

Dottorato di Ricerca in Tecnologie Avanzate in Chirurgia
Direttore Prof. Angelo Filippini

“Le lesioni mammarie a potenziale neoplastico incerto (B3)
diagnosticate su Core Needle Biopsy (CNB): inquadramento
clinico, out come e valutazione dell’opzione chirurgica”

Dottoranda
Dott.ssa Ilaria Simonelli

Relatore
Chiar.mo Prof. Vittorio Altomare
Correlatore
Chiar.mo Prof. Giulio Illuminati

A.A. 2010-2011

INTRODUZIONE

Negli ultimi dieci anni il trattamento chirurgico delle lesioni neoplastiche della mammella è passato da una visione dimensionale del tumore ad un concetto che si basa sulla biologia della singola neoplasia. Per tale motivo sono state messe a punto delle metodiche che consentono di caratterizzare le immagini radiologiche sospette, con una diagnosi citologica o istologica, precisa e attendibile, utile a prendere i provvedimenti del caso.

Le tecnologie più precise per la caratterizzazione delle lesioni mammarie sono rappresentate dai prelievi di tessuto mammario mediante Core Needle Biopsy (CNB) , con ago tranciante o Vacuum-Assisted. Le CNB sono ad oggi considerate la metodica di scelta per il cosiddetto “triple assessment”, costituito dalla combinazione dei risultati della valutazione clinica, radiologica e patologica.

Le Core Needle Biopsy rappresentano una accurata metodica diagnostica non operativa, che consente di evitare l'intervento chirurgico in caso di lesione benigna, di valutare l'opportunità di una terapia neoadiuvante in base ai fattori prognostici o di programmare in maniera più dettagliata il tipo di intervento chirurgico, le incisioni chirurgiche ed il tipo di approccio per la stadiazione dei linfonodi ascellari nella pazienti positive. Ultimo ma non per questo meno importante, permette di programmare con maggiore attendibilità i tempi di sala operatoria, con tempi il più possibile indipendenti da quelli della anatomia patologica ed istologici più attendibili di quelli ottenibili in estemporanea, con conseguente riduzione dei costi.

La scelta della singola metodica va valutata sia in base alle conoscenze scientifiche disponibili, sia sull'esperienza personale. Conviene tener presente che, dovendo scegliere, si opterà per la metodica meno invasiva e meno costosa per ottenere i dati necessari al prosieguo dell'iter diagnostico e terapeutico.

Il ricorso alla CNB è particolarmente indicato in caso di quadri mammografici e/o ecografici chiaramente positivi, per ottenere una diagnosi preoperatoria circostanziata ed informare meglio la paziente sul tipo di intervento chirurgico che verrà effettuato, evitando la verifica istologica intraoperatoria, metodica gravata da errori, costi e inutile stress anestesilogico per la paziente, ovvero proporre una chemioterapia sistemica preoperatoria con finalità neoadiuvanti o di prima linea metastatica.

Sono anche utili per la definizione istologica delle immagini radiologiche come le microcalcificazioni, oppure come esame di terzo livello dopo la citologia con ago sottile (FANC) con esito non esaustivo.

Il ricorso a prelievo con CNB deve ritenersi necessario se l'esito può modificare il successivo iter diagnostico o terapeutico. Nei casi in cui non siano necessari i fattori prognostici ed una specifica definizione istologica, è sempre da preferire l'utilizzo della citologia, e riservare le tecniche microistologiche a quei casi in cui non vi è una definita diagnosi (C1-C3), oppure non ci sia concordanza tra l'esito citologico ed il sospetto clinico radiologico.

La **citologia** su prelievo con ago sottile infatti ha, escludendo gli inadeguati C1 che in presenza di tumore maligno sono inferiori al 10%, una sensibilità per cellule maligne del 90-95%. La predittività di un referto positivo è superiore al 99%.

I costi sono assai modesti, circa 10 volte meno rispetto ai dispositivi Vacuum Assisted, 20 volte meno rispetto al prelievo con ABBI e 25 volte meno rispetto ai costi della biopsia a cielo aperto.

In presenza di referto positivo (C5) la verifica istologica pre o intraoperatoria può essere omessa. Al contrario con un referto sospetto C4 la biopsia pre o intraoperatoria di conferma è perentoria, a prescindere dall'evidenza clinica. In presenza di referto negativo, stante la falsa negatività, non è possibile negare l'opportunità di una biopsia indicata da altro test diagnostico.

Le complicanze sono irrilevanti (infezione, emorragia, pneumotorace) ed estremamente rare. L'inseminamento di cellule neoplastiche lungo il tragitto dell'ago è teorico, non descritto in letteratura per il carcinoma mammario. Il rischio di diffusione a distanza è teorico, non dimostrato da studi clinici controllati.

Le **CNB** sono esami diagnostici più impegnativi, che prevedono l'utilizzo di una anestesia locale ed una attenta anamnesi per patologie della coagulazione per l'utilizzo di aghi di grosso o medio calibro.

Il prelievo per via percutanea di frammenti di tessuto mammario consente di ottenere un esame istologico della lesione, la conoscenza su una sua eventuale invasività, e di alcuni parametri biologici a fronte di un basso numero di inadeguati. I risultati attesi sono influenzati dal tipo di lesione, dal calibro dell'ago e dal numero di frustoli prelevati; in ogni caso è sempre da tener presente, ai fini della corretta pianificazione chirurgica e terapeutica, che nel 10-30% dei casi con diagnosi microistologica di carcinoma in situ la successiva exeresi chirurgica rivela un carcinoma infiltrante.

La scelta da effettuare è se utilizzare un sistema **con ago tranciante** (Tru-Cut), con pistola automatica o semiautomatica, con aghi a ghigliottina di calibro compreso tra 14 e 20 G, con necessità di passaggi multipli attraverso la medesima microincisione cutanea, tanti quanti sono i frustoli necessari. Viene utilizzato su guida eco guidata, sia sulle lesioni palpabili che su quelle non palpabili, ma in assoluto per consentire di centrare la lesione e di scegliere quale porzione della lesione biopsiare.

In alternativa si può ricorrere, nei centri attrezzati, ad prelievo con sistema di aspirazione (Vacuum-Assisted). Tali strumenti permettono attraverso una cannula, con un calibro che varia da 7 a 11 Gauge, di procedere a molteplici prelievi di tessuto mammario senza dover introdurre più volte l'ago: un sistema di aspirazione consente di immagazzinare i frustoli in un contenitore o comunque di prelevarli all'esterno. Questo risulta più confortevole per la paziente e più rapido ed agevole per l'operatore, ma con costi molto superiori a quelli del Tru-Cut.

Anche in questo caso si possono eseguire CNB su guida ecografia, ma con l'utilizzo integrato di un tavolo di Fischer o della bobina dedicata possono essere eseguiti anche prelievi rispettivamente su guida sterotassica o RM.

In entrambi i tipi di biopsia la qualità di tessuto prelevato è valutabile immediatamente: questo minimizza il rischio di prelievi di tessuto insufficienti.

In ogni caso la scelta va concordata in ambulatori multidisciplinari.

L'utilizzo di un approccio sistematico basato su categorie che permettono di applicare dei protocolli definiti, porta ad un alto livello di accuratezza nella diagnosi finale delle lesioni mammarie.

Secondo il Non-operative Diagnosis Subgroup of the National Coordination Group for Breast Screening Pathology, che ha elaborato la classificazione più comunemente utilizzata, in particolare nelle casistiche europee, la maggioranza delle CB viene classificata come B2 (benigna) e B5 (maligna). ⁽¹⁾

L'accuratezza della diagnosi di benignità e malignità è supportata dall'utilizzo di due classi intermedie, B3 ad incerto potenziale neoplastico, e B4, sospetto per malignità.

La maggiore limitazione delle CNB emerge proprio quando l'esito istologico è borderline, classificato come B3.

Spesso la diagnosi di B3 emerge in pazienti con una citologia già dubbia o inadeguata (C3 o C1), oppure in presenza di citologia benigna o sospetta (C2 o C4). In tali casi non è quindi in grado di dirimere il dubbio se la lesione vada escissa o meno e, soprattutto, di stabilirne il potenziale neoplastico.

L'esito B3 comporta quindi la decisione se procedere o meno con un intervento chirurgico per la migliore definizione istologica, ed il dibattito è aperto su quali sottotipi istologici, ovvero quali tipi di lesioni o di categorie di pazienti, sottoporre a biopsia escissionale e quali a follow up.

E' opinione condivisa da molti autori che al riscontro microistologico di lesioni B3, che rappresentano una piccola percentuale delle CB (4-19%), debba far seguito l'approfondimento chirurgico per ottenere la più affidabile conferma istologica sul tessuto mammario circostante. Questo atteggiamento prudente può portare ad un aumento di biopsie escissionali inutili, e rappresenterebbe un overtreatment ancor più perché dovuto spesso a rilievi radiologici evidenziati in corso di screening mammografico.

Il PPV dei B3 si attesta intorno al 5-35% a seconda delle diverse casistiche. ⁽²⁻⁸⁾

La categoria B3 comprende però un gruppo eterogeneo di lesioni che includono le neoplasie intreputeliali duttali e globulari (DIN e LIN), le cicatrici radiali e le lesioni sclerosanti, le lesioni papillari e quelle fibroepiteliali, come i tumori filloidi e i tumori a cellule granulari. Il varia notevolmente a seconda del sottogruppo istologico considerato e, secondo la gran parte degli AA, dalla presenza o meno di atipie. ^(2, 8)

E' stata operata una valutazione retrospettiva dei pazienti sottoposti a core biopsy presso l'Unità Funzionale di Senologia del Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma con esito istologico B3 e successivamente sottoposti a biopsia escissionale. Abbiamo calcolato il Valore Predittivo Positivo (PPV) per malignità (in situ ed invasiva) totale e suddiviso in sotto-gruppi istologici, confrontando i dati ottenuti con le esperienze descritte in letteratura.

Scopo di questa tesi è di identificare i parametri che consentano di distinguere, nell'ambito del variegato gruppo di lesioni B3 diagnosticate tramite Core Needle Biopsy (CNB e VACB), le lesioni che per il loro ridotto rischio di malignità possano essere indirizzate al follow up piuttosto che all'intervento così da contenere il numero di procedure chirurgiche non necessarie.

MATERIALI E METODI

Dal 1/5/2003 al 30/4/2011 sono state eseguite presso l'Unità Funzionale di Senologia del Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma, 808 Core Needle Biopsy.

Abbiamo identificato come eleggibili 112 pazienti con 116 lesioni classificate come B3 hanno dato esito B3 (14,4%), ovvero di incerto potenziale neoplastico.

