

Accuratezza diagnostica della biopsia imaging guidata nella diagnosi delle lesioni con incerto potenziale di malignità (B3): confronto con la biopsia chirurgica

S.Canci*; V. Di Fiore*; L.Esattore*; D. Angelucci**; E. Cianchetti***; M.Muzi*; A.R. Cotroneo*

*Dipartimento di Neuroscienze ed Imaging, Sezione di Radiodiagnostica, Radiologia Interventistica e Radioterapia, Università degli studi "G.D'Annunzio", Chieti, Italia

**U.O. di Anatomia Patologica, Ospedale Clinicizzato "SS. Annunziata", Chieti

***Centro di riferimento regionale per la Patologia mammaria, Ospedale "G.Bernabeo", Ortona (CH)

BACKGROUND L'ampia diffusione dei programmi di screening del carcinoma della mammella, ha comportato un riscontro sempre più frequente di lesioni mammarie di piccole dimensioni. La caratterizzazione istologica di tali lesioni è necessaria per consentire una gestione più appropriata ed un corretto inquadramento terapeutico. Ciò ha comportato il ricorso a procedure biotiche imaging-guidate (prelievo citologico per agoaspirazione, Vacuum Assisted Breast Biopsy e Core Needle Biopsy), con il fine di incrementare l'accuratezza diagnostica delle diagnosi preoperatorie di benignità ed evitare un numero elevato di biopsie chirurgiche inutili. Pur rappresentando solo una minima parte dei risultati anatomopatologici, la gestione clinica quotidiana delle lesioni mammarie ad incerto potenziale di malignità (categoria diagnostica B3) è quella che desta maggiori controversie in Letteratura. Esse infatti sono lesioni estremamente eterogenee sia per caratteristiche patologiche che prognostiche, ma con comune denominatore l'aumentato rischio di carcinoma. Dato che il VPP di malignità per le lesioni B3 si situa nel range del 30%, peraltro con VPP di malignità assai diversi tra loro (a seconda della presenza o meno di cellule atipiche) e dato che l'accuratezza diagnostica della biopsia imaging-guidata è in parte influenzata dall'esperienza dell'operatore e dal numero di campioni prelevati, è fondamentale una valutazione multidisciplinare delle lesioni borderline al fine di evitare interventi chirurgici non necessari. Per tale motivo nella pratica clinica la correlazione con l'imaging radiologico (ecografia, mammografia e MRI) che rappresenta un valore aggiunto per contenere il più possibile la percentuale di sottostime delle lesioni B3 all'esame biotico e migliorarne quindi l'accuratezza diagnostica.

SCOPO Valutare la prevalenza delle lesioni ad incerto potenziale di malignità (B3) nelle lesioni mammarie sottoposte a CNB o a VABB confrontando i risultati ottenuti con quelli della biopsia chirurgica. Identificare dei parametri che consentano di distinguere nell'ambito delle lesioni B3 quelle da inviare all'intervento chirurgico da quelle con basso rischio di carcinoma, da indirizzare semplicemente al follow-up, risultando in tali casi superfluo il ricorso al trattamento chirurgico.

Le lesioni mammarie identificate all'esame microistologico sono state classificate secondo la B-classification, in accordo con le linee guida europee (European Working Group on Breast Screening Pathology)

- ★ B1: normale
- ★ B2: benigno
- ★ B3: incerto potenziale di malignità
- ★ B4: sospetto di malignità
- ★ B5: maligno

- ★ B3: incerto potenziale di malignità
 - Proliferazione epiteliale intraduttale atipica
 - Neoplasia lobulare
 - Radial scar
 - Tumore filloide
 - Lesioni papillari
 - Lesioni a cellule colonnari
 - Lesioni a cellule fusiformi

