

WORKSHOP

**06
GIUGNO
2025**

CRPT- PROGRAMMA REGIONALE DI SCREENING

PREVENZIONE **S E R E N A**

**AGLI ESTREMI DELLO SCREENING
MAMMOGRAFICO**

Grazia Sciancalepore

Anatomia Patologica A.S.O. Santa Croce e Carle Cuneo

Manuela Durando

Radiologia 1U - A. O. U. Città della Salute e della Scienza di Torino

**Agli estremi del to B3
(over e under-treatment)**

B3: LESIONE AD INCERTO POTENZIALE DI MALIGNITÀ

Lesioni mammarie ad incerto potenziale maligno, composte da una varietà di entità patologiche con diversi rischi di malignità.

L'incidenza delle lesioni B3 varia tra il 3% e il 21%, con tassi più elevati nelle popolazioni sottoposte a screening

Storicamente, tutte le lesioni B3 venivano gestite con l'escissione chirurgica

Oggi invece il miglioramento delle tecniche di imaging e l'implementazione delle metodiche bioptiche consente di definire meglio la lesione o ne consente addirittura l'escissione, evitando la chirurgia.

In seguito a diagnosi di B3 su materiale ottenuto mediante NCB o VAB 11 G, l'introduzione di una VAB di seconda linea (con ago sino 8-7 gauge) o di tipo "escissionale" (VAE) consente di giungere ad una definizione diagnostica di B2 o B5 in una buona percentuale di casi, riducendo quindi il numero di lesioni B3 da portare ad intervento chirurgico

VAB / VAE

Agobiopsia vacuum-assisted (VAB, macrobiopsia) viene effettuata con dispositivi vuoto-assistiti sia con guida stereotassica che ecografica impiegando aghi di maggiore calibro, rispettivamente 11, 10 e 9 gauge per le metodiche VAB di prima linea (VAB diagnostico), 7-8 G per le VAB di seconda linea (eseguiti dopo un risultato dubbio al primo VAB e/o a scopo escissionale).

Indicazione elettiva alla VAB è costituita dai cluster di microcalcificazioni radiologicamente dubbie/sospette (BIRADS: 4). La VAB viene utilizzata anche per la valutazione di distorsioni, o asimmetrie difficilmente evidenziabili all'ecografia cui il ricorso alla NCB non abbia fornito diagnosi di certezza

Come metodica di seconda linea può essere utile a scopo escissionale nelle lesioni papillari o nelle radial-scar senza atipia, o nella FEA, precedentemente diagnosticate tramite CNB 14 G o VAB.

Con l'introduzione della tomosintesi si è sviluppata la possibilità di eseguire prelievi bioptici sotto guida tomosintesi (VAB tomo-assistita), metodica che consente di avere automaticamente la profondità della lesione ed effettuare prelievi ancora più accurati e rapidi.

Nelle lesioni identificate con metodica contrastografica (risonanza magnetica - RM - e/o mammografia con mezzo di contrasto - CEM) e non identificabili ai second look mammografico/ecografico si suggerisce l'agobiopsia VAB sotto la guida della metodica contrastografica che ha identificato la lesione.

VAB / VAE

Il prelievo VAB prevede l'impiego di una sonda bioptica posizionata nella mammella previa somministrazione di un anestetico locale e mediante controllo ecografico e/o mammografico (in stereotassi o in tomosintesi), e/o CEM

La sonda bioptica, inserita in prossimità o all'interno della lesione da tipizzare, è collegata ad un sistema di aspirazione che crea una pressione negativa e consente di aspirare il tessuto mammario all'interno della camera di campionamento; questo viene quindi resecato da una lama rotante all'interno della sonda ed il frustolo ottenuto risucchiato in un cestello di raccolta. La sonda, mantenuta all'interno della mammella, viene quindi ruotata (fino a compiere un angolo di 360°) per effettuare gli ulteriori campioni.

Per l'ottimale campionamento della lesione, sono indicati da 6 a 24 prelievi (in media 12)

È raccomandato che al termine della procedura di campionamento venga lasciata una clip metallica nella sede della biopsia.

Per raggiungere una diagnosi definitiva di una lesione screen-detected non dovrebbero essere impiegate di norma più di due procedure agobiottiche in due momenti successivi

VAE

CONSIDERAZIONI TECNICHE

- Secondo le linee guida NHS inglesi, per ottenere un campione rappresentativo occorre rimuovere circa **4 g** di tessuto*
- Il numero di campioni dipende del calibro dell'ago utilizzato

Needle gauge	Fragment weight Mean \pm SD	Mean number of fragments needed
10G	0.221 \pm 0.039	18
7G	0.363 \pm 0.053	11
9G	0.121 \pm 0.014	33
8G	0.334 \pm 0.046	12

*8.6% upgrade to malignancy following VAE

Giannotti E, et al. Effectiveness of percutaneous vacuum-assisted excision (VAE) of breast lesions of uncertain malignant potential (B3 lesions) as an alternative to open surgical biopsy. Eur Radiol. 2021

- Al fine di confermare la completezza dell'escissione e l'assenza di lesione residua, è fondamentale il monitoraggio del paziente per ottenere la conferma radiologica dell'avvenuta escissione al termine della procedura (*in US real time, in STX valutazione micro residue*).

VAE

Scelta dell'ago: calibro e apertura in base alla dimensione della lesione

Recommended needle size – indications

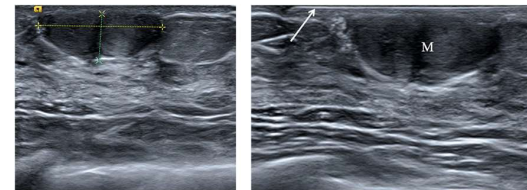
Diagnosis of microcalcification (stereotactic)	11G
Focal lesions without microcalcification (stereotactic)	8G
Sonographic removal of intraductal, intracystic lesions	8G
Sonographic removal of fibroadenomas up to 11 mm diameter	11G
Sonographic removal of fibroadenomas up to 18 mm diameter	8G
Re-biopsy for failed correlation of suspected diagnosis and histology	8G
Sonographic removal of suspicious lesions smaller than 5 mm	11G

Hahn, World J Surg Oncol 2008;6:51

Berná-Serna JD, Guzmán-Aroca F, Berná-Mestre JD, Hernández-Gómez D. A new method for the prevention of skin laceration during vacuum-assisted breast biopsy. Br J Radiol. 2017

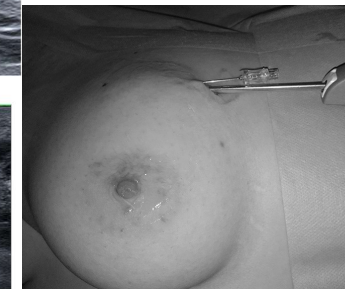
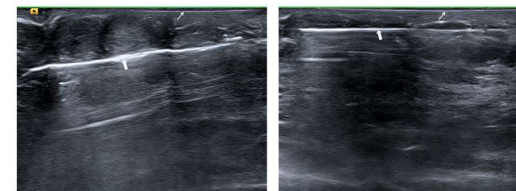
Sede della lesione:

- Piani profondi
- Posizione retroareolare
- Distanza dalla cute



(a)

(b)



VAE

COMPLICANZE

- Ecchimosi, infezioni, pseudoaneurismi, pneumotorace
- Complicanze dovute alla procedura di vacuum (ematoma, lacerazione cutanea, migrazione di clip, cicatrici, distorsione post-biopsia e liponecrosi, con o senza calcificazione).

Gli ematomi costituiscono la complicanza più comune e possono predisporre alla migrazione della clip.

B3: LESIONE AD INCERTO POTENZIALE DI MALIGNITÀ

comprende due gruppi di lesioni:

1) lesioni morfologicamente benigne che, data la frammentarietà del prelievo e l'eterogeneità dell'aspetto morfologico, pongono problematiche interpretative:

- lesioni papillari
- Lesione sclero-elastotica
- epiteliosi infiltrativa
- tumore filloide
- lesioni mucocele-like

2) lesioni con aumentato rischio di progressione neoplastica:

- neoplasia lobulare intraepiteliale (LN; LIN)
- atipia epiteliale piatta (FEA)
- proliferazioni intraduttali atipiche (iperplasia duttale atipica).