Centoundici pazienti erano donne, un solo uomo, con età media di 53 anni con un range che va da 29 a 76 anni.

Le caratteristiche cliniche erano rappresentate da 15 lesioni palpabili (12,9%), altre 90 lesioni erano state rilevate nel corso di esami mammografici o ecografici di controllo, eseguiti nell'ambito della diagnosi precoce delle neoplasie mammarie, e nei restanti 11 casi il rilievo radiologico è emerso in 7 pazienti nel corso degli esami di follow up per progressa neoplasia mammaria (in 3 casi omolaterale ed in 4 controlaterale) ed in 4 pazienti concomitanza con una neoplasia mammaria contestuale, in due casi omolaterale ed in due bilaterale.

Delle 116 lesioni, 36 erano immagini esclusivamente mammografiche, 34 cluster di micro calcificazioni, un addensamento ed una radial scar, tutte sottoposte a Vacuum-Assisted Core Biopsy (VACB) su guida stereotassica, tutte dallo stesso chirurgo senologo, con il supporto del Radiologo dedicato, mediante posizionamento della paziente su tavolo di Fischer.

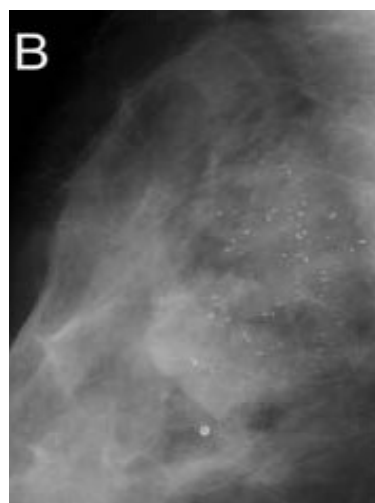
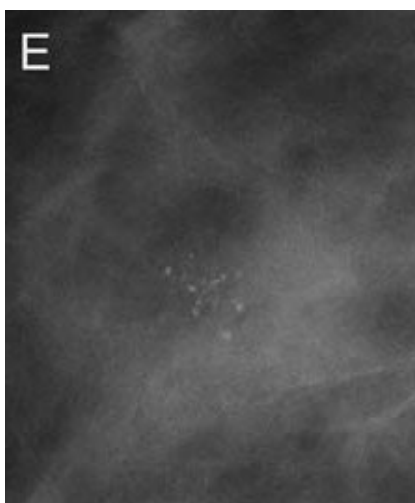


Fig. Cluster di microcalcificazioni

In tutti i 34 casi in cui il bersaglio della biopsia erano le microcalcificazioni è stato eseguito un controllo radiografico dei frustoli, che hanno sempre mostrato la presenza delle micro calcificazioni.

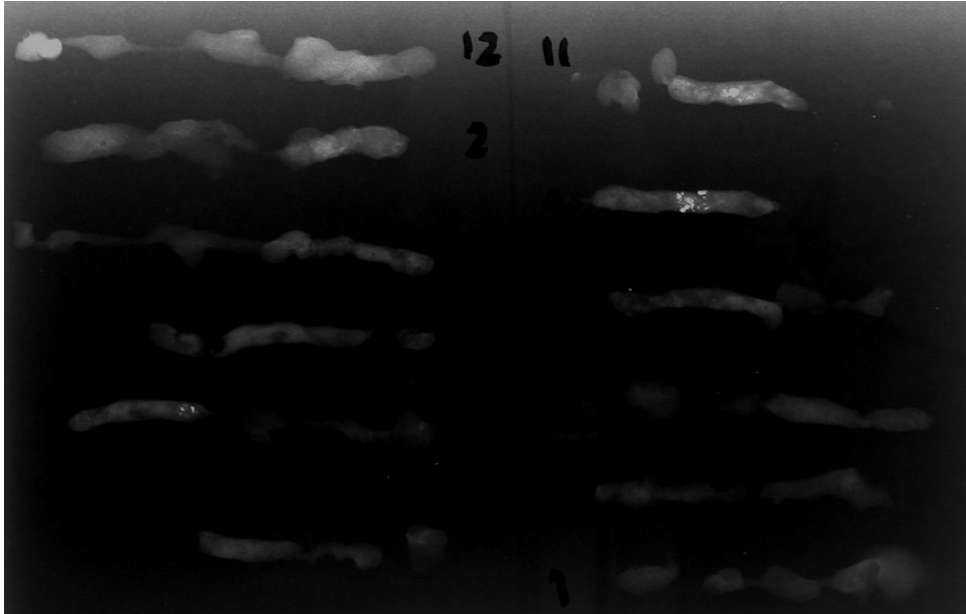


Fig.2 Mammografia dei frustoli asportati con VACB

Quando sono state asportate pressoché tutte le micro calcificazioni è stata posizionata una clip in titanio come repere.

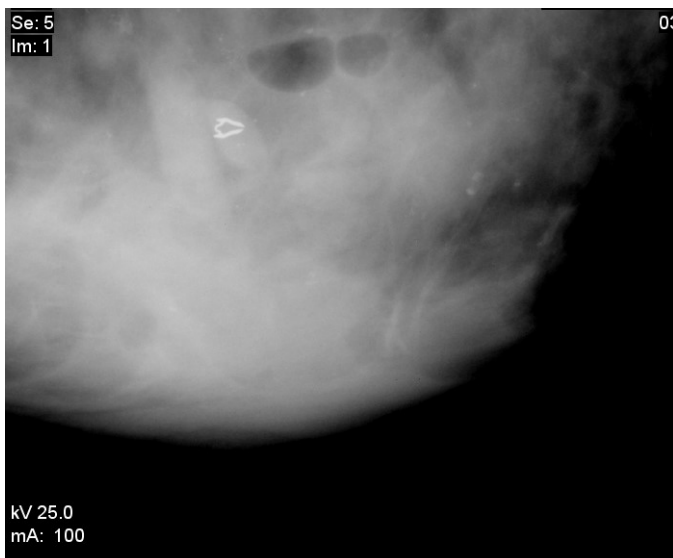


Fig.3 Clip in titanio

Le altre 80 lesioni erano immagini ecografiche, noduli o distorsioni dell'ecostruttura, che sono state sottoposte in 67 casi a Vacuum-Assisted Core Biopsy (VACB) ed in 13 casi a Tru-cut, da due chirurghi senologi e da un radiologo dedicato.

Le VACB sono state eseguite in 102 casi con ago da 11G ed apparecchiatura Mammotome™ ed in uno con ago da 10G ed apparecchiatura En-Core™.



Fig. Mammotome™

I 13 tru-cut sono stati eseguiti con ago automatico da 14G e dispositivi Precisa™ (HS)



Fig. Precisa™ (HS)



Fig. En Core™(BARD)

Tutte le procedure sono state eseguite previo anestesia locale, Lidocaina al 2%.

Le immagini mammografiche avevano un BIRADS da R3 a R5.

Le immagini ecografiche avevano una dimensione compresa tra 5 mm e 5 cm ed erano rappresentati da 60 noduli, due gettoni solidi endoduttali, 2 addensamenti e 16 distorsioni dell'ecostruttura.

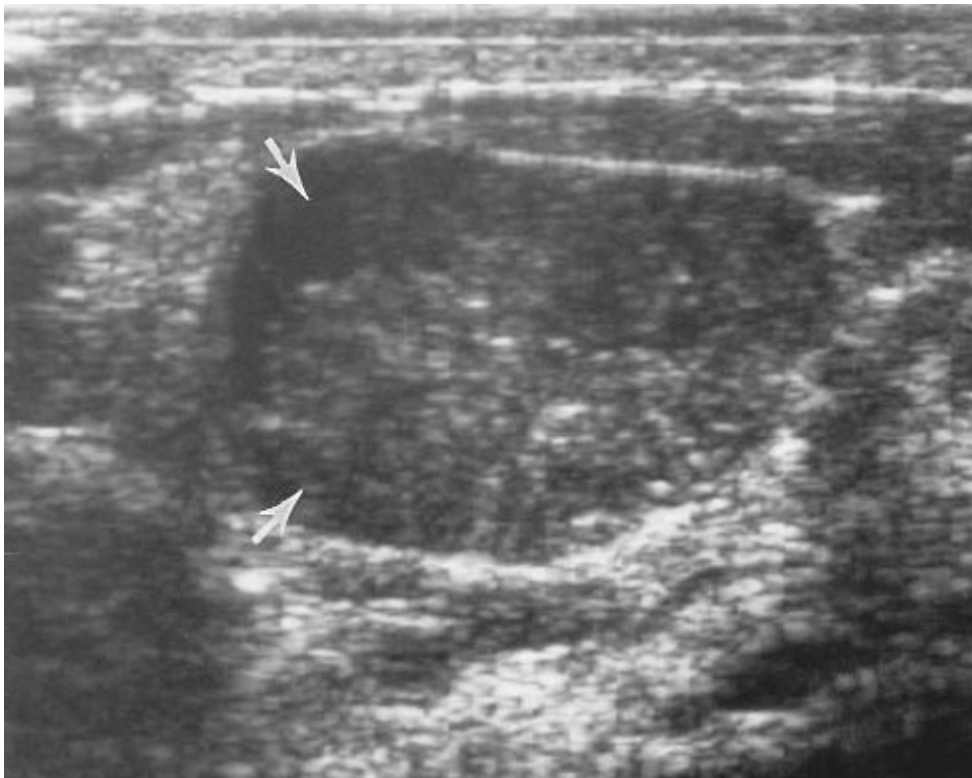


Fig. Nodulo mammario (Tumore filloide)

IMMAGINE CB	Microcalcificazioni	Addensamenti/ Radial scar	Gettoni solidi	Noduli	Distorsioni/ Attenuazioni
Filloide				7	
Radial scar Les.sclerosante		1 (MX)		4	3
Les. papillare			2	4	
Altro	3			9	1
LIN1	6			14	2
LIN2	5	1 (MX)		3	2
LIN3	2			1	
DIN1a	15	2 (ECO)		13	4
DIN1b	3			5	4

TAB Aspetto radiologico

Quarantacinque/60 noduli erano già stati sottoposti a FNAC, con esito inadeguato (C1) in 10 casi, incerto (C3) in 28 casi, sospetto in 4 casi (C4) e benigno (C2) in 3 casi.

Nei due gettoni solidi era stata eseguita una FNAC, in entrambi i casi con esito C3. Dei 4 addensamenti in un solo caso era stata eseguita una citologia con esito benigno. Nelle 14 distorsioni dell'ecostruttura erano stati eseguiti 5 FNAC, di cui un C1, due C2, un C3 ed un C4.

