3% e una sensibilità complessiva del 95,3%. La neoplasia è stata sospettata da una sola delle tre metodiche rispettivamente nel 1,5% con l'esame clinico e nel 15,3% dei casi con la citologia. Nei 123 casi esaminati con clinica, diagnostica per immagini (ecografia e/o mammografia) e citologia le tre metodiche hanno avuto sensibilità rispettivamente del

TABLE II.—Diagnostic contribution (—: not suspicious, +: suspicious) of different tests in 112 cases undergoing clinical examination (CE), mammography (RX) and cytology (CYT).

CE	RX	CYT	Cases
—	—	—	2
—	+	—	2
+	—	—	2
—	—	+	8
—	+	+	12
+	+	—	3
+	—	+	15
+	+	+	68

TABLE III.—Diagnostic contribution (—: not suspicious, +: suspicious) of different tests in 65 cases undergoing clinical examination (CE), ultrasonography (US) and cytology (CYT).

CE	US	CYT	Cases
—	—	—	3
—	+	—	—
+	—	—	1
—	+	+	10
—	+	+	8
+	+	—	1
+	—	+	5
+	+	+	37

mammography and/or ultrasonography) and cytology, these methods had a sensitivity of 76.4%, 78.0% and 90.2% , respectively, and an overall sensitivity of 96.7%. Cancer was suspected by one modality only in 2.4% of cases at palpation, 1.6% at mammography, and 7.3% at cytology. Proper comparison of mammography and ultrasonography was possible in 58 cases undergoing both tests: sensitivity was 79.3% for ultrasonography and 74.1% for mammography ( $\chi^2=0.1$ ,  $p=0.66$ ).

### Discussion

The present study is based on a relatively large series allowing several considerations on the sensitivity of different tests for breast cancer in women aged 35 years or less. The source of studied cases is a regional cancer registry, and the reference period to assess sensitivity was set at one year, as a longer period would exceed the average expected detection lead time, at least for palpation. Such a methodology allows a more accurate identification of false negatives: in fact if we

76,4%, 78,0% e 90,2% e una sensibilità complessiva del 96,7%. La neoplasia è stata sospettata da una sola delle tre metodiche rispettivamente nel 2,4% con l'esame clinico, nel 1,6% con l'imaging e nel 7,3% dei casi con la citologia. Il confronto tra mammografia e ecografia è stato possibile in 58 casi studiati con entrambe le metodiche: la sensibilità è stata 79,3% per l'ecografia e 74,1% per la mammografia ( $\chi^2=0,1$ ,  $p=0,66$ ).

## Discussione

Il presente studio si basa su un numero relativamente elevato di casi e ciò consente una serie di osservazioni in tema di sensibilità per il carcinoma mammario in età giovanile. La sorgente della casistica è un registro tumori regionale e il periodo di riferimento per la valutazione della sensibilità è stato di un anno perchè un intervallo maggiore rischia di eccedere il periodo massimo di anticipazione diagnostica, almeno della clinica. Questa metodica di valutazione della sensibilità consente una identificazione più accurata dei casi falsi negativi: se infatti ci si limita a valutare i soli casi noti, in quanto diagnosticati presso un centro senologico (pratica assai comune negli studi clinici), si tende a ignorare un certo numero di casi falsi negativi, accertati in altra sede, e quindi a sovrastimare la sensibilità delle varie metodiche [3, 9]. È comune l'evento di un carcinoma non sospettato come tale e rinviato, con diagnosi di benignità, al controllo nel tempo (3-6 mesi). Questi casi vanno considerati come errori, in quanto comportano un ritardo diagnostico e sono da valutare in termini di sensibilità come falsi negativi. Una dimostrazione chiara viene proprio dai risultati del presente studio: se la valutazione non si fosse basata sui casi identificati dal registro tumori ed entro un certo tempo dalla diagnosi istologica, ma solo sugli esami eseguiti nei casi diagnosticati almeno a una metodica, 11 casi risultati effettivamente falsi negativi entro l'anno precedente alla diagnosi non sarebbero stati valutati come tali e la sensibilità complessiva sarebbe risultata del 96,1% anziché del 89,0%.