Il **VPP** (Valore Predittivo Positivo) nelle lesioni B3 si attesta complessivamente **intorno al 20%** con differenze significative tra le varie lesioni

B3 lesion	Total upgrade to malignancy	Upgrade to DCIS	Upgrade to Invasive
Atypical ductal hyperplasia (ADH) [17-19]	0-50% (22%)	20%	5%
Atypical lobular hyperplasia (ALH) [42]	12%	9%	2%
Classical lobular neoplasia (CLCIS) [41,42]	22%	15%	7%
Flat epithelial atypia (FEA) [60,61]	0-5%	1%	2%
Radial scar/Complex sclerosing lesions (RS/CSL) [77,78]	1-10%	1-5%	1%
Intraductal papilloma (IDP) [87,89]	<10%	5%	2%

Table 2 - Summary of rates of upgrade to malignancy of commonest B3 lesions. - Rubio et al, 2024

Bianchi et al *Positive predictive value for malignancy on surgical excision of breast lesions of uncertain malignant potential (B3) diagnosed by stereotactic vacuumassisted needle core biopsy (VANCB): a large multi-institutional study in Italy.* Breast, 2011. **20**(3): p. 264-70.

Documento di consenso sulle procedure
diagnostiche preoperatorie delle lesioni mammarie

	Diagnosi con NCB	Diagnosi con VAB
ADH	Escissione chirurgica	VAB escissionale (VAE) adottabile se la lesione non supera i 15 mm l'escissione chirurgica è preferibile se la lesione è di maggiori dimensioni
FEA	VAB escissionale per completa rimozione della lesione	È giustificato follow-up se la lesione risulta completamente escissa
LN	Escissione chirurgica o VAB escissionale se individuabile all'imaging	Escissione chirurgica o follow-up se la lesione risulta completamente escissa
LP	VAB escissionale	
PT	Escissione chirurgica con margini liberi	È giustificato follow-up se PT benigno completamente escisso
RS	VAB o escissione chirurgica se lesione visibile	È giustificato follow-up se la lesione risulta completamente escissa

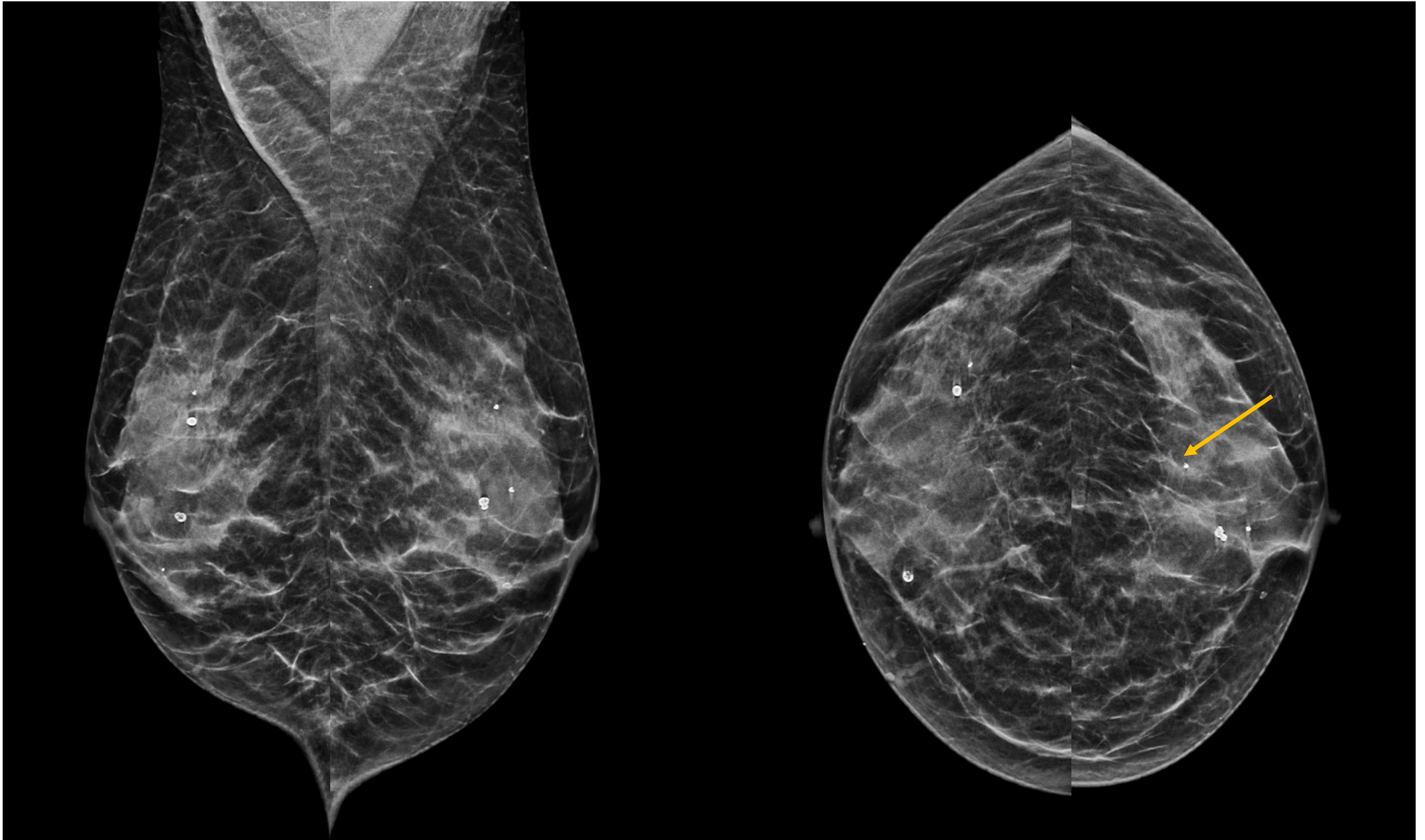
Tabella 1 da: Rageth et al [4]. riadattata

La diagnosi preoperatoria di B3 impone
sempre la
discussione multidisciplinare
in quanto non tutte le lesioni B3 richiedono il
ricorso all'intervento chirurgico.