I casi in cui, nonostante l'esito citologico di benignità, è stata eseguita una core biopsy è stato per l'incongruenza con il sospetto clinico-radiologico (U4).

Sono stati esaminati una media di 10 frustoli (range 3-22), da due patologi, uno dei quali, dedicato esclusivamente alla senologia, ne ha refertato più del 90%.

La diagnosi istologica è stata classificata secondo le linee guida britanniche ed europee.⁽¹⁾ Le categorie sono: B1=tessuto normale o insoddisfacente; B2=benigno; B3=lesione da incerto potenziale neoplastico; B4=sospetto per malignità; B5=maligno (in situ o infiltrante).

La categoria B3 include le Neoplasie Intraepiteliali Lobulari (LIN1-2-3) e Duttali (DIN1a e b), lesioni papillari, cicatrici radiali e lesioni sclerosanti complesse, tumori filloidi e altre lesioni la cui evolutività non è nota.

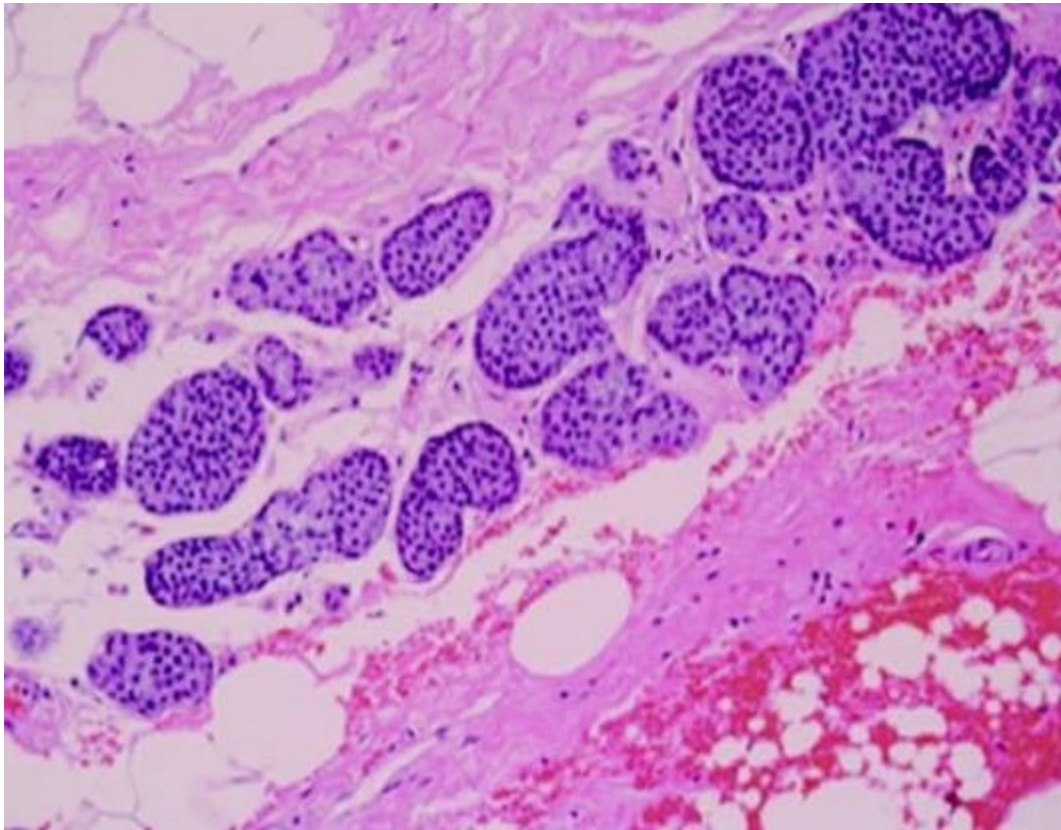


Fig. LIN2

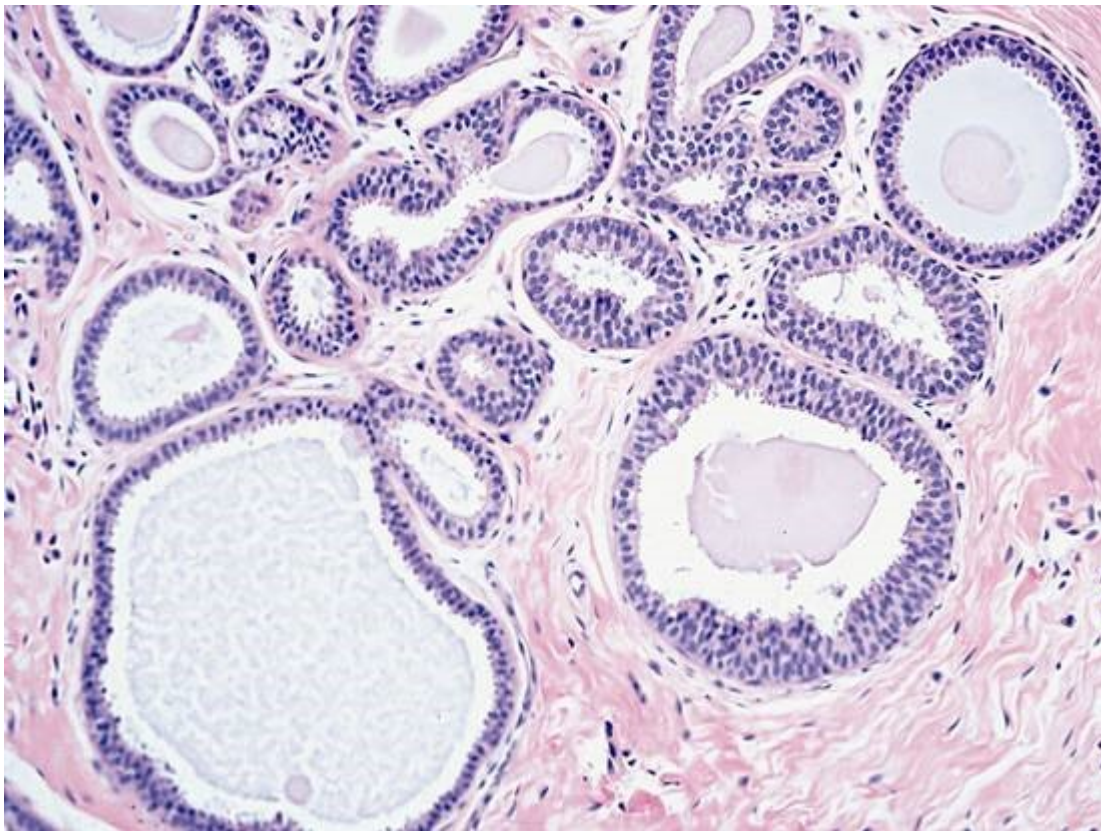


Fig. Lesione a cellule colonnari (DIN1a)

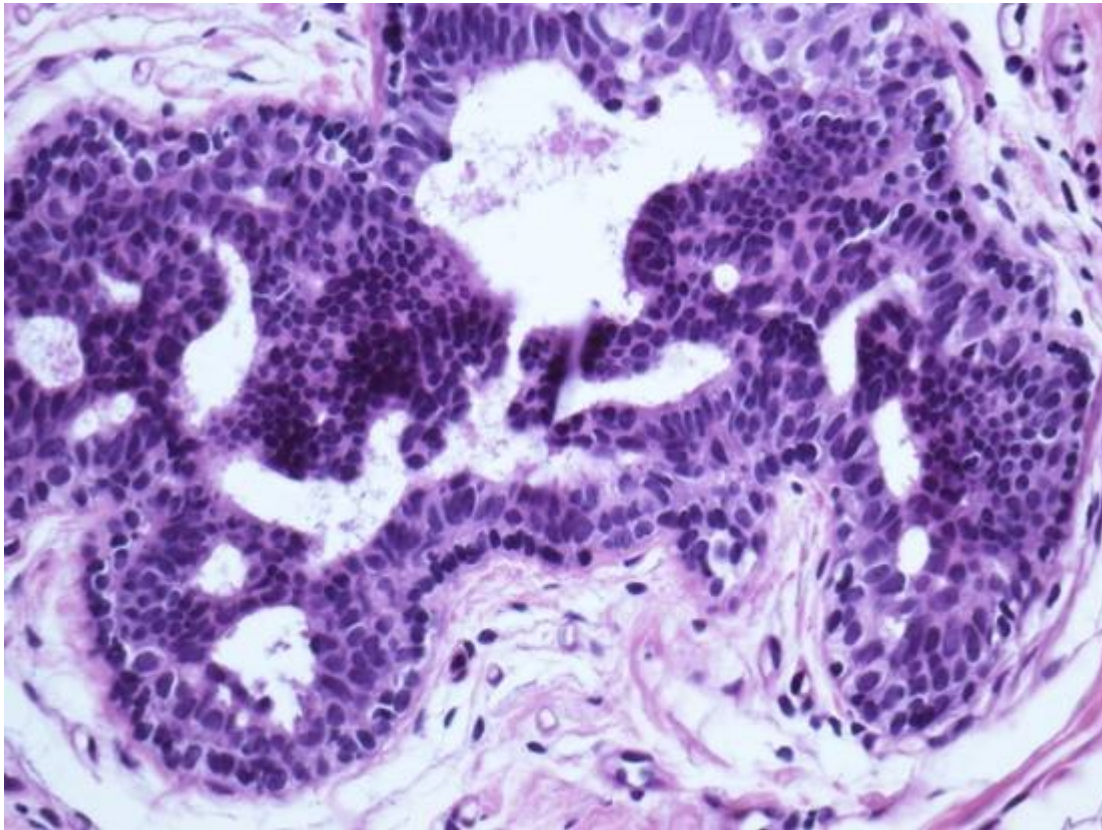


Fig. Din1b

Novantacinque/116 lesioni sono state sottoposte a biopsia escissionale, tutte presso la nostra unità di Senologia.

Di queste 95 lesioni 25 erano immagini mammografiche (26%) e sono state asportate previo posizionamento di filo di repere su guida stereotassica, in anestesia generale.

E' stato eseguita in 23 casi, quelli in cui la lesione era rappresentata da micro calcificazioni, una mammografia del pezzo operatorio durante l'intervento, per la verifica della presenza delle micro calcificazioni. Quando queste non erano complete è stato effettuato un allargamento dei margini di resezione.