È evidente come la clinica abbia sensibilità nettamente inferiore nelle giovani donne rispetto a quanto riscontrato per i carcinomi sintomatici nell'età più avanzata. È verosimile che questo dipenda in buona parte dall'atteggiamento del clinico che, tenendo conto del basso rischio di carcinoma in questa fascia di età, tende a interpretare come benigne alterazioni a bassa predittività (aumenti di consistenza aspecifici, noduli a margini netti), che definirebbe sospette nell'età più avanzata [1]. Infatti, nel 27,5% dei casi la clinica ha rilevato un'alterazione palpabile, peraltro interpretata come benigna. Se questi casi si sommano a quelli diagnosticati come sospetti, si arriva al 97,9%, che corrisponde alla sensibilità più comunemente riportata per l'esame clinico nelle neoplasie sintomatiche nelle donne più anziane.

Il confronto di sensibilità tra le diversi metodiche è inevitabilmente viziato dal fatto che l'esame clinico è generalmente stato eseguito per primo, mentre mammografia o ecografia sono stati eseguiti in seconda istanza: chi ha refertato gli esami strumentali in genere era consapevole della sede della lesione palpabile e del giudizio diagnostico posto alla palpazione e questo ha verosimilmente migliorato la sua capacità di percezione e la sua accuratezza; tale considera-

TABELLA IV. — Contributo diagnostico (—: non sospetto, +: sospetto) delle diverse metodiche in 123 casi sottoposti a esame clinico, imaging (ecografia e/o mammografia) e citologia.

Esame clinico	Imaging	Citologia	Casi
—	—	—	4
—	+	—	2
+	—	—	3
—	—	+	9
—	+	+	14
+	+	—	3
+	—	+	11
+	+	+	77

TABLE IV.—*Diagnostic contribution (—: not suspicious, +: suspicious) of different tests in 123 cases undergoing clinical examination (CE), imaging, and cytology (CT).*

CE	Imaging	CYT	Cases
—	—	—	4
—	+	—	2
+	—	—	3
—	—	+	9
—	+	+	14
+	+	—	3
+	—	+	11
+	+	+	77

*had based our evaluation only on cancer cases diagnosed in our breast centre (a common design in published studies), we would tend to ignore false negative cases diagnosed in other centres, and thus to overestimate sensitivity [3, 9]. The event of a cancer misdiagnosed as benign and referred to further early assessment (3-6 months) is common: these cases must be assumed as diagnostic errors, as they imply a diagnostic delay, and should be reported as false negatives when assessing sensitivity. The results of the present study demonstrate it quite clearly: had sensitivity not been assessed on the basis of the cancer registry and within a given time before histological diagnosis, but only on cases diagnosed at least by one method, 11 cancer cases reported as negative within one year before histological diagnosis would not have been considered and the overall sensitivity would be 96.1% instead of 89.0%.*

*It is evident that palpation in young women is less sensitive as compared to symptomatic cancers at older age. This is likely due also to a special attitude of the clinician, who takes into account the low expected age-specific cancer risk,*

zione non vale tanto per l'ecografia, che per definizione è un esame mirato di secondo livello, ma per la mammografia: un confronto con la mammografia di screening in donne di età superiore potrebbe risultare fuorviante. Ciò nonostante, la sensibilità della mammografia risulta decisamente più bassa di quanto abitualmente riportato in età menopausale [3, 7], a conferma di una effettiva limitata capacità diagnostica della mammografia in età giovanile. Tale limitazione non è legata ad una diversa tipologia del carcinoma giovanile, ma all'effetto «schermante» della densità ghiandolare, come dimostra chiaramente l'andamento della sensibilità osservata nei seni densi (75,5%) rispetto ai, pur meno frequenti, seni fibroadiposi (91,3%): in questi ultimi i valori di sensibilità sono sovrapponibili a quanto riportato per il carcinoma in menopausa. La densità ghiandolare non ha solo condizionato i numerosi falsi negativi ma ha anche reso meno accurata la definizione delle opacità neoplastiche, identificate ma non diagnosticate correttamente in 7 casi su 58. Tale limite non ha riguardato le microcalcificazioni, che in genere non vengono mascherate dalla densità ghiandolare.