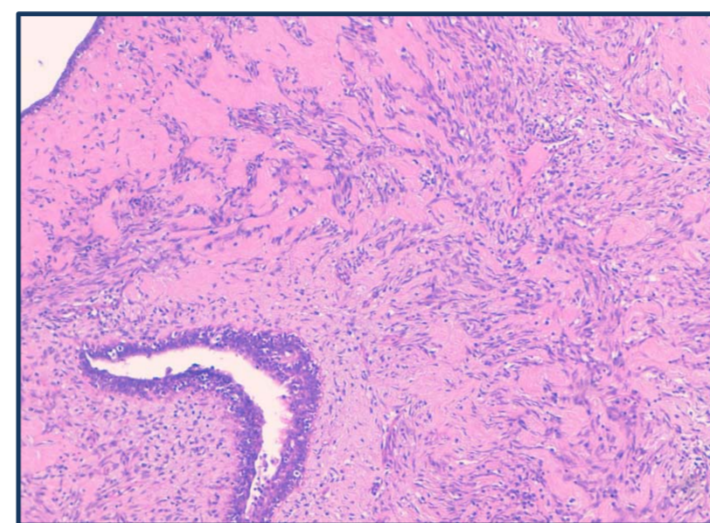


Fig. 1 Tumore filloide con iperplasia stromale pseudoangiomatosa

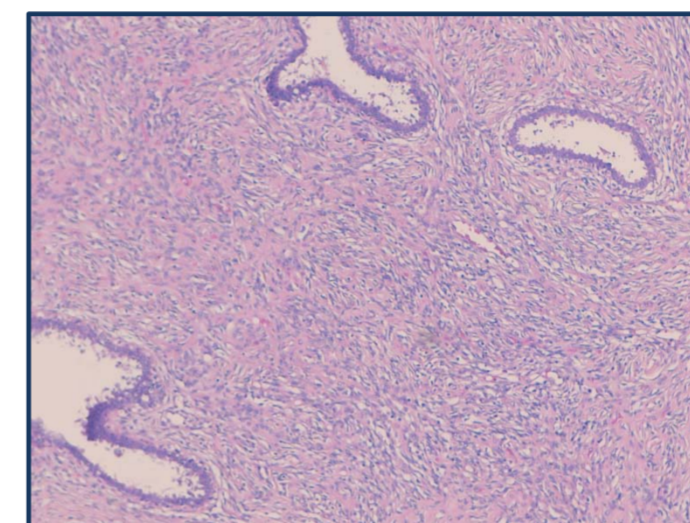


Fig. 2 Tumore filloide

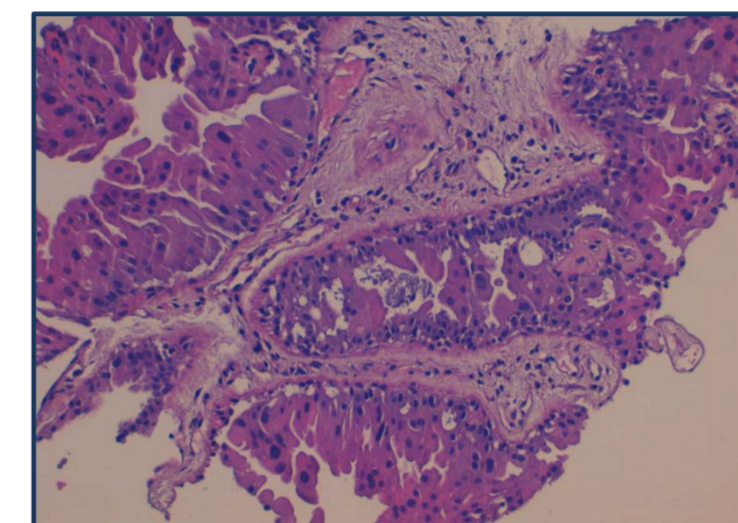


Fig. 3 Papillomatosi apocrina con calcificazioni