Le altre 70 lesioni erano immagini ecografiche. In caso di lesioni non palpabili è stato posizionato un filo di repere su guida ecografica, direttamente al tavolo operatorio, prima dell'inizio dell'intervento. Sessantadue interventi sono stati eseguiti in Day Surgery o in One Day Surgery, in anestesia locale (Lidocaina 2%), eventualmente con una lieve sedazione (Diprivan). In 4 pazienti è stato eseguito l'intervento in anestesia generale per la presenza di lesioni bilaterali.

Ventuno lesioni sono state avviate a follow up, in 10 casi la lesione era costituita da un cluster di microcalcificazioni, in 10 da un nodulo ed in uno da una distorsione dell'ecostruttura.

Il follow up, sia delle pazienti sottoposte a biopsia escissionale che da quelle tenute in osservazione, va da 96 a 6 mesi, con una media di 29 mesi.

Le immagini sotto osservazione sono considerate stabili al follow up se immutate clinicamente e radiologicamente.

Di ciascun sottogruppo istologico abbiamo valutato l'outcome.

RISULTATI

Su 808 Core Needle Biopsy eseguite presso il Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma nell'Unità di Senologia dal 1/5/2003 al 30/4/2011, 116 (14,4%) hanno avuto un esito microistologico classificato secondo le linee guida britanniche ed europee ⁽¹⁾ B3, ovvero di incerto potenziale neoplastico.

Le caratteristiche cliniche erano rappresentate da 15 lesioni palpabili (12,9%), altre 90 lesioni erano state rilevate nel corso di esami mammografici o ecografici di controllo, eseguiti nell'ambito della diagnosi precoce delle neoplasie mammarie, e nei restanti 11 casi il rilievo radiologico è emerso in 7 pazienti nel corso degli esami di follow up per pregressa neoplasia mammaria (in 3 casi omolaterale ed in 4 controlaterale) ed in 4 pazienti concomitanza con una neoplasia mammaria contestuale, in due casi omolaterale ed in due bilaterale.

Il 31% delle lesioni erano rappresentate da immagini esclusivamente mammografiche: cluster di micro calcificazioni (34), un addensamento e una cicatrice radiale, sottoposte a Vacuum-Assisted Core Biopsy (VACB) su guida stereotassica su tavolo di Fisher. Il controllo radiografico dei frustoli ha mostrato in tutti i casi la presenza delle microcalcificazioni.

Ottanta (69%) delle lesioni erano costituite da immagini ecografiche, sottoposte in 67 casi (84%) a Vacuum-Assisted Core Biopsy (VACB) ed in 13 casi (16%) a Tru-cut.

I frustoli ottenuti sono stati in media 8, con un range che va da 3 a 22 frustoli.

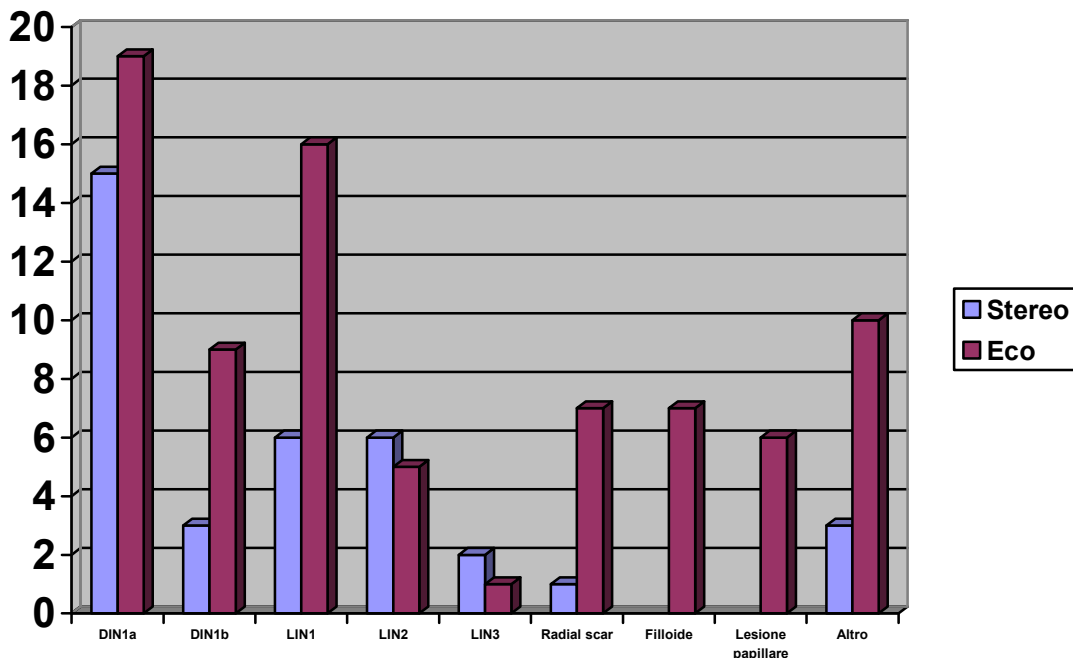
Le immagini ecografiche avevano una dimensione compresa tra 5 mm e 5 cm ed erano rappresentate da 60 noduli, due gettoni solidi endoduttali, 4 addensamenti e 14 distorsioni dell'ecostruttura.

Quarantacinque/60 noduli erano già stati sottoposti a FNAC (75%), con esito inadeguato (C1) in 10 casi, incerto (C3) in 28 casi, sospetto in 4 casi (C4) e benigno (C2) in 3 casi.

Nei due gettoni solidi era stata eseguita una FNAC, in entrambi i casi con esito C3. Dei 4 addensamenti in un solo caso era stata eseguita una citologia con esito benigno. Nelle 14 distorsioni dell'ecostruttura erano stati eseguiti 5 FNAC, di cui un C1, due C2, un C3 ed un C4.

I casi in cui, nonostante l'esito citologico di benignità, è stata eseguita una core biopsy è stato per l'incongruenza con il sospetto clinico-radiologico (U4).

La diagnosi istologica, classificata secondo le linee guida britanniche ed europee ⁽¹⁾, è stata la seguente:



Istogramma: Sottogruppi B3

In 95/116 lesioni è stato ritenuto opportuno procedere con una biopsia escissionale (BE). Tali interventi sono stati eseguiti in un arco di tempo che andava da 3 a 12 settimane dopo la core biopsy.

Di queste 95 lesioni, 31 sono risultate benigne alla biopsia escissionale (fibroadenoma, MFC) (32,6%), 47 hanno confermato la diagnosi del B3 (49,5%) e in 17 casi è stata rilevata una neoplasia maligna, in situ (lobulare o duttale) in 14 casi e infiltrante in 3 (17,8%).

Nelle 4 pazienti nelle quali la core biopsy era stata programmata per caratterizzare lesioni concomitanti a neoplasie omo o contro laterali, sono stati eseguiti:

- una mastectomia e linfadenectomia ascellare bilaterale in una paziente con una diagnosi B5 controlaterale in cui il B3 (DIN1a) all'esame istologico estemporaneo è risultato essere un carcinoma lobulare infiltrante con DIN2 e LIN3.
- una biopsia escissionale dei QQSS per un B3 (DIN1a) risultato all'esame istologico definitivo una adenosi tubulare e quadrantectomia infero-esterna sinistra contestuale con biopsia del linfonodo sentinella per un nodulo C5 nel QIE.

- una mastectomia con linfadenectomia ascellare bilaterale per neoplasia infiltrante (B5), in cui il B3 (DIN1b) è stato confermato.

- una mastectomia sinistra con linfadenectomia ascellare per neoplasia (B5) nella stessa mammella in cui il B3 (DIN1a) è stata confermata.

Nelle pazienti risultate positive all'esame istologico definitivo sono stati eseguiti ulteriori interventi:

- Due pazienti con diagnosi di carcinoma duttale infiltrante una e lobulare infiltrante con LIN3 l'altra sono state successivamente sottoposte a quadrantectomia e a biopsia del linfonodo sentinella. L'esame istologico non ha evidenziato residui neoplastici ed il LNS è risultato negativo in entrambe. Sono state sottoposte a RT esterna.

-Una paziente in cui alla biopsia escissionale si è rilevato un carcinoma lobulare in situ associato a LIN2, che ha rifiutato il successivo intervento di quadrantectomia, è stata sottoposta a mastectomia e biopsia del linfonodo sentinella 3 anni dopo in un altro nosocomio per una neoplasia infiltrante.

-Tre pazienti con carcinomi intraduttali (DIN2 - DIN3) alla biopsia escissionale sono state sottoposte a quadrantectomia. L'esame istologico non ha evidenziato residui neoplastici in nessuno di questi casi. Tutte e tre sono state successivamente sottoposte a RT.

Dieci pazienti con diagnosi di neoplasie duttali (5) e lobulari (5) in situ non sono state sottoposte a nuovo intervento, per la presenza di microfocolai all'interno di lesioni completamente escisse. Tre/5 pazienti con neoplasia duttale in situ sono state però sottoposte a RT esterna.

BE CB	Benigno	Filloide	Radial scar Lesione sclerosante	Lesione papillare	Altro	LIN1	LIN2	LIN3	DIN1a	DIN1b	Ca in situ	Ca infiltrante
Filloide	2	5										
Radial scar Les.sclerosante	1		2						2	2	2	
Les. papillare				5							1	
Altro	3				2					1		1
LIN1	6					7	2			1	3	
LIN2	1						4				5	1
LIN3	1										2	
DIN1a	16		1				1		4	2		1
DIN1b	2								2	3	1	

Tab Esiti esame istologico

Ductal Intraepithelial Neoplasia:

Di 34 **DIN1a**, 14 si presentavano come microcalcificazioni, 14 come noduli ipoecogeni, 2 addensamenti e 4 distorsioni ecografiche.

Nove sono state avviate a solo follow up, per basso sospetto della lesione in 4 casi ed in 5 per la presenza di un solo micro focolaio nei frustoli della CNB, mentre le altre 25 sono state sottoposte a BE.

Di quelle in follow up una è stata persa subito, mentre le altre 8 hanno lesioni stabili ma con un follow up piuttosto breve che va da 6 a 23 mesi (media 14 mesi).

Una sola è risultata essere positiva per carcinoma infiltrante misto, duttale e lobulare. Quattro sono state confermate come DIN1a, mentre due sono risultate DIN1b alla BE. Altre due sono risultate una radial scar ed una LIN2. Gli altri 16 casi, infine, alla BE sono stati classificati come benigni (mastopatia fibrosocistica o fibroadenoma).