Il periodo temporale (15 anni) durante il quale è stata raccolta la casistica in esame è lungo ed è possibile che in tale periodo siano intervenute variazioni di qualità, e possibilmente anche di sensibilità, delle metodiche diagnostiche: ciò è verosimile per l'ecografia e la mammografia, che a cavallo degli anni '80 e '90 hanno avuto in tutto il mondo un miglioramento tecnologico indiscutibile. Tale limite dello studio è d'altronde inevitabile ove si voglia raccogliere una casistica cospicua di patologia relativamente rara, osservata in un singolo centro. Peraltro la valutazione delle sensibilità di mammografia ed ecografia in funzione del tempo non mostra alcuna influenza significativa del periodo temporale, il che suggerisce che l'impatto del miglioramento tecnologico dell'imaging, certamente presente, si esprima in sottogruppi di pazienti (ad es. mammografia in postmenopausa, mammografia di screening, ecografia in lesioni non palpabili) diversi da quello studiato.

Lo studio ha registrato un uso molto limitato della core biopsy (un solo caso, risultato positivo), metodica oggi sempre più impiegata nella pratica corrente. Il fatto si spiega con il periodo in esame, precedente all'impiego della core biopsy su vasta scala nel nostro centro. Sul piano della sensibilità, peraltro, l'impiego della core biopsy non dovrebbe comportare miglioramenti notevoli: nella casistica in esame un sospetto diagnostico tempestivo è stato formulato nella maggioranza dei casi, e i casi falsi negativi per lo più sono falsi negativi al solo esame clinico, raramente alle indagini strumentali e decisamente pochi all'esame citologico. Trattandosi per lo più di lesioni palpabili, per le quali la citologia eseguita con buono standard ha accuratezza molto elevata, i vantaggi dell'uso esteso della core biopsy, verosimilmente, non sarebbero stati tanto un aumento di sensibilità e una anticipazione diagnostica, quanto una migliore specificità (definizione dei casi C3, abitualmente associati ad un valore predittivo positivo non ottimale [11] e una migliore caratterizzazione preoperatoria (carcinoma invasivo o intraduttale) [12].

L'uso meno frequente dell'ecografia (43,8% dei casi) rispetto alla mammografia (75,4% dei casi), non comune in donne giovani nelle quali il primo approccio di diagnostica strumentale è abitualmente quello ecografico, deriva essen-

*and tends to interpret lesions with a borderline pattern as benign (aspecific increase of consistence, nodules with sharp borders), whereas he would report them as suspicious in elderly patients. In fact 27.5% of cases in this series were reported as being palpable benign lesions: if these cases were added to those reported as suspicious, the overall sensitivity would be 97.9%, that is in the range of sensitivity currently reported for palpation for symptomatic cancer in elderly patients [1].*

*A comparison of sensitivity between different tests is biased as palpation was usually performed first, whereas mammography and ultrasonography came second: the operator reporting imaging techniques was usually aware of the site of the lesion and of the diagnostic report at palpation and this helped perception and improved accuracy. Such an effect is obvious for ultrasonography, which is conventionally a second level test, but not for mammography: a comparison with screening mammography in older women would thus be biased. Nonetheless, the sensitivity observed for mammography was definitely lower as compared to that reported in the menopausal age [3, 7], a finding which confirms the diagnostic limitations of mammography in young women. Such limitations are not due to a different type of breast cancer in young women, but to the "masking effect" of breast density, which is clearly shown by the sensitivity trend in dense (75.5%) or in fibro-fatty breasts (91.3%). In the latter group sensitivity values are in the range of that reported for menopausal cancer [2]. Breast density did not only hamper the perception of cancer, but also disturbed the analysis of some cancer opacities, which were perceived but reported as benign in 7 of 58 cases. Such a limitation did not affect calcifications which are not easily masked by parenchymal density.*

*The reference study period (15 years) for case accrual is rather long, and improvements in the quality and sensitivity of the tests might have occurred during that period: this is likely for mammography and ultrasonography, which underwent a major technological improvement worldwide between the 80s and the 90s. Such a possible bias of the study could not be avoided, as a large series of relatively rare cases, observed in a single center, had to be collected. Nevertheless, no calendar period effect on sensitivity was evident for either mammography or ultrasonography, a finding which suggests that the impact of improved technology on imaging, which did certainly occur, affected patient subgroups (e.g. mammography in postmenopausal women, screening mammography, ultrasonography of nonpalpable lesions) other than those studied in the present experience.*