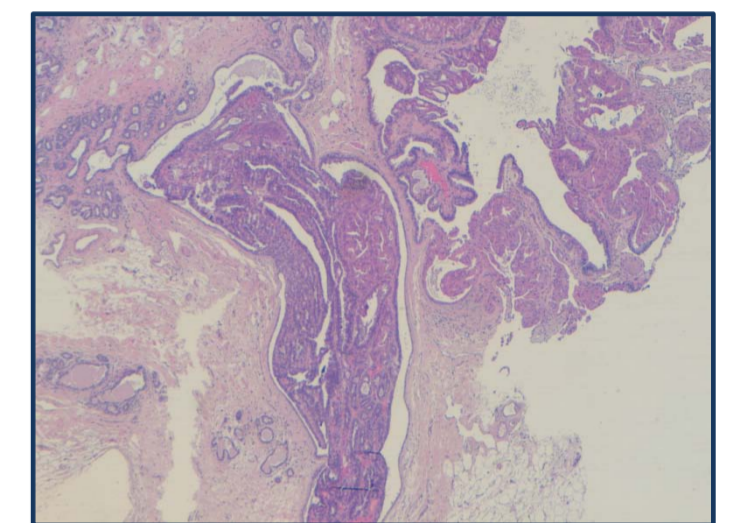


Fig. 4 Papilloma nel dotto



Fig. 5 Cluster di microcalcificazioni granulari classificate come BI-RADS 4 all'imaging

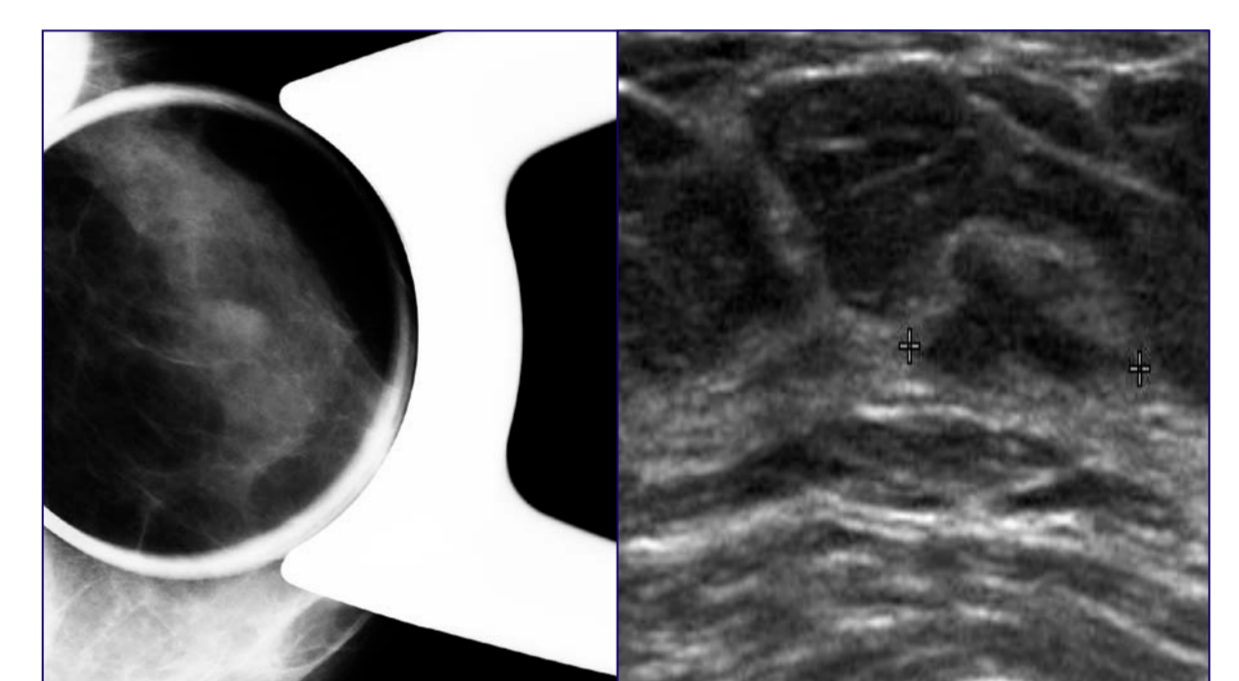
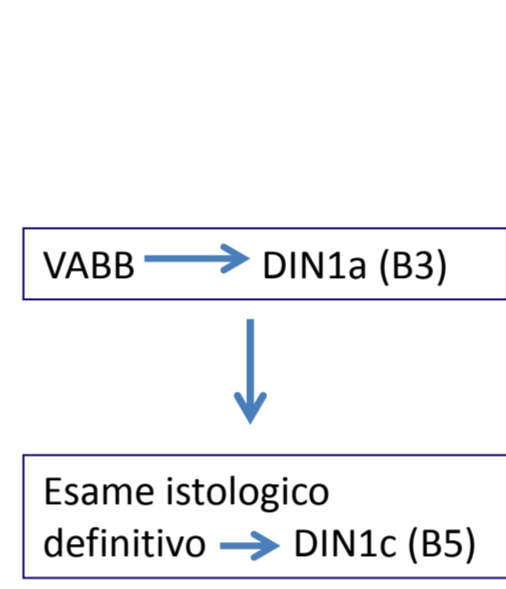