Le 11 **DIN1b** erano rappresentate da 4 noduli, 5 cluster di microcalcificazioni e 2 distorsioni dell'ecostruttura. Tre sono state avviate al follow up perché alla CNB erano rappresentate da un solo micro focolaio. Otto sono state operate: in un caso alla biopsia escissionale è stato rilevato un carcinoma intraduttale micro papillare (C4 alla FNAC), in 3 casi è stata confermata la DIN1b in un caso all'interno di un fibroadenoma, in 2 casi è stata rilevata una DIN1a, in 2 casi è invece risultata una iperplasia duttale tipica.

Lobular Intraepithelial Neoplasia

Delle 22 LIN1 14 si presentavano come noduli ecografici, due come distorsioni ecografiche e 6 come cluster di micro calcificazioni.

Tre sono state avviate a follow up per la presenza di un unico micro focolaio nei frustoli della CNB. Le altre 19 sono state sottoposte a BE: in tre casi è stato rilevato all'esame istologico un carcinoma in situ, uno lobulare e due duttali, di cui uno basso grado (DIN1c) ed uno medio-alto grado (DIN2-3). Sette lesioni sono state confermate essere LIN1; 6 si sono dimostrate benigne alla BE; due hanno mostrato focolai di LIN2 ed in un caso di DIN1b.

Le 11 LIN2 erano rappresentate da 6 cluster di micro calcificazioni, 2 noduli, due addensamenti ed una distorsione dell'ecostruttura.

Sono state tutte sottoposte a biopsia escissionale, che ha rilevato un caso di carcinoma lobulare infiltrante associato a LIN1-2, 4 carcinomi lobulari in situ, un carcinoma intraduttale DIN2, in 4 è stata confermata la LIN2, in due l'esito definitivo è stato di benignità.

Tutte le tre LIN3, rappresentate da un nodulo, un nodulo contenente micro calcificazioni ed un cluster di micro calcificazioni, sono state sottoposte a biopsia chirurgica. L'esito istologico è stato rispettivamente di carcinoma intraduttale di basso grado (DIN1c), di carcinoma lobulare in situ e di benignità. In quest'ultimo caso la paziente ha sviluppato una neoplasia lobulare contro laterale dopo 4 anni.

Tumori filloidi:

I B3 riferibili a tumori filloidi sono stati 7, in donne di età compresa tra 28 e 52 anni (media 42 anni). Tutte le lesioni erano ecograficamente rilevabili come noduli ipoecogeni di dimensioni comprese tra 1,5 e 5 cm.

Tre sono risultati alla CNB associati ad atipie (1 DIN1a e 2 DIN1b). Nessuno di questi è risultato positivo per malignità all'esame istologico della biopsia escissionale, che è stata effettuata in tutti i casi. In due casi è stata confermata la diagnosi di tumore filloide, in entrambi i casi di basso grado; nei due casi in cui il tumore filloide era associato a DIN1b, in un caso è stato confermato e nell'altro alla BE è stato rilevato il solo tumore filloide; in due casi il filloide alla CNB è risultato essere un fibroadenoma; ed in fine il caso di filloide associato a DIN1a è risultato un filloide semplice alla BE.

Lesioni sclerosanti e radial scar:

Delle 8 lesioni sclerosanti/cicatrici radiali, evidenziate in donne con età media di 53 anni (range 41-76 anni) solo una è stata visualizzabile solamente con l'esame mammografico ed è stata pertanto sottoposta a VACB su guida stereotassica, le altre 7 erano rilevabili anche ecograficamente.

Tutte sono state sottoposte a BE. In due casi l'esame istologico della biopsia escissionale ha confermato la diagnosi della CNB di cicatrice radiale; in un caso la lesione sclerosante è risultata essere una mastopatia fibrosa con adenoma tubulare, in due casi di lesione sclerosante e cicatrice radiale si sono riscontrati focolai di DIN1a alla BE, in un caso di cicatrice radiale con DIN1b alla BE sono stati rilevati solo focolai di DIN1a e b, in un caso di cicatrice radiale con DIN1a sono emersi focolai di DIN1b, mentre in altri due casi di cicatrici radiali associati a DIN1a alla BE si sono rilevati focolai di DIN2. Quindi dei 5 casi senza menzione di atipie nessuno è risultato associato a neoplasia (0/5), mentre dei 4 con DIN1a/b, due sono risultati essere positivi per neoplasia in situ (2/4).

Lesioni papillari:

Le lesioni papillari riscontrate sono state sei, in donne di età compresa tra 47 e 72 anni (media 59 anni). Tutte le lesioni sono state evidenziate all'ecografia, tre come noduli ipoecogeni e tre come gettoni solidi all'interno di dotti ectasici, e tutte sono state asportate chirurgicamente.

Dei quattro casi di lesione papillare senza menzione di atipia la diagnosi di papilloma intraduttale è stata confermata senza atipie in due casi, in altri due sono risultati papillomi atipici; un caso di papillomi multipli alla CNB è risultato positivo per carcinoma intraduttale di tipo papillare; un caso di papilloma atipico alla CNB è stato confermato come papilloma associato a DIN1b (1/6).

Un caso di papilloma intraduttale risultato atipico alla BE ha sviluppato un tumore contro laterale metacrono operato 2 anni dopo.

Altro

Delle 13 lesioni due erano tumori stromali a cellule fusate con predominante differenziazione miofibroblastica (tumore di Abrikosoff o mioblastoma), evidenziati come noduli solidi all'ecografia in donne con età di 41 e 31 anni, e sono stati entrambi confermati alla biopsia escissionale.

Delle altre 11 lesioni NOS, tre, due cluster di micro calcificazioni ed un nodulo, erano rappresentate da alterazioni nucleari riferibili alla pregressa RT e pertanto sono state avviate a follow up; tre noduli con basso sospetto radiologico (U2-3) sono stati seguiti in follow up.

Cinque, al contrario, sono state sottoposte a biopsia escissionale, due noduli sono risultati essere delle mastopatie di tipo diabetico, tre lesioni con atipie cito-nucleari si sono rivelati un carcinoma infiltrante duttale, una DIN1b ed una lesione benigna.

Per quel che riguarda la concordanza istologica fra Tru-cut e Vacuum-Assisted Core Biopsy, eseguite nel primo caso con ago da 14 G e nel secondo con ago da 11 G, e con un minor numero di frustoli nel primo gruppo (da 4 a 8) che nel secondo (da 10 a 21), non si sono verificate significative differenze. Un solo nodulo biopsato con tru-cut (R4-U5-C3), il cui esito microistologico era di atipie nucleari NOS, all'istologia del pezzo operatorio è risultato essere un carcinoma duttale infiltrante. Degli altri 12, dieci confermavano la diagnosi ottenuta al microistologico e 2 sono risultati benigni all'esame definitivo.

Citologia

Quarantacinque/60 noduli erano già stati sottoposti a FNAC (75%), con esito inadeguato (C1) in 10 casi, incerto (C3) in 28 casi, sospetto in 4 casi (C4) e benigno (C2) in 3 casi.

Di tutte queste 53 lesioni sottoposte a FNAC in prima battuta, tutte risultate B3 alla CB, 2 sono risultate carcinomi infiltranti, un C1 ed un C3 (entrambi R4-U5) e 5 sono risultate carcinomi in situ, due C1, un C2 e due C4 (tutti U4).

Il VVP dei B3 della nostra casistica, calcolato esclusivamente sui 95 casi sottoposti a biopsia escissionale, è stato del 17,9%, con IC 95% (10,8-27,1).

Il VPP per le core stereo è del 22,2%, mentre per le eco è dell'11,3%.

		VPP
Filloide	0/7	0
Radial scar Les.sclerosante	2/9	22,2%
Les. papillare	1/6	16,7%
Altro	1/7	14,3%
LIN1	3/19	15,8%
LIN2	6/11	54,5%
LIN3	2/3	66,7%
DIN1a	1/25	4%
DIN1b	1/8	12,5%
Totale	17/95	17,9%

Tab. VPP totale e per sottogruppi istologici

Atipie

Delle 116 lesioni risultate B3, in 98 è stata rilevata atipia. Le 18 lesioni senza menzione di atipia erano tutte immagini ecografiche e sono tutte state sottoposte a biopsia escissionale. Di queste solo una, un papilloma multiplo, è risultato essere un carcinoma papillare all'esame istologico (PPV 5,6%). Le altre erano rappresentate da 4 filloidi (di cui due confermati e due fibroadenomi), 5 radial scar o lesioni sclerosanti (2 confermati, 1 adenoma e 2 lesioni sclerosanti con DIN1a), 5 lesioni papillari (di cui 2 papillomi benigni, 2 atipici e 1 ca papillare in situ), 2 miofibroblastomi (entrambi confermati) e due lesioni fibrose risultate mastopatia diabetica.

Le lesioni stereo, invece, erano tutte atipiche (DIN, LIN, Radial scar con DIN1a e 2 alterazioni nucleari da pregressa RT).

Pertanto 77 lesioni con atipia sono state sottoposte a biopsia escissionale, mentre 21 sono state seguite con esami strumentali in follow up. Delle 77 lesioni con atipia 16 sono risultate positive per neoplasie in situ o infiltranti (PPV 20,8%).

Follow up:

Il follow up medio delle pazienti è stato di 29 mesi, con un range che va da 6 a 102 mesi. Su 112 pazienti solo 6 sono state perse (5%), una dopo 3 anni, una dopo due e una dopo un anno, le altre 3, due delle quali provenienti da altre Regioni, non sono mai tornate per i controlli ed una di queste aveva una biopsia escissionale positiva per neoplasia lobulare in situ.

Delle 106 pazienti, e le relative 110 lesioni, seguite in follow up, 16 sono seguite semestralmente per la diagnosi di neoplasia infiltrante o in situ, e altre 10 per pregressa diagnosi di carcinoma mammario (9) o endometriale (1).

Delle 17 pazienti positive per neoplasie in situ o infiltranti, una è stata subito persa al follow up. Delle altre 16, dodici hanno assunto o stanno assumendo terapia ormonale (antiestrogeni, inibitori LH-RH, inibitori dell'aromatasi), una ha rifiutato la terapia ormonale e, nei restanti 3 casi non è stata posta indicazione.

Le restanti 80 sono seguite con controlli annuali, ecografici le pazienti con età inferiore a 40 anni e mammografici ed ecografici le pazienti con età superiore a 40 anni. Di queste una dopo 4 anni dalla CNB (LIN3) e dalla biopsia escissionale (Mastopatia fibrosocistica) ha sviluppato una neoplasia infiltrante lobulare controlaterale per la quale è stata sottoposta a mastectomia e a linfadenectomia ascellare. Un'altra dopo due anni dalla core biopsy (LIN2) e dalla biopsia escissionale (LIN2), è stata nuovamente sottoposta a biopsia escissionale nella stessa sede per un'immagine ecografica dubbia ed una citologia sospetta (C4), il cui esito istologico è stato nuovamente di LIN2.