CASI DI ROUTINE QUOTIDIANA

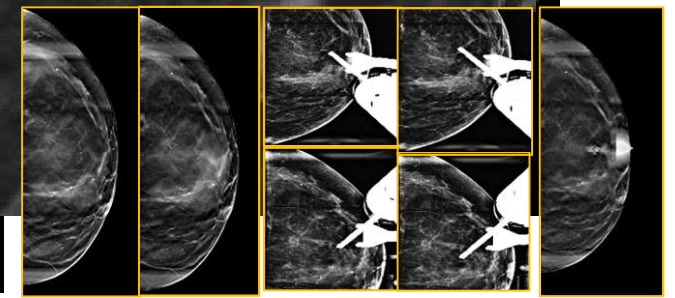
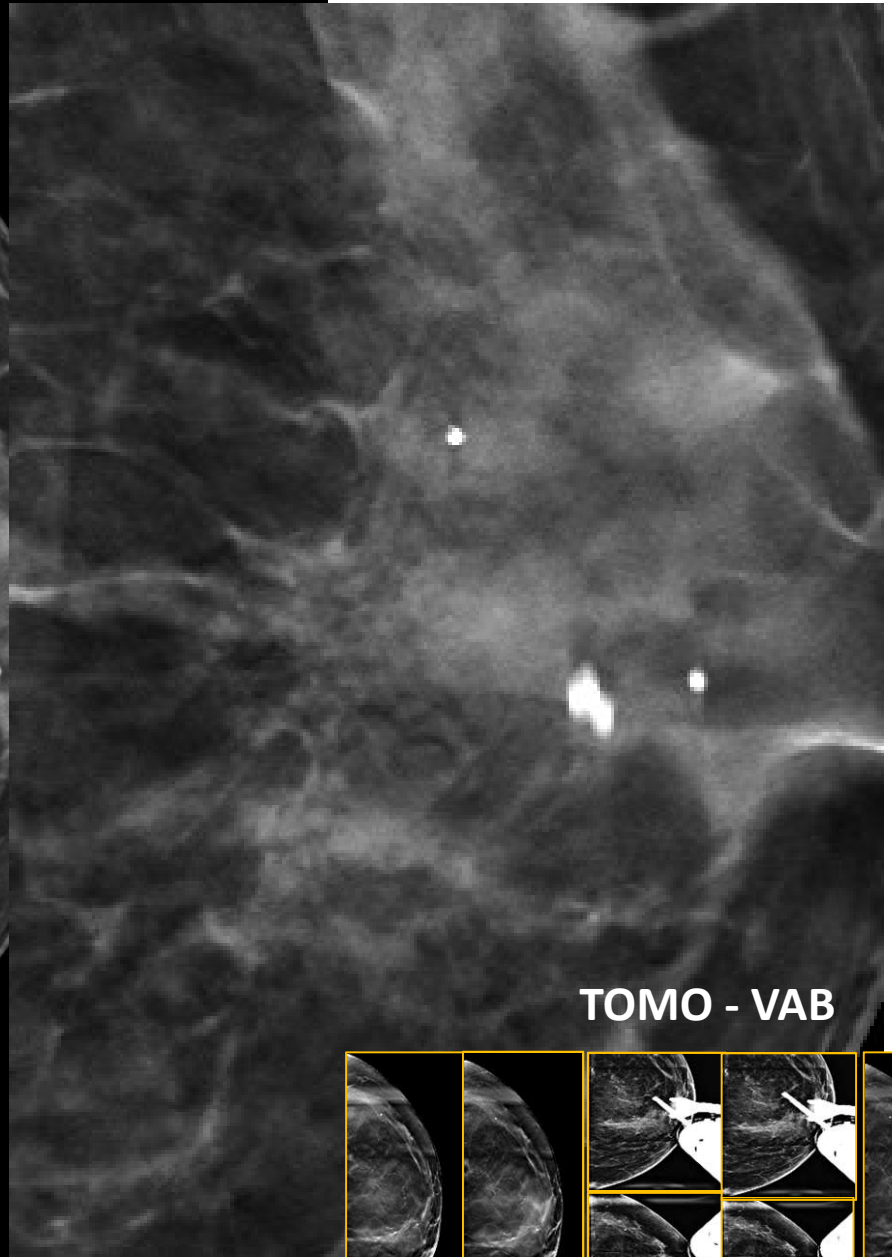
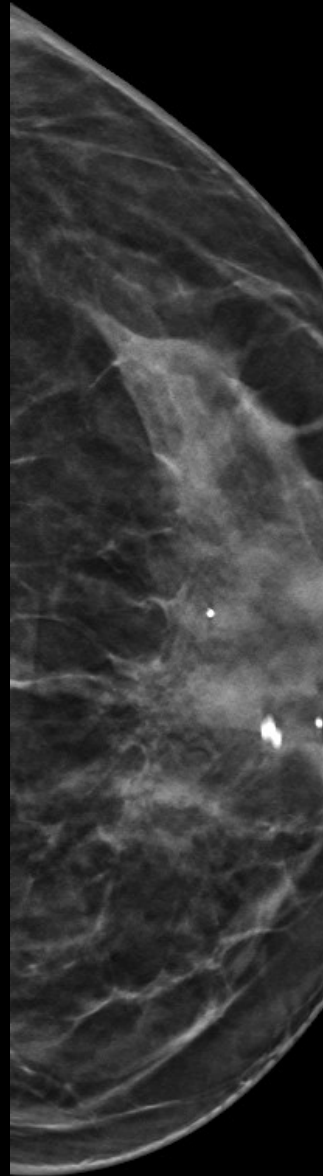
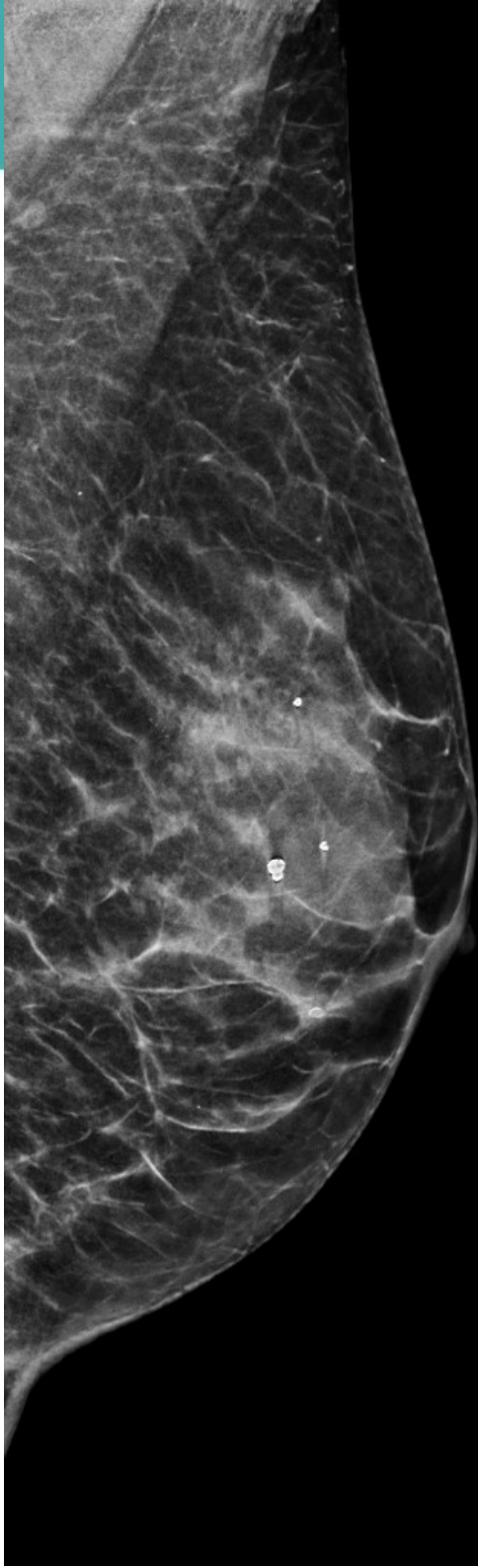
B3.....

CASO 1 : Struttura mammaria densa: distorsione strutturale meglio evidente in CC retroareolare profonda a sinistra