Fig. 6 Opacità circoscritta a margini netti e regolari, che all'esame ecografico è sostenuta da un nodulo ipoecogeno, ovoidale a margini piuttosto regolari, con alone iperecogeno perilesionale e senza attenuazione posteriore del fascio ultrasonoro, classificata dai radiologi come BI-RADS 3. All'istologia definitiva è risultato un tumore filloide (B3).

MATERIALI E METODI Sono state valutate retrospettivamente 2516 donne sottoposte ad esame microistologico (CNB o VABB) tra marzo 2007 e settembre 2011, presso l'Istituto di Radiologia dell'Ospedale Clinicizzato di Chieti ed il Centro di Riferimento Regionale per la Patologia mammaria sito presso l'Ospedale "G.Bernabeo" di Ortona. Di queste pazienti, 61 (2.4%) presentavano lesioni B3 all'esame microistologico; 25, con alterazioni palpabili e/o evidenziate ecograficamente sono state sottoposte a CNB e 36, con alterazioni mammografiche ed ecografiche sospette, sono state sottoposte a VABB. In 29 è stata fatta una correlazione con l'esame istologico sul pezzo operatorio; nelle restanti 32, non sottoposte ad intervento chirurgico, la correlazione è stata effettuata con il follow-up (range 6-48 mesi). Delle 29 pazienti operate, 24 hanno eseguito la CNB e solo 5 la VABB. Delle 32 pazienti inviate al follow-up, 1 è stata sottoposta a CNB e 31 a VABB. Il follow-up (con cadenza annuale) è stato condotto con visita senologica, ecografia e mammografia in due proiezioni. La mancata comparsa di modificazioni sospette è stata assunta come indice di assenza di patologia residua. Le biopsie sono state eseguite da medici con almeno 10 anni di esperienza in interventistica senologica. Le procedure su guida stereotassica sono state eseguite in decubito prono con tecnica digitale o con dispositivo "up-right device" abbinato ad un mammografo analogico dotato di sistema di digitalizzazione indiretta. Per entrambi i dispositivi sono stati utilizzati aghi di calibro da 11 Gauge. Le procedure biotiche su guida ecografica sono state effettuate utilizzando una sonda lineare small-parts ad elevata frequenza (MHz). Per il prelievo sono stati utilizzati aghi con calibro da 14 G per la CNB ed aghi da 8-11 G per il dispositivo VABB. Con l'obiettivo di individuare possibili indicatori di probabilità di carcinoma correlati ai B3 alla microistologia, le lesioni sono state classificate da due radiologi esperti in consenso, secondo alcuni parametri (età, caratteristiche radiologiche, dimensioni, giudizio radiologico di sospetto, presenza di atipia, risultato microistologico con VABB/CNB, risultato della biopsia chirurgica nelle pazienti sottoposte ad intervento chirurgico, risultato del follow-up nelle pazienti non sottoposte a biopsia chirurgica).