Ventuno lesioni sono state avviate a follow up. Tutti i casi delle pazienti avviate a follow up sono state discussi in riunioni multidisciplinari tra senologi chirurghi, radiologi e patologi.

Le pazienti avviate a solo follow up sono state selezionate perché con immagini non sospette alla mammografia o all'ecografia (4 atipie NOS e 4 DIN1a), perché alla CNB era presente un solo micro focolaio (5 DIN1a, 3 DIN1b e 3 LIN1), in due casi perché le alterazioni erano riferibili alla pregressa terapia attinica.

Di queste 21 pazienti il giudizio di sostanziale negatività è stato desunto dalla stabilità della lesione monitorata nel tempo. Il follow up medio delle pazienti non sottoposte ad ampliamento chirurgico è stato di 12 mesi, con un range che va da 6 a 24 mesi.

DISCUSSIONE

La gestione delle lesioni diagnosticate come B3 in seguito a Core Needle Biopsy (CNB) riveste una fondamentale importanza nel contesto dello screening senologico. E' necessario infatti ridurre la mortalità per cancro al seno, ma senza sottoporre pazienti asintomatiche ad inutili procedure chirurgiche per tumori benigni.

Le CB rappresentano un elemento fondamentale del triplice approccio per la diagnosi delle neoplasie mammarie, aspetto clinico-radiologico FNAC e/o CNB, tanto da diventare un esame di pratica comune.

Abbiamo valutato, da una casistica di 808 CB eseguite presso l'Unità Funzionale di Senologia del Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma, 116 lesioni classificate B3 (lesioni ad incerto potenziale neoplastico), suddivisi in sottogruppi istologici.

La diagnosi di B3 alla CB, su frustoli ottenuti mediante Tru-Cut (TC) o Vacuum-Assisted CB (VACB), è stata posta nel 14,4% dei casi. Tale percentuale risulta superiore alla media osservata negli altri studi presenti in letteratura, che va dal 3-9 %^(3, 5, 9-10), con eccezione di due soli studi, entrambi italiani, quello multicentrico pubblicato quest'anno da Bianchi, ma che comprende una vasta casistica di CB esclusivamente stereotassiche (11,9%)⁽⁸⁾, e quello di Tonegutti del 2010 che riporta un tasso di B3 del 19,2% e che attribuisce tale risultato ad una migliore selezione dei casi avviati a CB, con un numero minori di lesioni chiaramente benigne, oppure ad una tendenza dei patologi a classificare B3 lesioni che potrebbero rientrare nel gruppo B2.⁽²⁾

Bisogna a questo proposito sottolineare che nelle diverse casistiche in letteratura la percentuale di B3 e la relativa classificazione in sottocategorie è piuttosto variabile, e questo è probabilmente dovuto a molteplici fattori, dalla selezione delle lesioni da sottoporre a CNB (mammografica, ecografica), al tipo di metodica utilizzata (con ago tranciante, VACB), al numero di frustoli e quindi alla quantità di tessuto analizzata, fino ai criteri utilizzati per la classificazione e al numero di patologi coinvolti nei referti. Quest'ultimo fattore è stato valutato in uno studio pubblicato nel 2009, che riporta le maggiori differenze tra letture dei diversi patologi nel classificare le lesioni tra B2 e B3, con una tendenza alla sovrastima (FP26%), ma anche con qualche caso di sottostima (FN 17%).⁽¹¹⁾

Nella presenta casistica le caratteristiche cliniche erano rappresentate da 15 lesioni palpabili (12,9%) e 101 lesioni non palpabili rilevate nel corso di screening per la diagnosi precoce del carcinoma mammario, o nel contesto del follow up per pregressa neoplasia mammaria, o infine durante lo studio preoperatorio per una neoplasia mammaria contestuale.

Il 31% delle lesioni erano rappresentate da immagini mammografiche, la maggior parte delle quali cluster di micro calcificazioni (94,4%), sottoposte a VACB su guida stereotassica.

Il restante 69% era costituito da immagini ecografiche (noduli, gettoni endoduttali, distorsioni dell'ecostruttura, addensamenti), sottoposte a VACB oppure, in 13 casi, a Tru-Cut.

La quantità di tessuto prelevato, prevalentemente dipendente dal calibro dell'ago utilizzato e dal numero di frustoli prelevati ed esaminati, è uno dei fattori determinanti l'accuratezza della risposta istologica.⁽²⁾ Nella nostra casistica i Tru-Cut hanno dato una buona concordanza con l'esame istologico definitivo, che è stato eseguito in tutti i casi: in 7/13 è stata confermata la diagnosi posta alla CNB, in 3/13 alla BE non vi era residuo di alterazioni rilevate alla CNB, in due casi associata alla DIN1a rilevata alla microbiopsia è stata rilevata in un caso anche LIN2 e nell'altro una cicatrice radiale. In un unico caso le atipie NOS rilevate alla CNB e classificate B3, ma con un alto sospetto radiologico, R4-U5 secondo il sistema BI-RADS, ed una citologia C3, hanno rilevato alla BE una neoplasia duttale infiltrante.

Nonostante la scarsa numerosità dei Tru-Cut da noi eseguiti per B3 rispetto alle VACB, possiamo convenire con Londero (2011) che con la sua casistica ben più ampia conclude che non c'è una significativa differenza tra le due metodiche in termini di VPP.⁽¹²⁾ Anche Lieske, pur sostenendo che l'introduzione della VACB ha aumentato l'accuratezza delle diagnosi preoperatorie rispetto ai Tru-Cut, riporta un VPP addirittura inferiore rispetto alle VACB.⁽⁷⁾

Il confronto con gli studi pubblicati in letteratura risulta, però, inficiato particolarmente dalle differenze nella gestione del percorso diagnostico e nelle popolazioni selezionate. Alcuni considerano ad esempio solo i casi rilevati durante lo screening e quindi asintomatici, altri solamente le immagini mammografiche e quindi solo le CNB su guida stereotassica.

La biopsia escissionale è finora considerato il gold standard nei B3^(5,13-14), sebbene molto controverso.⁽²⁾

La mancanza di parametri standardizzati, che possano aiutare ad identificare sottotipi di B3 da inviare a chirurgia per escludere la presenza di neoplasie associate o adiacenti alla zona sottoposta a CNB e quelli con un basso rischio di positività che possano essere inviati a follow up, e dati contrastanti in letteratura sull'argomento possono in parte spiegare il range di variabilità nel tasso di BE tra i diversi studi, molti dei quali con campioni esigui.

La BE viene comunemente raccomandata nelle lesioni con atipie, mentre per i B3 senza menzione di atipia può essere consigliata se si è in presenza di un elevato sospetto radiologico.⁽²⁾

In alternativa, in una minoranza dei casi, il follow up può essere riservato anche alle lesioni atipiche di piccole dimensioni o in caso di scomparsa della lesione dopo CNB.

Nella nostra esperienza abbiamo assunto un atteggiamento interventista, con un tasso di BE del 81,9%, al di sopra della media degli altri studi in letteratura che è di poco superiore al 50%.⁽²⁾ In particolare abbiamo asportato tutte le lesioni nelle quali non c'era menzione di atipia (18/116; 15,5%) ed, invece, abbiamo avviato al follow up 21 lesioni atipiche, 2 perché verosimile esito di RT, le altre perché presentavano esclusivamente un unico microfocolaio di lesione intraepiteliale tra tutti i campioni microbiotici esaminati. Complessivamente il 17,9% delle lesioni sottoposte successivamente a biopsia escissionale è risultato maligno all'esame istologico (VPP), che risulta invece in media con i VPP riportati in letteratura, che vanno dal 4,9 al 35%.⁽²⁻⁸⁾

Il VPP per le VACB stereotassiche è stato del 22,2%, in particolare per le microcalcificazioni del 20,6%, mentre per le CB/VACB su guida ecografica è stato significativamente inferiore, dell'11,3%. Questo è in accordo con quanto sostenuto da Rakha, che il reperto che più si correla con la malignità della lesione siano proprio le microcalcificazioni, con un VPP specifico del 40%.⁽⁹⁾ Secondo questi AA ciò è dovuto alla frequente associazione con atipie epiteliali (DIN), che si rilevano nel 74% delle VACB stereotassiche su microcalcificazioni.

Nella nostra casistica le lesioni mammografiche erano tutte atipiche e rappresentate da DIN (50%), LIN (38,9%), una radial scar con DIN1a e 3 lesioni atipiche NOS.

Tonegutti, all'analisi univariata, trova una associazione statisticamente significativa tra sospetto radiologico e neoplasia alla BE, al contrario non sembra significativo il VPP delle microcalcificazioni.⁽²⁾ Per Reefy et al. i casi di neoplasia sono risultati tutti associati ad un BI-RADS sospetto (M4) e alle atipie epiteliali.⁽¹³⁾

Tuttavia non tutti sono concordi nell'affermare che l'aspetto radiologico sia un fattore prognostico fondamentale. El Sayed, che può contare una vasta casistica, sostiene che il VPP non è particolarmente associato all'aspetto radiologico, quanto alla sottocategoria di B3.⁽¹⁰⁾ Le cicatrici radiali, infatti, che hanno un aspetto radiologico sospetto hanno invece un relativamente basso PPV. Pertanto non bisogna sottovalutare le lesioni, in particolare quelle atipiche, anche se la presentazione radiologica è poco sospetta.

Anche Lieske e Lee sottolineano l'importanza della valutazione multidisciplinare del trattamento delle lesioni B3, clinica radiologica e patologica, per quanto propendono per la biopsia escissionale per non incorrere in falsi negativi.^(5,7)

Il VPP di ogni sottogruppo istologico è stato molto variabile, da 0 a 66,7%, come riportato dalla seguente tabella:

		VPP
Filloide	0/7	0
Radial scar Les.sclerosante	2/9	22,2%
Les. papillare	1/6	16,7%
Altro	1/7	14,3%
LIN1	3/19	15,8%
LIN2	6/11	54,5%
LIN3	2/3	66,7%
DIN1a	1/25	4%
DIN1b	1/8	12,5%
Totale	17/95	17,9%

Tab. VPP totale e per sottogruppi istologici

Ductal Intraepithelial Neoplasia (DIN)

La maggior parte degli studi riportati dalla letteratura, con unica eccezione di Dillon et al.⁽⁶⁾, non ha recepito la classificazione di Tavassoli⁽¹⁵⁾, che suddivide le lesioni duttali intraepiteliali in DIN1a e DIN1b, ma utilizza ancora la dicitura di proliferazione intraepiteliale atipica (Atypical Intra-Epithelial Proliferation AIEP), a sua volta suddivisa in atipia piatta (Flat Epithelial Atypia FEA) e iperplasia duttale atipica (Atypical Ductal Hyperplasia).