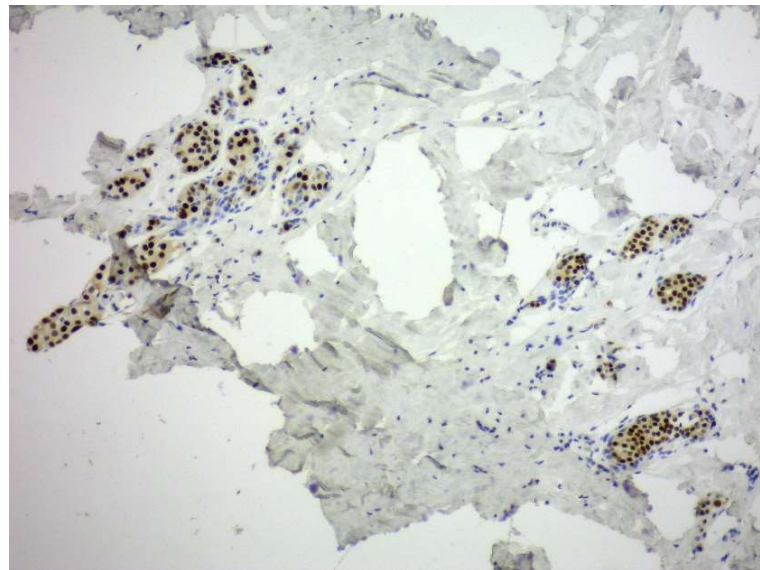
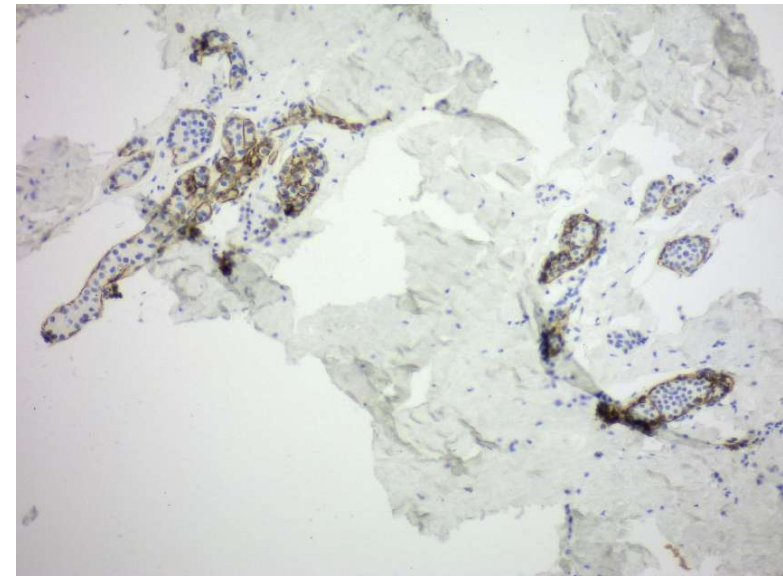
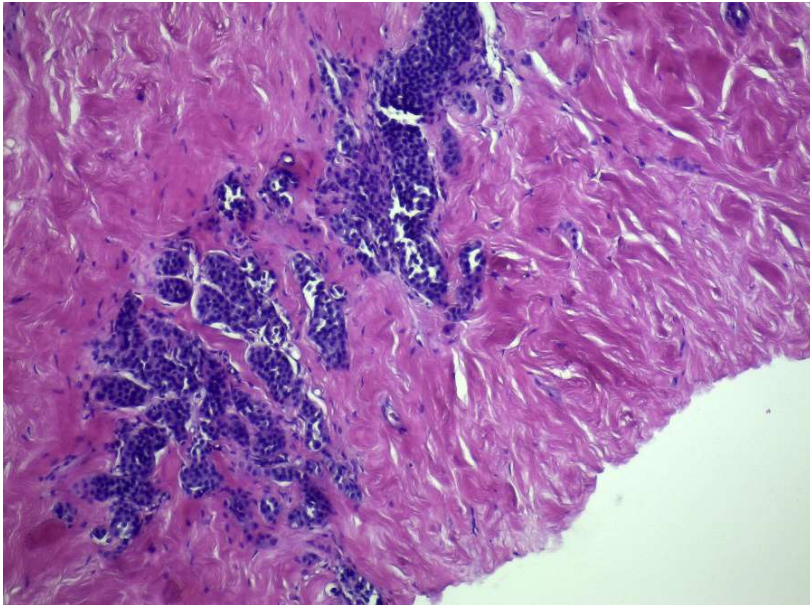
CASO 1

Birads 4



Diagnosi istologica 1° tempo:

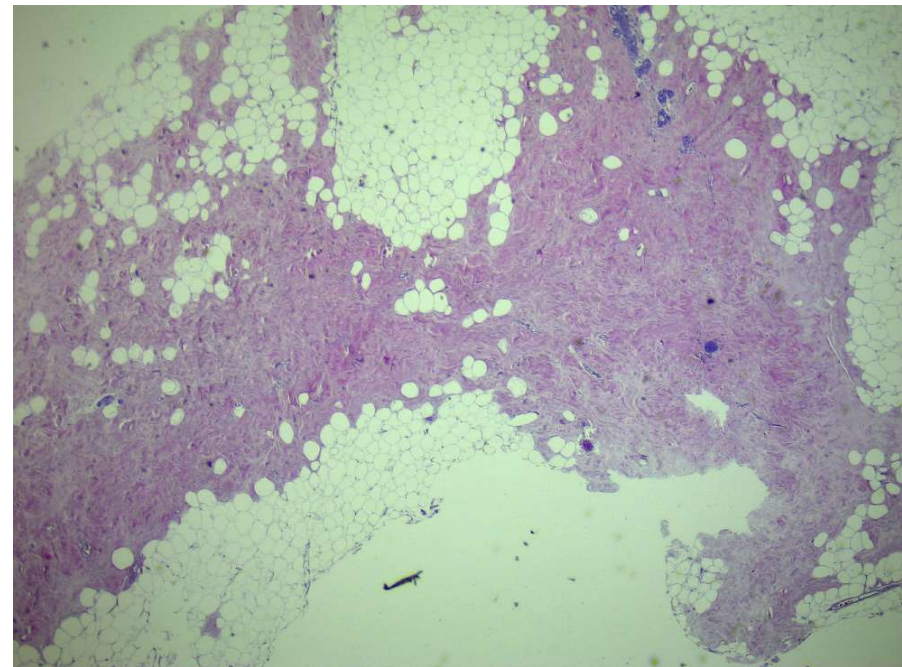
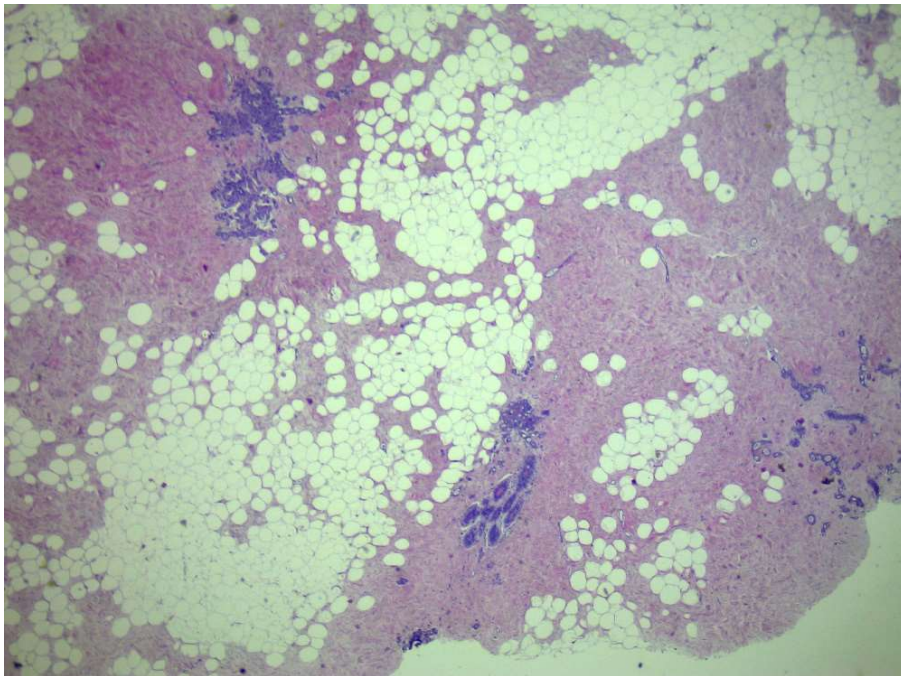
Frustoli disgregati da stravasi ematici di parenchima mammario, uno sede di un microfocolaio (estensione lineare massima: 2 mm) di neoplasia lobulare - iperplasia lobulare atipica. **B3**