RISULTATI La prevalenza dei B3 è risultata del 2.4% nella popolazione di studio, lievemente inferiore ai valori riportati in Letteratura (3-9.2%). Delle 29 pazienti sottoposte ad intervento chirurgico, 21 avevano lesioni B3 alla istologia definitiva, quindi la percentuale di corrispondenza delle lesioni B3 all'istologia definitiva è risultata essere del 79.3% (in accordo con i valori riportati in Letteratura, range 66.4-100%). Il VPP della VABB è risultato essere superiore rispetto a quello della CNB (94.44% vs 80%). Complessivamente i casi di sottostima della microistologia rispetto all'esame istologico definitivo sono stati 7. Si è trattato di 7 pazienti operate, di cui 5 sottoposte a CNB e solo 2 sottoposte a VABB, quindi la sottostima si è avuta nel 28.6% alla VABB e nel 71.4% alla CNB. Nei 2 casi di sottostima della VABB, in una paziente l'istologia definitiva è stata DIN1c alla biopsia chirurgica a fronte di una microistologia indicativa di DIN1a; mentre nell'altra, il risultato alla biopsia chirurgica è stato DIN1c mentre al microistologico il risultato è stato di papillomatosi. In 1 sola paziente operata si è verificata una sovrastima della CNB (diagnosi microistologica di tumore filloide versus istologia definitiva di mastopatia fibroadenomatosa). Le 32 pazienti sottoposte a biopsia imaging-guidata (di cui 31 a VABB e 1 a CNB) e non operate non hanno presentato modificazioni dei reperti clinico-strumentali al follow-up eseguito a 12-24 mesi. La presenza di lesione maligna all'escissione chirurgica è risultata più frequente in presenza di alterazioni con giudizio radiologico altamente sospetto (p=0.033, significativo). Non è invece stata riscontrata una correlazione statisticamente significativa per i restanti parametri utilizzati. Contrariamente a quanto afferma la Letteratura, la presenza di atipie non ha rappresentato un criterio assoluto di selezione per inviare le pazienti all'intervento chirurgico quanto piuttosto un ruolo di rilievo lo ha giocato il tipo di metodica utilizzata per eseguire l'esame microistologico. Infatti delle 36 pazienti sottoposte a VABB, solo 5 sono state inviate all'intervento chirurgico in quanto presentavano più fattori di rischio: lesioni con dimensioni comprese tra 11 e 20mm o >20mm che la VABB non è riuscita ad asportare radicalmente e/o presenza di atipie all'esame microistologico e/o giudizio radiologico sospetto per neoplasia maligna (BI-RADS 4).

VARIABILE DI STUDIO	CATEGORIA	NUMERO CASI
ETA' ALLA DIAGNOSI	≤51	37 (60,7%)
	>51	24 (39,3%)
ASPETTO MAMMOGRAFICO	Microcalcificazioni	9 (14,8%)
	Opacità	47 (77%)
	Microcalcificazioni con opacità	5 (8,2%)
DIMENSIONI	<5mm	3 (4,8%)
	5-10mm	25 (40,9%)
	11-20mm	24 (39,2%)
	>20mm	9 (14,6%)
LIVELLO DI SOSPETTO RADIOLOGICO	BI-RADS 3	41 (67,2%)
	BI-RADS 4	0 (32,8%)
	BI-RADS 5	0 (0%)
PRESENZA DI ATIPIE	DIN	8 (13,1%)
	LIN	6 (9,8%)
	ADH	2 (3,3%)
	Tumore filloide	2 (3,3%)
	Lesioni papillari	2 (3,3%)
ASSENZA DI ATIPIE	Tumore filloide	7 (11,5%)
	Lesioni papillari	33 (54,1%)
	Neoplasia lobulare	1 (1,6%)