Nel nostro studio le DIN1a-b sono il sottogruppo B3 più rappresentato (39,6%), così come per altri autori.^(5-6,8-10,16-17)

Il VPP descritto va dal 30 al 50%^(5-6,8), ed è per tale motivo che è opinione comune che debbano sempre essere sottoposte a BE.

I valori rilevati nel presente studio di VPP per le DIN1a-b è notevolmente inferiore, del 6%, ed è per tale motivo che, in casi selezionati, alcune pazienti sono state inviate a follow up.

Come Lee e Rakha abbiamo notato una differenza tra DIN1a (FEA) e DIN1b (ADH), che vede il doppio dei positivi nelle ADH rispetto alle FEA: il nostro VPP è stato rispettivamente del 4% e del 12,5%.^(5,9)

Anche in associazione con altre lesioni (lesioni sclerosanti e lesioni papillari) è da notare il rapporto tra malignità e DIN in quanto, in presenza di atipie epiteliali, il VPP risulta significativamente più alto. Proprio per tale motivo alcuni AA hanno proposto la suddivisione in B3a (senza atipie) e B3b (con atipie), dove il 36-58% delle B3b presenterebbe caratteri di malignità, contro il 0-8% dei B3a.^(2,9,18)

Altri AA avvalorano questi dati, tanto da proporre per le lesioni senza menzione di atipia il follow up clinico-radiologico.^(7,19) Nella nostra esperienza un solo caso di papilloma multiplo senza menzione di atipia si è dimostrato un carcinoma in situ papillare (5,6%), mentre le altre 16 neoplasie si sono sempre evidenziate sulla biopsia escissionale di lesioni atipiche (20,8%).

Lobular Intraepithelial Neoplasia (LIN)

Nelle LIN abbiamo riscontrato il più alto PPV, rispettivamente del 16, 54 e 67 % nelle LIN1, 2 e 3, con un VPP complessivo del 33,3%, sostanzialmente simile a quello riportato dagli altri studi, che va dal 22 al 50%.^(4,6,8,10-11)

Nonostante questo, qualora alla BE si ritrovino LIN sui margini di resezione non viene consigliato l'ulteriore allargamento dei margini, perché è ormai noto che tali aspetti patologici siano da considerare un fattore di rischio più che una vera e propria lesione preneoplastica.⁽²⁰⁾

La sola delle 4 pazienti con LIN3 alla CNB con esito della BE di benignità, due anni dopo è stata sottoposta a mastectomia controlaterale per neoplasia lobulare.

Nella nostra casistica le LIN erano radiologicamente rappresentate in 22/36 casi a noduli o distorsioni dell'ecostruttura, i restanti da microcalcificazioni. Per contro il 41,2% delle microcalcificazioni è risultato essere una LIN, mentre Rakha riporta un 10%.⁽⁹⁾ Tonegutti tuttavia sottolinea che l'asportazione di tutte le micro non è sinonimo di radicalità e, come altri AA, consiglia sempre la BE in presenza di LIN.^(2,13)

Un recentissimo lavoro pubblicato da Rendi et al., evidenziando un tasso di malignità maggiore nei casi in cui la LIN è associata alla DIN (4,4% LIN da sola e 16% se associate), ha sviluppato un algoritmo in base alla presenza o meno di DIN e di unità dutto-lobulari terminali coinvolte (più o meno di 4) ed in base al sospetto radiologico.⁽²¹⁾

Dello stesso parere è Rekha, che però riporta un PPV circa 4 volte più alto sia nelle LIN pure, 22,5%, che in quelle associate ad ADH, 61,5%.⁽⁹⁾

Anche nella nostra casistica le LIN da sole hanno presentato un VPP inferiore se confrontate con le LIN associate ad atipie epiteliali, con un tasso di malignità rispettivamente del 28,6% e del 42,8%.

In ogni caso, pur essendo la gestione delle LIN ancora molto controversa, si consiglia comunque la BE, perché considerato un fattore predittivo di malignità alla biopsia.^(5,8,17,23-24)

Nella tabella sopra riportata quello che ci sembra evidente è la differenza nell'ambito dei tre gradi di LIN, con un VPP per le LIN3 del 67%, tanto che non possiamo che convenire con El Sayed e Elsheikh che, anche senza aspetto pleomorfo o necrosi, tali lesioni non dovrebbero essere incluse nei B3, ma probabilmente nei B4.^(10,17) Una sola delle nostre pazienti sottoposta a BE con esito di carcinoma lobulare in situ ha rifiutato l'intervento di

quadrantectomia e, nel follow up, è stata riscontrata una neoplasia infiltrante nello stesso quadrante.

Lesioni papillari

Noi riportiamo un VPP per le lesioni papillari del 16,7%, simile a quello riportato da Dillon (14%).⁽⁶⁾ Al contrario altri studi hanno riportato un PPV più alto per le lesioni papillari.^(6,8,25-26)

Nonostante il basso VPP Dillon sostiene che determinare il potenziale maligno dei papillomi è difficile e consiglia la biopsia escissionale, come anche Hayes che, pur avendo un VPP dell'8,3%, non trova correlazione con la presenza di atipie.^(4,6)

Al contrario la maggior parte degli AA nota una differenza statisticamente significativa tra VPP dei papillomi senza menzione di atipie e atipici, rispettivamente del 4-13% e del 36-37%.⁽⁹⁻¹⁰⁾

I nostri risultati, valutati su una casistica troppo ristretta per poter fornire un supporto a queste tesi, tuttavia segnalano che su 4 casi di lesioni papillari senza menzione di atipia ci sono stati due casi di up-grading, uno verso un papilloma atipico e uno verso un carcinoma in situ di tipo papillare, che rappresenta, tra l'altro, l'unica lesione non atipica di tutta la casistica ad aver presentato caratteri di malignità alla BE.

Carder, che può vantare una casistica di 34 casi di lesioni papillari su CNB, non ha avuto casi di neoplasie nei papillomi non atipici e, pertanto, propone per questi la rescissione con VACB, come anche altri AA.^(9-10,19,27-28) Ritiene comunque più sospetti i papillomi multipli, che rappresentavano il nostro unico caso di malignità su LP.

Non ci sono dubbi, peraltro, sulla necessità di asportare i papillomi atipici.

Lesioni sclerosanti / cicatrici radiali

Il rischio di carcinoma associato descritto in letteratura va dallo 0 al 43%.^(4-6,9-10,29)

Nello studio del 2008 dell'MD Anderson Cancer Centre (Resetskova) le radial scar e le lesioni sclerosanti non hanno mostrato casi di upgrade ed, a loro avviso, possono avvalersi di VACB con ago da 9-11 G e attento follow up.⁽³⁰⁾ Anche altri AA (Cawson Tennant) riportano un grado di VPP piuttosto basso ed associato probabilmente ad atipie epiteliali, tanto che ne consigliano il follow up nelle forme senza menzione di atipia oppure, anche per questo tipo di lesioni, la rescissione con VACB.^(9,19,29)

Al contrario secondo Lee è opportuno sottoporre sempre le cicatrici radiali a biopsia escissionale perché costituite da immagini radiologicamente sospette e, per la sua esperienza, i FN non sono correlati alla presenza di atipie alla CNB.⁽⁵⁾

Nella nostra, pur limitata esperienza, nessuna lesione non atipica è risultata positiva, mentre il 50% delle cicatrici radiali associate a DIN1a-b sono risultate essere carcinomi in situ di grado basso o intermedio.⁽⁹⁾

A prescindere dalla possibilità di sottrarre o meno le lesioni sclerosanti non atipiche alla BE, riteniamo sia opportuno sottoporre le cicatrici radiali a CNB per la stabilire la migliore pianificazione chirurgica.

Lesioni fibroepiteliali

Le lesioni meno associate a neoplasie sono le lesioni fibroepiteliali che mostrano, come nella nostra esperienza, un VPP dello 0% per la gran parte degli AA.^(5,9-10,26)

Solo Dillon et al. riportano alcuni casi di tumori filloidi associati a carcinomi o sarcomi.⁽⁶⁾

In particolare i miofibroblastomi, come i 2 della nostra casistica, non mostrano tendenza alla atipica né alla trasformazione in senso neoplastico.

I tumori filloidi, pur avendo anche per noi un VPP dello 0%, riteniamo comunque che vadano asportati con una ampia escissione per la loro storia naturale, che mostra la tendenza alla crescita e alla recidiva, e per la possibilità della presenza, seppur rara, nel loro contesto di sarcomi.

Follow up

Abbiamo già sottolineato come nella maggior parte delle esperienze in letteratura, la tendenza dopo la diagnosi alla CNB di B3 è quella di sottoporre più del 50% delle lesioni alla biopsia escissionale.^(8,21,26)

Nella valutazione dei risultati, ed in particolare dei VPP, tuttavia, siamo concordi nel ravvisare un bias importante costituito dal considerare come riferimento solo le pazienti sottoposte a biopsia escissionale. Tale popolazione viene infatti selezionata per un sospetto clinico-radiologico o citologico e può influire ad aumentare il VPP sia totale che di ciascun sottogruppo.

Per tale motivo, nonostante una buona percentuale (95/116; 82%) siano state sottoposte a biopsia escissionale, abbiamo deciso di includere anche 8 delle 21 pazienti delle quali abbiamo a disposizione il follow up, tutte con lesioni atipiche, con le quali il VPP scende al 16,5%, ben inferiore rispetto al VPP calcolato da Houssami per lo stesso gruppo, pari al 29,9%.⁽⁸⁾

La stabilità della lesione nei controlli seriati, sia per le lesioni con che senza atipie, con un follow up di almeno 26 mesi, è stata utilizzata anche da altri autori come criterio affidabile per l'assenza di tumore⁽²⁾, per quanto si deve ammettere che non si può escludere con certezza che nel presente studio non si siano verificati casi di sottostima che complica la scelta di chi mandare a follow up.

Come nelle altre casistiche in letteratura allo stato attuale non abbiamo pazienti non sottoposte a BE con progressione della lesione, anche se il follow up per la maggior parte delle pazienti è troppo breve, in particolare perché negli ultimi 3 anni abbiamo assistito ad un aumento dei B3 ed abbiamo assunto un atteggiamento meno interventista.