*Core biopsy had a limited use in the present series (one case only, positive). Core biopsy is increasingly used in current practice, but core biopsy was used on a large scale at our centre mostly after the study period. Anyhow, core biopsy would have had a limited impact on sensitivity in the present series, as diagnostic suspicion was reported in most cases and false negative cases occurred mostly in cases examined with palpation alone, infrequently with imaging, and rarely with cytology. As lesions were mostly palpable, allowing for a high accuracy of good quality cytology, the advantages of the extended use of core biopsy would not be an earlier diagnosis but a better specificity (definition of C3 cases, associated with a suboptimal positive predictive value [11], and a bet-*

zialmente da tre ragioni: a) l'uso esteso dell'ecografia nel nostro centro è iniziato dopo il primo quinquennio considerato nello studio, b) l'organizzazione del lavoro al tempo prevedeva per donne giovani il primo approccio con solo esame clinico, in sala spesso non dotata di ecografo, con esecuzione delle eventuali indagini strumentali in altra sala; questo ha limitato l'esecuzione immediata dell'ecografia, altrimenti naturale; c) la presentazione, spesso sufficientemente sospetta per carcinoma alla sola clinica, ha fatto spesso propendere per la mammografia come prima indagine strumentale, soprattutto con il fine di una ricerca di neoplasie multicentriche o controlaterali, essendo stata la mammografia seguita da ecografia solo se negativa.

Come prevedibile, la sensibilità della clinica è fortemente correlata alle dimensioni della neoplasia. Questo è meno manifesto per la mammografia e non evidente per l'ecografia: il rilievo può essere spiegato con il fatto che si trattava di esami mirati su lesioni clinicamente note e comunque con connotazione dubbia e quindi l'operatore può essere stato influenzato verso una maggiore sensibilità anche per le lesioni con dimensioni più piccole.

La citologia si conferma indagine con elevata sensibilità. Anche quando si considerino i casi non valutabili alla stregua di negativi, la sensibilità risulta la più elevata tra le diverse tecniche diagnostiche, e conferma l'opportunità di impiegare ampiamente questa tecnica nella diagnostica differenziale del carcinoma mammario nell'età giovanile. Nei casi sottoposti alle diverse metodiche, la citologia è stata l'unico test positivo nel 7,3% dei casi, rispetto al 2,4% per l'esame clinico, 0% per l'ecografia e 1,7% per la mammografia.

## Conclusioni

In conclusione lo studio dimostra che:

a) la stima della sensibilità non riferita ai casi rilevati da un registro indipendente di patologia in un determinato periodo, ma ad una casistica clinica consecutiva, tende a ignorare casi falsi negativi accertati in precedenza e quindi a sottovalutare la sensibilità;

b) i notevoli limiti diagnostici dell'esame clinico sono nettamente migliorati con l'associazione con qualsiasi altra metodologia diagnostica, che è quindi sempre auspicabile di fronte ad un reperto palpabile, anche se considerato benigno;

c) il contributo della mammografia e dell'ecografia in aggiunta alla clinica è simile;

d) il contributo della citologia nell'impiego della tripla diagnostica è nettamente superiore a quello della sola diagnostica per immagini e l'indagine è quindi da impiegare con larghezza in presenza anche del minimo dubbio diagnostico clinico-strumentale.

Lo studio conferma che la diagnostica differenziale del carcinoma mammario nelle donne giovani presenta considerevoli difficoltà [13], sia per limiti intrinseci alle metodiche diagnostiche, sia per la tendenza degli operatori ad adottare una soglia di sospetto bassa in una popolazione nella quale la prevalenza attesa del carcinoma è effettivamente bassa. L'analisi dell'accuratezza diagnostica delle combinazioni dei vari esami suggerisce l'importanza fondamentale dell'approccio multimodale.