Tab.1 Distribuzioni variabili nelle 61 pazienti con lesioni B3

CATEGORIA	NUMERO CASI	CARCINOMA	VALORE DI p (%)
ETA' ALLA DIAGNOSI	≤51	5 (13,5%)	0,427
	>51	2 (8,3%)	
ASPETTO MAMMOGRAFICO	Microcalcificazioni	1 (11,1%)	0,511
	Opacità	5 (10,6%)	0,727
	Microcalcificazioni con opacità	1 (20%)	0,712
DIMENSIONI	<5mm	1 (33,3%)	0,111
	5-10mm	1 (4%)	
	11-20mm	5 (20,8%)	
	>20mm	0	
LIVELLO DI SOSPETTO RADIOLOGICO	BI-RADS 3	2 (4,9%)	0,033
	BI-RADS 4	5 (25%)	
	BI-RADS 5	0	
		0	
ATIPIE	tumori filloidi	0	0,258
	LIN 1	0	
	DIN 1a	1 (25%)	
	DIN 1b	0	
	papillomatosi	0	

Tab.2 Correlazione tra variabili analizzate e riscontro di carcinoma alla biopsia chirurgica

MICROISTOLOGIA VABB	ESAME ISTOLOGICO DEFINITIVO		
	B3	B4	B5
Lesioni papillari : 2	1	0	1
DIN: 3	2	0	1
LIN: 0	0	0	0

Tab.3 Correlazione tra microistologia (VABB) ed esame istologico definitivo

MICROISTOLOGIA CNB	ESAME ISTOLOGICO DEFINITIVO			
	B2	B3	B4	B5
Lesioni papillari: 14	0	9	0	5
DIN: 2	0	2	0	0
LIN: 2	0	2	0	0
Tumore filloide: 6	1	5	0	0

Tab.4 Correlazione tra microistologia (CNB) ed esame istologico definitivo

CONCLUSIONI La ridotta percentuale di sottostima delle lesioni ad incerto potenziale di malignità B3 alla VABB rispetto alla CNB avuta nel nostro studio, suggerisce l'elevata accuratezza diagnostica di tale tecnica biotica a confronto con la biopsia chirurgica. Nei casi B3 diagnosticati con la VABB, in considerazione del suo alto VPP si può considerare una buona pratica il follow-up clinico-strumentale, in particolare per le lesioni di piccole dimensioni e per le microcalcificazioni, ove si ottiene spesso l'asportazione. Inoltre la significatività statistica avuta nella nostra casistica della correlazione tra le categorie di rischio radiologico BI-RADS e il gold-standard, conferma l'utilità del ricorso alla rivalutazione del grado di sospetto radiologico, mediante attribuzione della categoria di rischio BI-RADS, nella gestione clinica delle pazienti portatrici di lesioni B3.

Bibliografia: Bianchi et al. Positive predictive value for malignancy on surgical excision of breast lesion of uncertain malignant potential (B3) diagnosed by stereotactic vacuum-assisted needle core biopsy (VANCB): a large multi-institutional study in Italy. *The Breast*, 2011; 20: 264-270

Hayes B.D. et al. Pathology of the B3 lesions of the breast. *Diagnostic Histopathology*, 2009; 32: 10-15

Houssami et al. Borderline breast core needle histology: predictive values for malignancy in lesion of uncertain malignant potential (B3). *Cancer*, 2007; 96:1253-1257

Manfrin et al. Benign breast lesions at risk of developing cancer-a challenging problem in breast cancer screening Program in Verona (199-2004). *Cancer*, 2009; 115:449-507