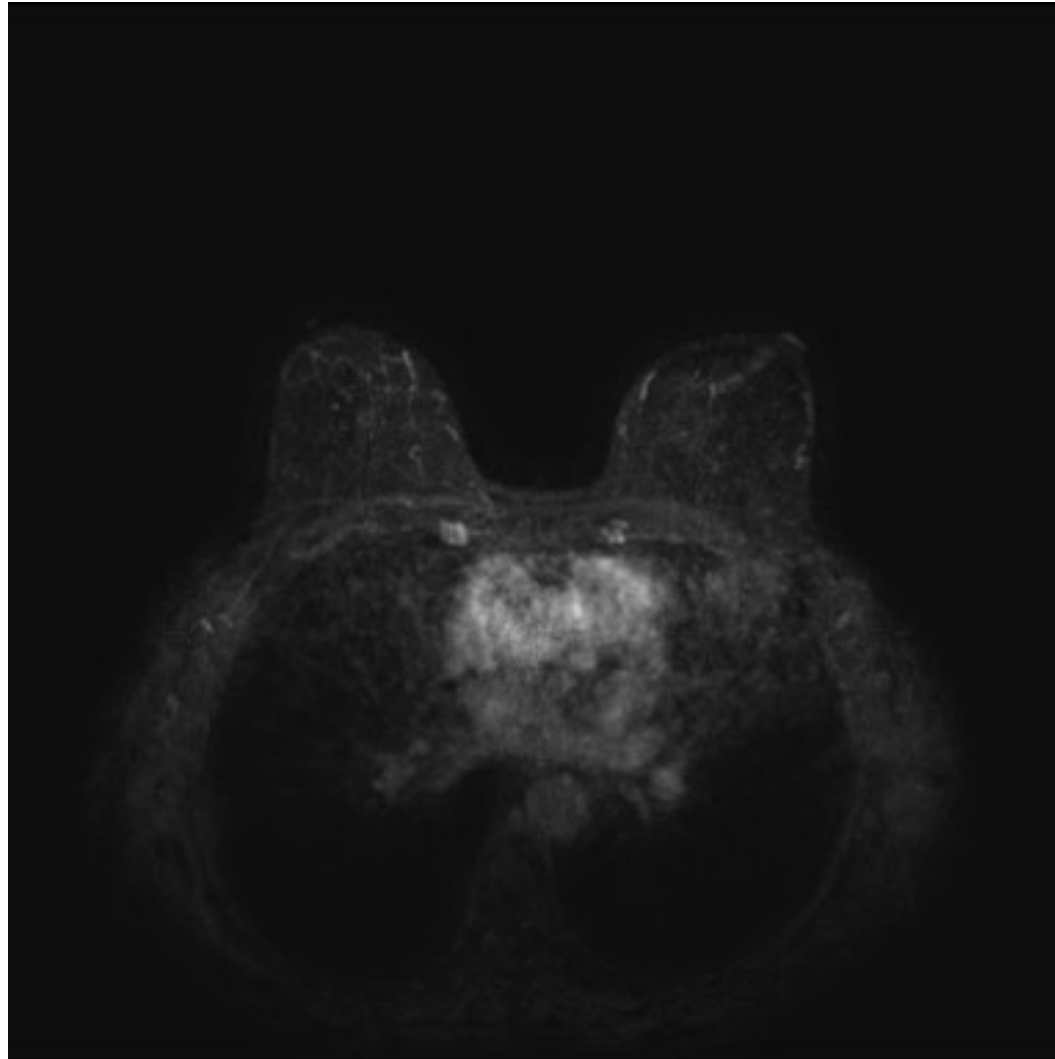


Eseguito nuovo prelievo bioptico VAB

Diagnosi istologica 2° tempo: prevalenti aree di fibrosi, occasionali focolai di adenosi sclerosante.

B2





RM: non enhancement sospetto

La neoplasia lobulare classica (LN) è classificata come lesione B3 e classificata dall'OMS come LCIS classica o iperplasia lobulare atipica (ALH).

Costituiscono un fattore di rischio e sono lesioni precursori non obbligate (aumento del rischio di sviluppo di carcinoma mammario in entrambe le mammelle) che conferiscono un rischio relativo 8-10 volte superiore rispetto alla popolazione generale [1].

Una recente meta-analisi ha calcolato che i rischi aggregati di upgrade a qualsiasi malignità in seguito alla diagnosi di LN, ALH o LCIS erano rispettivamente del 3,1%, 2,5% e 5,8% [2].

1. King TA, Pilewskie M, Muhsen S, Patil S, Mautner SK, Park A, et al. Lobular carcinoma in situ: a 29-year longitudinal experience evaluating clinicopathologic features and breast cancer risk. *J Clin Oncol* 2015;33(33):3945–52.

2. Shehata MN, Rahbar H, Flanagan MR, Kilgore MR, Lee CI, Ryser MD, et al. Risk for upgrade to malignancy after breast core needle biopsy diagnosis of lobular neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Radiol* 2020;17(10):1207–19.

Radiologia:

Alcuni autori ritengono che il LCIS sia solitamente occulto alla mammografia.

Quando si osservano microcalcificazioni, queste si trovano generalmente nel tessuto benigno adiacente, separato dall'architettura neoplastica lobulare, rendendo il LN un reperto occasionale nella grande maggioranza dei casi.

Altri autori hanno riscontrato che le microcalcificazioni sono comunemente associate a LN.

I tassi di upgrade sono più elevati (13-18%) per i LN associati a lesioni mass e calcificazioni.

Quando rilevati su RM o CEM, il reperto caratteristico è un enhancement non-mass.

Gestione

Diversi studi recenti suggeriscono che quando viene fatta una diagnosi di LN basata su CNB, non sono presenti altre lesioni che richiedono escissione (ADH, papilloma, radial scar) ed è presente concordanza radiologico-patologica, i tassi di upgrade sono inferiori al 5% [45].

Si consiglia di non eseguire l'escissione chirurgica di routine di ALH o LCIS quando le diagnosi radiologiche e patologiche sono concordanti e non sono presenti altre lesioni che richiedono escissione.

Taylor e coll, hanno riportato uno studio utilizzando i dati del National Cancer Data Base (NCDB) degli Stati Uniti, includendo donne con una diagnosi di **LCIS dal 2004 al 2013**.

Hanno scoperto che **solo il 5,4% delle donne non ha ricevuto un intervento chirurgico**, l'84,8% è stato sottoposto a escissione chirurgica, il 4% è stato sottoposto a mastectomia unilaterale e il **5,1% è stato sottoposto a mastectomia bilaterale come trattamento chirurgico definitivo**.

Nell'analisi multivariata le pazienti avevano maggiori probabilità di sottoporsi a mastectomia unilaterale o bilaterale (rispetto a nessun intervento chirurgico o escissione chirurgica) se erano più giovani, bianchi, assicurati o avevano maggiori comorbidità

Raccomandazioni

1. Quando un'agobiopsia rivela una LCIS classica in una lesione visibile all'imaging, si raccomanda di eseguire VAB/VAE. Successivamente, se vi è concordanza istopatologica-radiologica e non vi è alcuna lesione residua, l'intervento chirurgico non è necessario e la sorveglianza è giustificata. (evidenza/grado II/B)
2. In caso di discordanza radiologica-patologica dopo la diagnosi di CNB/VAB, si raccomanda un ulteriore esame tissutale in seconda linea, l'escissione chirurgica o la VAE. (evidenza/grado III/B)
3. **La mastectomia unilaterale o bilaterale non è più raccomandata nella LCIS classica**, a meno che non vengano identificati ulteriori fattori di rischio elevato durante una valutazione formale del rischio, come un'anamnesi familiare significativa o una mutazione genetica patogena nota. (evidenza/grado III/B)

Cosa abbiamo fatto noi?