*ter preoperative characterization (invasive or intraductal carcinoma) [12].*

*The less frequent use of ultrasonography (43.8% of cases) as compared to mammography (75.4%) is uncommon in young women, for whom ultrasonography is usually performed as a first imaging technique. This may be explained as a) extensive use of ultrasonography at our centre started after the first five-year period considered in the study, b) clinical workflow at the time of the study imposed palpation as the first test in young women and ultrasonography was not always available in the clinic but had to be performed in another session, which limited the immediate performance of ultrasonography which would otherwise be obvious; b) the clinical presentation was often suspicious for carcinoma and mammography was performed as the first imaging technique, mainly to exclude multifocal and contralateral cancer, and was followed by ultrasonography only when negative.*

*Tumor size, as expected, is strongly associated to the sensitivity of palpation. The same finding is less evident for mammography and not evident for ultrasound: these findings may be explained as ultrasonography was mostly directed on palpable and suspicious lesions, which increase the operator's alertness towards a higher sensitivity even for smaller lesions.*

*Cytology was confirmed as a highly sensitive test. Even when inadequate cases are assumed as false negatives the sensitivity of cytology remains higher as compared to other techniques, a finding which confirms the advisability of an extensive use of cytology for the differential diagnosis of breast cancer in young women. Cytology was the only positive test in 7.3% of cases, as compared to 2.4% of palpation, 0% for ultrasonography, and 1.7% for mammography.*

## Conclusions

*In conclusion the study shows that:*

*a) the estimate of sensitivity based on a consecutive clinical series, rather than on an independent cancer registry over a given period, tends to ignore previously diagnosed false negatives, and thus to overestimate sensitivity*

*b) the major limits of palpation are strongly improved by the association with other tests, which is thus recommended in any case with a palpable, even benign, lesion*

*c) the diagnostic contribution of ultrasonography and mammography in addition to palpation is similar*

*d) the diagnostic contribution of cytology when using a triple diagnostic approach is definitely superior to palpation + imaging, a finding which suggests the opportunity of an extensive use of cytology in the presence of even the minimal suspicion of cancer*

*The study confirms that differential diagnosis of breast cancer in young women implies major difficulties [13], both for the intrinsic limitations of single tests and for the tendency of operators to adopt a high threshold for suspicion in subjects for whom a low prevalence of cancer is expected. The analysis of the diagnostic accuracy of different tests suggests the crucial role of a multimodal diagnostic approach.*

**Bibliografia/References**

- 1) Ciatto S, Rosselli Del Turco M, Catarzi S *et al*: Causes of breast cancer misdiagnosis at physical examination. *Neoplasma* 38: 523-531, 1991.
- 2) Winchester DP: Breast cancer in young women. *Surg Clin North Am* 76: 279-287, 1996.
- 3) Morrone D, Ambrogetti D, Bravetti P *et al*: L'errore nella mammografia: I - I falsi negativi. *Radiol Med* 82: 212-217, 1991.
- 4) Meyer JE, Kopans DB, Oot R: Breast cancer visualized by mammography in patients under 35. *Radiology* 147: 93-94, 1983.
- 5) Williams SM, Kaplan PA, Peterson JC *et al*: Mammography in women under age 30: is there clinical benefit? *Radiology* 161: 49-51, 1986.
- 6) Ciatto S, Bravetti P, Bonardi R, Rosselli Del Turco M: The role of mammography in women under 30. *Radiol Med* 80: 676-678, 1990.
- 7) Gillett D, Kennedy C, Carmalt H: Breast cancer in young women. *Aust N Z J Surg* 67: 761-764, 1997.
- 8) Ciatto S, Rosselli Del Turco M, Catarzi *et al*: Ruolo diagnostico dell'ecografia mammaria. *Radiol Med* 86: 221-224, 1994.
- 9) Harper PA, Kelly-Fry E, Noe SJ: Ultrasound breast imaging: the method of choice for examining the young patient. *Ultrasound Med Biol* 7: 231-237, 1981.
- 10) Ciatto S, Cariaggi P, Bulgaresi P *et al*: Fine needle aspiration cytology of the breast review of 9533 consecutive cases. *Breast* 2: 87-90, 1993.
- 11) Ciatto S, Cecchini S, Grazzini G *et al*: Positive predictive value of fine needle aspiration of breast lesions. *Acta Cytologica* 33: 804-898, 1989.
- 12) Parker SJH, Burbank F, Jackman RJ *et al*: Percutaneous large-core breast biopsy. A multiinstitutional study. *Radiology* 193: 359-373, 1994.
- 13) Kothari AS, Fentiman IS: Breast cancer in young women. *Int J Clin Pract* 56: 184-187, 2002.

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