Possiamo senz'altro affermare che, come per molti AA, il consiglio è di valutare ogni caso in team multidisciplinare con radiologi e patologi, per una decisione collegiale di quali pazienti inviare ai controlli clinico-radiologici, in attesa di studi uniformi e con follow up tali da poter stilare delle linee guida condivise.

Conclusioni

I nostri risultati sottolineano l'eterogeneità delle lesioni ad incerto potenziale neoplastico (B3) ed il loro rischio di malignità associata.

Gran parte degli studi sull'argomento, pur valutando casistiche numericamente non vaste, concordano sul fatto che non ci siano linee guida su quali sottocategorie sottoporre a biopsia escissionale, che i follow up siano brevi e, soprattutto, che i dati in letteratura siano statisticamente disomogenei.

Le DIN e le LIN mostrano i PPV più alti ma la discordanza radiologico-patologica può rendere la corretta stima del reale rischio, soprattutto nelle LIN, molto difficile da determinare.

Il PPV è basso per le lesioni papillari e le cicatrici radiali non associate ad atipia. Strategie alternative alla BE, come la rescissione con VACB, possono essere appropriate se discusse in meeting multidisciplinari all'interno delle Breast Unit.

Riteniamo opportuno ottimizzare i criteri di classificazione B, spronando i patologi a lavorare sulla caratterizzazione degli aspetti morfologici che possono potenzialmente far deviare una determinata lesione verso le classi B2 o B4, o comunque a migliorare le definizioni istopatologiche dei sottogruppi dei B3, per minimizzare le discordanze tra patologi e rendere più omogenei e confrontabili i dati delle diverse casistiche.

I dati preliminari riportati in questo studio supportano l'uso della subcategorizzazione in B3a e B3b, in quanto la differenza dei valori predittivi positivi è significativa.

Il maggior sforzo deve essere fatto inoltre nell'identificare fattori concomitanti alla diagnosi di B3 che possano concorrere nella decisione dell'eventuale biopsia chirurgica. Questo può essere fatto valutando nuovi fattori molecolari o marker genetici come indicatori di malignità.

Nello stesso tempo, un impegno ulteriore deve essere messo da parte dei centri di diagnostica senologica nell'analizzare a posteriori le loro serie di B3 alla ricerca di indicatori affidabili per la biopsia chirurgica che portino a valori di predittività positiva per cancro maggiori di quelli riportati finora.

Sono infine necessari ulteriori studi, numericamente più consistenti e con follow up più lunghi, per modificare in maniera significativa l'atteggiamento interventista e minimizzare il rischio di interventi inutili. Pur sottolineando, però, che le caratteristiche istologiche dei tumori rilevati in seguito a diagnosi di B3 siano migliori rispetto a quelli

rilevati in seguito a diagnosi di B5, si rischia per contro di trascurare quella anticipazione diagnostica così invocata dai programmi di screening.

Bibliografia

1. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L, Putaer E “European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis” 4th edn (2006), Europe against cancer, European Commission, Luxembourg
2. Tonegutti M, Girardi V, Ciatto S, Manfrin E, Sonetti F “B3 breast lesions determined by vacuum-assisted biopsy: how to reduce the frequency of benign excision biopsies” *Radiol med* 2010 115: 1246-1257
3. Noske A, PAhl S, FAllenberg E, Richter-Ehrenstein C, Buckendal AC, Weichert W, Schneider A, Dietel M, Denkert C “Flat atypia is a common subtype of B3 breast lesions and is associated with noninvasive cancer but not with invasive cancer in final excision histology” *Hum Pathol* 2010; 41(4): 522-7
4. Hayes BD, O’Doherty A, Quinn CM “Correlation of needle core biopsy with excision histology in screen-detected B3 lesions; the Merrion breast screening unit experience” *J Clin Pathol* 2009; 62: 1136-40
5. Lee [AH](#), [Denley HE](#), [Pinder SE](#), [Ellis IO](#), [Elston CW](#), [Vujovic P](#), [Macmillan RD](#), [Evans AJ](#); [Nottingham Breast Team](#). “Excision biopsy findings of patients with breast needle core biopsies reported as suspicious of malignancy (B4) or lesion of uncertain malignant potential (B3).” [Histopathology](#). 2003 Apr;42(4):331-6.
6. Dillon MF, Mc Dermott EW, Hill AD, O’Doherty A, O’Higgins N, Quinn CM et al. “Predictive value of breast lesions of uncertain malignant potential and suspicious for malignancy determined by needle core biopsy” *Ann Surg Oncol* 2006; 14(2): 704-711
7. Lieske B, Ravichandran D, Alvi A, Lawrence DA, Wright DJ “Screen-detected breast lesions with an indeterminate (B3) core needle biopsy should be excised” *Eur J Surg Oncol* 2008; 34(12): 1293-8
8. Houssami N, Ciatto S, Bilous M, Vezzosi V, Bianchi S “Boerderline breast core needle histology: predictive values for malignancy in lesions of uncertain malignant potential” *Br J Cancer* 2007; 96: 1253-1257
9. Rakha EA, Ho BC, Naik V, Sen S, Hamilton LJ, Hodi Z, Ellis IO, Lee AHS “Outcome of breast lesions diagnosed as lesions of uncertain malignant potential (B3) or suspicious of malignancy (B4) in needle core biopsy, including detailed review of epithelial atypia” *Histopathology* 2011; 58: 626-632

10. El Sayed ME, Rakha EA, Reed J, Lee AH, Evans AJ, Ellis IO “Predictive value of needle core biopsy diagnoses of uncertain malignant potential (B3) in abnormalities detected by mammographic screening” *Histopathol* 2008; 53: 650-657
11. Bianchi S, Caini S, Cattani MG, Vezzosi V, Biancalani M, Palli D “Diagnostic concordance in reporting breast needle core biopsies using the B classification-A panel in Italy” *Pathol Oncol Res* 2009; 15(4):725-32
12. Londero V, Zuiani C, Linda A et al “Lobular neoplasia: core needle breast biopsy underestimation of malignancy in relation to radiologic and pathological features” *Breast* 2008; 17(6): 623-630
13. [Reefy S](#), [Osman H](#), [Chao C](#), [Perry N](#), [Mokbel K](#). “Surgical excision for B3 breast lesions diagnosed by vacuum-assisted core biopsy”. [Anticancer Res.](#) 2010 Jun;30(6):2287-90.
14. Darling ML, Smith DN, Lester SC et al “Atypical ductal Hyperplasia and ductal carcinoma in situ as revealed by large-core needle breast biopsy: results of surgical excision” *Am J Radiol* 2000; 175: 1341-1346
15. In: Tavassoli FA, Devilee M (eds WHO: Classification of tumours: pathology and genetics. Tumours of the breast female genital organs lyon, France; IARC Press; 2003
16. Jackman RJ, Nowels KW, Rodriguez-Soto J, Marzoni FA Finkelstein SI, Shepard MJ “Stereotactic, automated, large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions: false-negative and histologic underestimation rates after long-term follow up” *Radiology* 1999; 210: 799-805
17. [Elsheikh TM](#), [Silverman JF](#). “Follow-up surgical excision is indicated when breast core needle biopsies show atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ: a correlative study of 33 patients with review of the literature.” [Am J Surg Pathol.](#) 2005 Apr;29(4):534-43.
18. Ibrahim AE, Bateman AC, Theaker JM, Low JL, Addis B, Tidbury P, Rubin C, Briley M, Royle GT “The role and histological classification of needle core biopsy in comparison with the fine needle aspiration cytology in the preoperative assessment of impalpable breast lesions” *J Clin Pathol* 2001; 54: 121-125
19. [Tennant SL](#), [Evans A](#), [Hamilton LJ](#), [James J](#), [Lee AH](#), [Hodi Z](#), [Ellis IO](#), [Rakha EA](#), [Wilson AR](#). “Vacuum-assisted excision of breast lesions of uncertain malignant potential (B3) - an alternative to surgery in selected cases.” *Breast.* 2008 Dec;17(6):546-9. Epub 2008 Oct 1.

20. Haagensen CD, Lane N, Lattes R, Bodian C "Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast" *Cancer* 1978; 42: 737-769
21. Rendi MH, Dintzis SM, Lehman CD, Calhoun KE, Allison KH "Lobular in-situ neoplasia on breast core needle biopsy: imaging indication and pathologic extent can identify which patients require excisional biopsy" *Ann Surg Oncol*
22. Hussain M, Cunnick GH "Management of lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia of the breast- A review" *EISO* 2011; 37: 279-289
23. Eby PR, Ochsner JE, De Martini WB, Allison KH, Peacock S, Lehman CD "Is surgical excision necessary for focal atypical ductal hyperplasia found at stereotactic vacuum-assisted breast biopsy?" *Ann Surg Oncol* 2008; 15 (11): 3232-3238
24. Lakhani SR, Audretsch W, Cleton-Jensen AM, Cutuli B, Ellis I, Eusebi V, Greco M, Houslton RS, Kuhl CK, Kurtz J, Palacios J, Peterse H, Rochard F, Rutgers E, on behalf of Eusoma "The management of lobular carcinoma in situ (LCIS). Is LCIS the same as ductal carcinoma in situ (DCIS)?" *EJC* 2006; 42: 2205-2211
25. Lieberman L, Dershaw DD, Rosen PP, et al "Stereotactic 14-gauge breast biopsy: how many core-biopsy specimen are needed?" *Radiology* 1994; 192: 793-795
26. Jacobs [TW](#), [Connolly JL](#), [Schnitt SJ](#). "Nonmalignant lesions in breast core needle biopsies: to excise or not to excise?" [Am J Surg Pathol](#). 2002 Sep;26(9):1095-110.
27. Carder PJ, Khan T, Burrows P, Sharma N "Large volume "mammotome" biopsy may reduce the need for diagnostic surgery in papillary lesions of the breast" *J Clin Pathol* 2008; 61 (8): 928-33
28. Shah VI, Raju U, Chitale D, Deshpande V, Gregory N, Strand V "False-negative core needle biopsies of the breast" *Cancer* 2003; 97(8):1824-1831
29. Cawson JN, Malara F, Kavangh A et al "Fourteen-gauge needle core biopsy of mammographically evident radial scars. Is excision necessary?" *Cancer* 2003; 97: 345-351
30. Resetkova E, Adelweiss M, Albarracin CT, Yang WT "Management of radial sclerosing lesions of the breast diagnosed using percutaneous vacuum-assisted core needle biopsy: recommendations for excision based in seven years' of experience at a single institution" *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127: 335-343
31. Rajan S, Shaaban AM, Dall BJ, Sharma N "New patient pathway using vacuum-assisted biopsy reduces diagnostic surgery for B3 lesions" *Clin Radiol* 2011;187-93