GIC

Rivalutato il caso in toto il reperto di iperplasia atipica lobulare appare incidentale, ed essendo caratterizzato da basso rischio di progressione si concorda per follow-up clinico strumentale con monitoraggio eco mammografico ad 1 anno

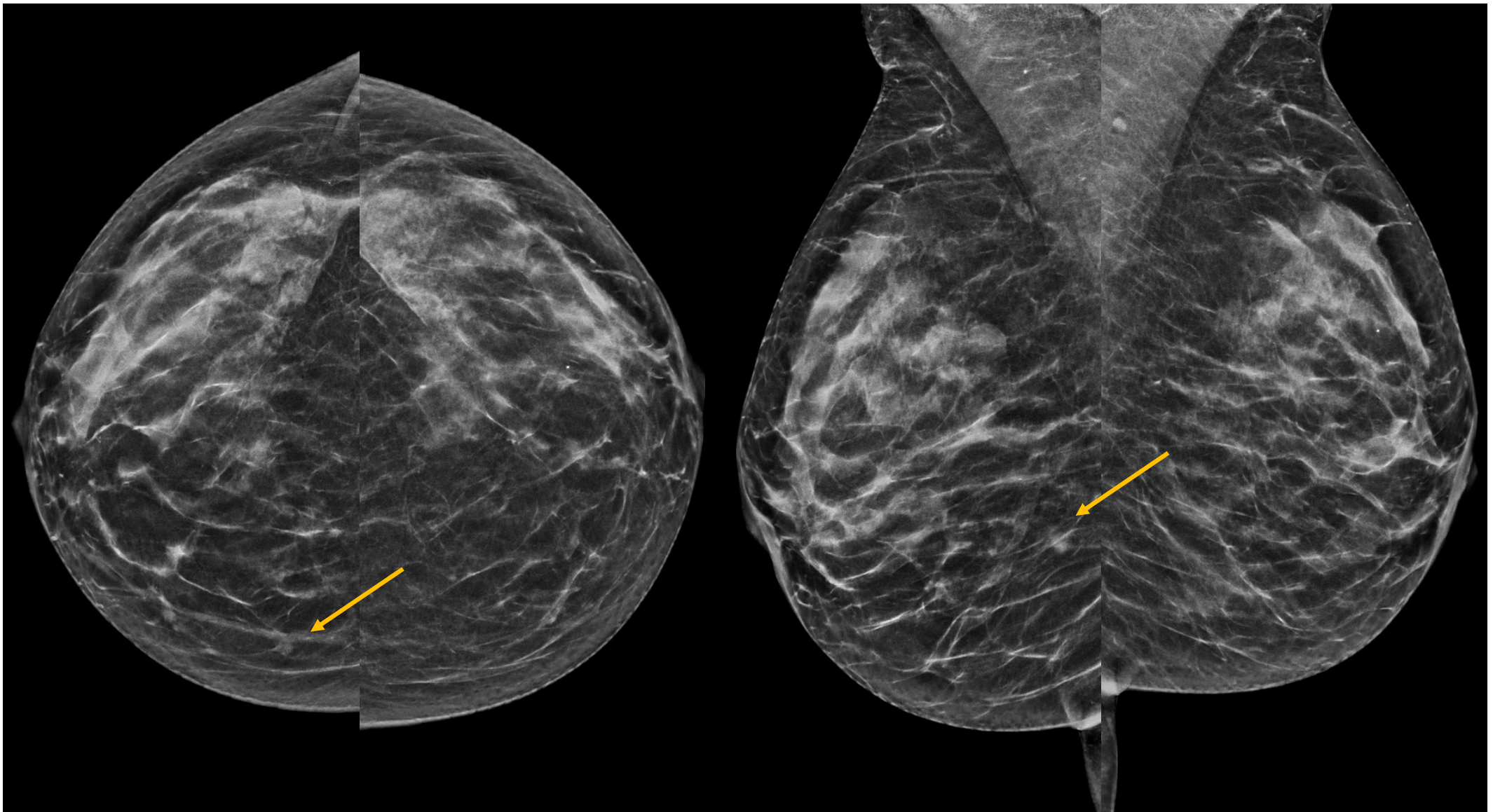
Gestione

Se la Paziente ha...

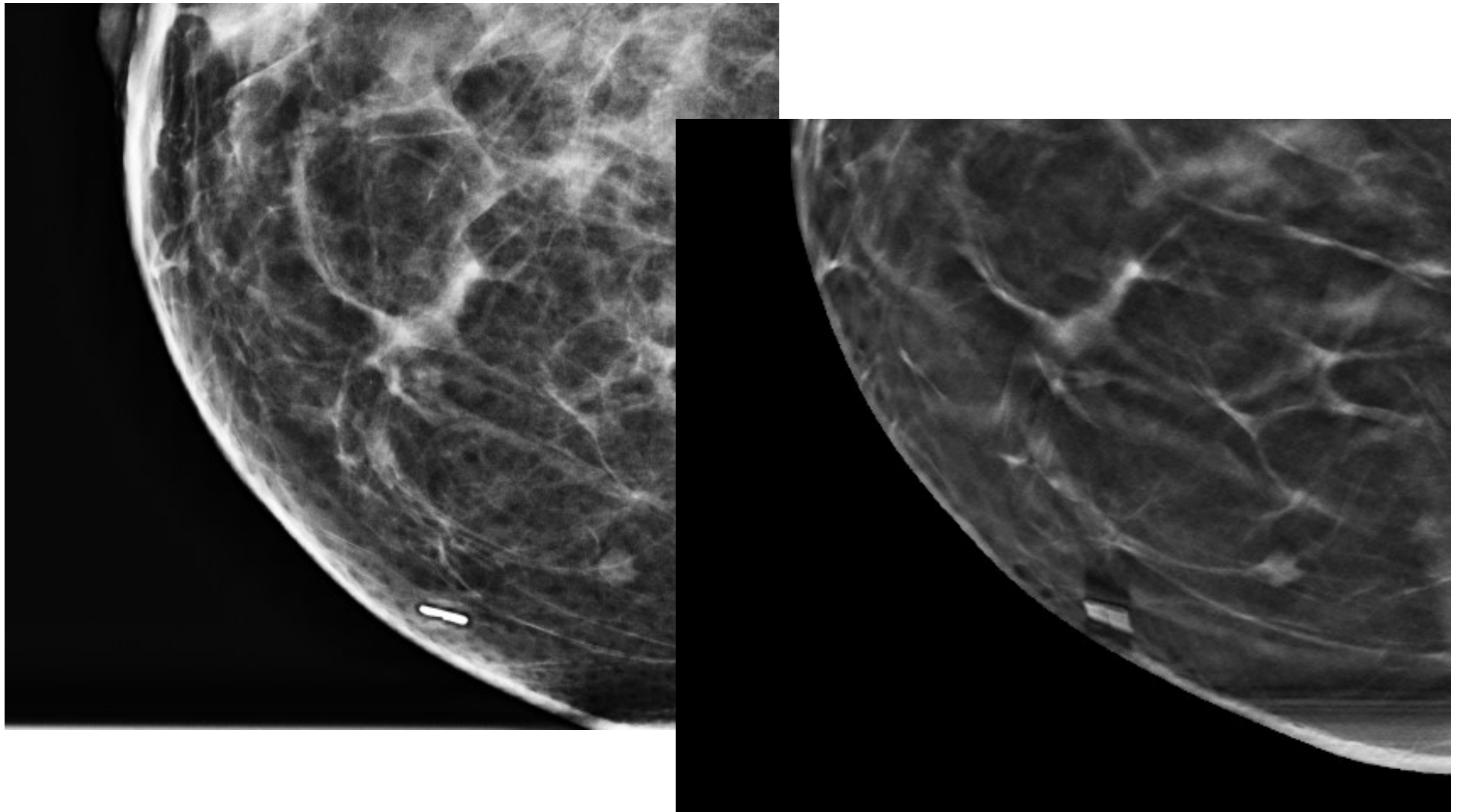
45 anni?

75 anni?

CASO2: Struttura mammaria fibroghiandolare; opacità a margini poco regolari al passaggio dei quadranti interni (Birads 4b)

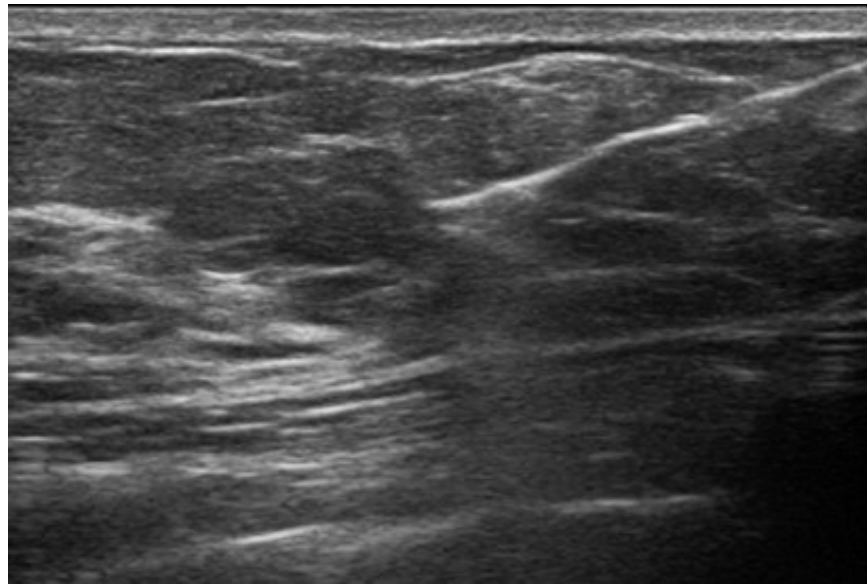
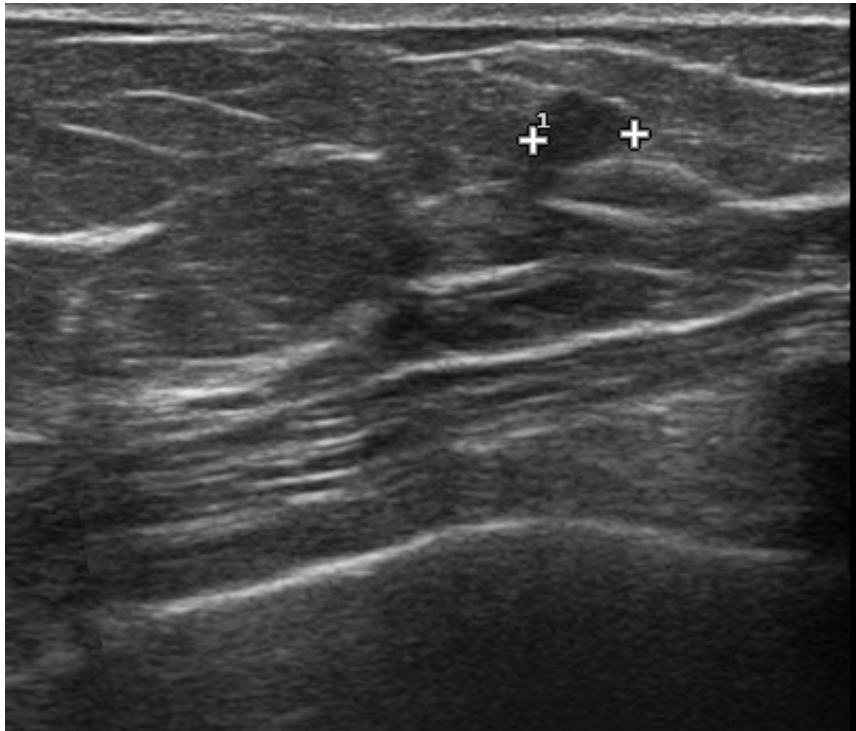


CASO2: Struttura mammaria fibrogliandolare; opacità a margini poco regolari al passaggio dei quadranti interni (Birads 4b)



CASO2: Struttura mammaria fibrogliandolare; opacità a margini poco regolari al passaggio dei quadranti interni (Birads 4b)

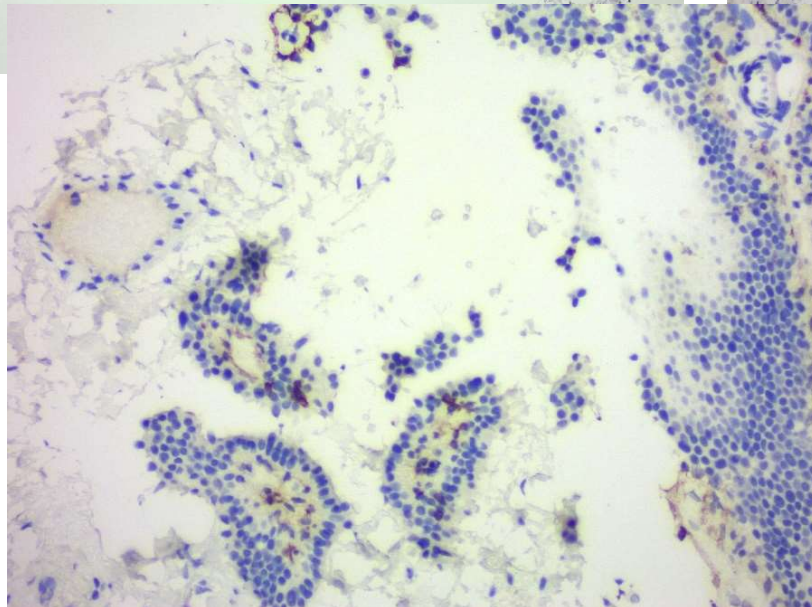
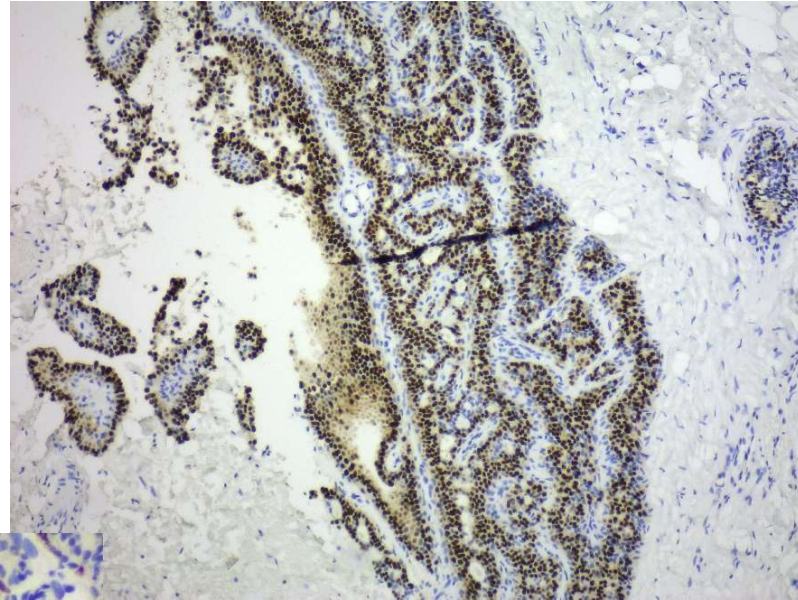
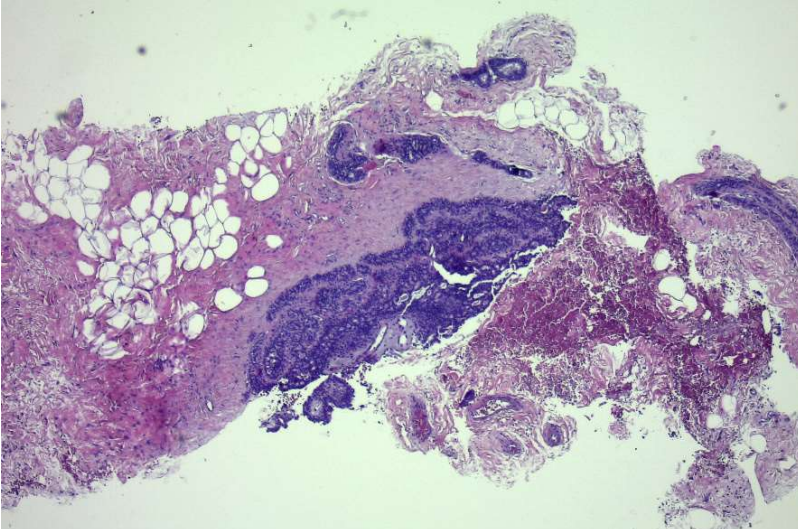
Ecografia: formazione ipoecogena lievemente disomogenea



CNB 14 G ecoguidata

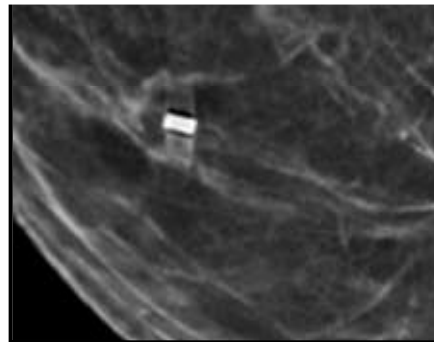
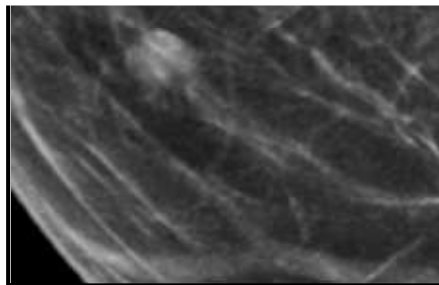
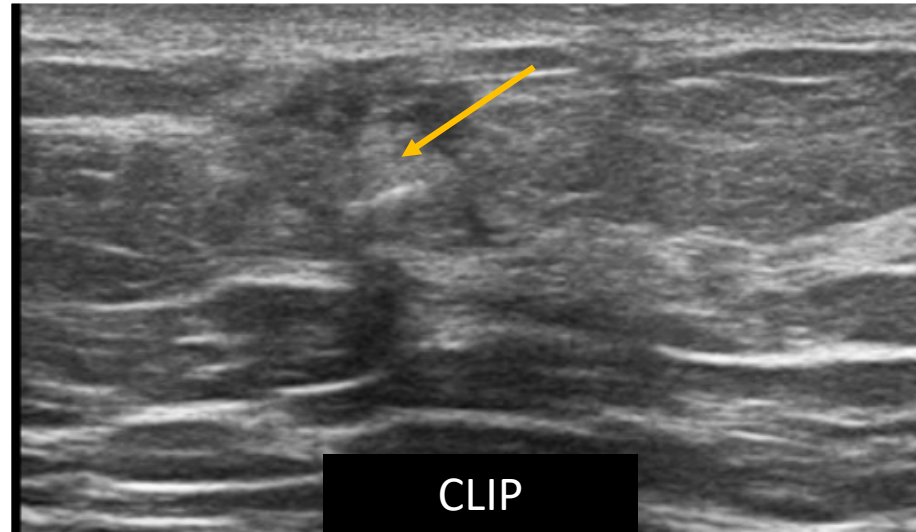
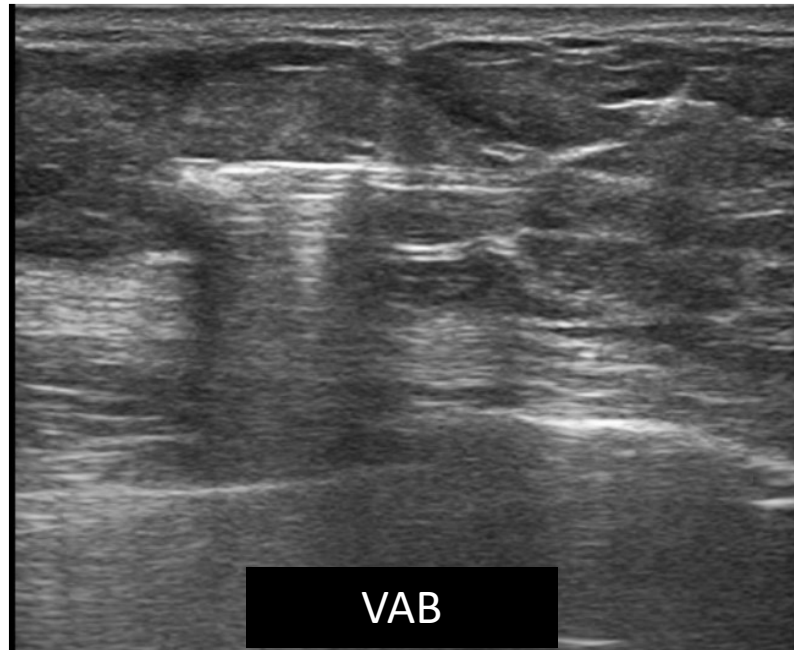
CASO2

Diagnosi istologica: ectasie cistiche dei dotti, adenosi sclerosante, adenosi florida, uno con focolaio marginale di lesione papillare con atipie (CK5/6 neg, ER +), estensione lineare massima 1.2 mm. **B3**



In GIC proposta revisione con prelievo VAB / VAE

CASO2: VAE ecoguidata



Radiologia

La mammografia può essere normale o può mostrare dotti dilatati, una massa retroareolare ben definita o calcificazioni nel 25% dei casi. Le calcificazioni sono spesso di carattere pleomorfo. La presenza di microcalcificazioni sospette rende più probabile la malignità.

L'ecografia di solito mostra un nodulo ben definito con o senza componenti cistiche o una piccola massa all'interno di un dotto dilatato. Il Color Doppler può dimostrare la vascolarizzazione interna o un tipico peduncolo vascolare

Istologia

Il DCIS in un papilloma viene diagnosticato quando l'ADH non di alto grado misura 3 mm o più. Pertanto, la valutazione dell'estensione dell'ADH, ove presente, è fondamentale per differenziare un papilloma con ADH da un DCIS in un papilloma.

Le caratteristiche a supporto dell'ADH all'interno di un papilloma includono un'architettura anomala (ad es. solida, cribriforme), la mancanza di uno strato mioepiteliale all'interno degli assi fibrovascolari e la dimostrazione di una popolazione cellulare monomorfa mediante immunisto chimica della cito cheratina basale / ER

Gestione

Rischio di upgrade su pezzo operatorio: La presenza di ADH è un forte predittore di upgrade della Lesione Papillare a carcinoma sia in situ che infiltrante.

Il rischio di upgrade è < 10% in assenza di atipia o ADH e aumenta al 27–36% nelle PL con ADH.

Raccomandazioni: una lesione papillare visibile all'imaging può andare incontro a VAB escissionale (VAE).

In presenza di atipia è raccomandata la successiva escissione chirurgica

In assenza di atipia se la lesione è completamente asportata può andare incontro a follow-up.

Se la lesione papillare non può essere completamente asportata con VAE richiede l'escissione chirurgica

Gestione

Se la Paziente ha...

45 anni?

75 anni?

La previsione del rischio per le donne con lesioni B3 può essere agevolata dall'uso di modelli predittivi online, come [il Breast Cancer Risk Assessment Tool](#) (BCRAT, basato sul modello di Gail) o il modello [International Breast Cancer Intervention Study](#) (IBIS Tyrer Cuzick)

Tuttavia, le prestazioni di questi modelli possono sovrastimare o sottostimare il rischio di successiva malignità dopo la diagnosi di una lesione B3

È dunque essenziale spiegare in modo approfondito la natura di queste lesioni durante la comunicazione con le pazienti per trasmettere la complessità della previsione del rischio e, sarebbe opportuno utilizzare fonti informative scritte in un linguaggio non specialistico.

Le procedure e la gestione degli interventi devono essere discusse con le pazienti nell'ambito di un processo decisionale condiviso.

TAKE HOME MESSAGES

La diagnosi preoperatoria di **B3** impone sempre la **discussione multidisciplinare**

- **Quale scelta terapeutica: trattamento percutaneo/chirurgia/follow-up**
- **Quale CORRETTO follow-up: sorveglianza con quale metodica e con quale periodicità**
- **Corrispondenza radio-istologica**

Grazie per l'attenzione

