



Definizione e significato clinico delle precancerosi mammarie

ISABELLA CASTELLANO*, ANNA SAPINO*, ALFONSO FRIGERIO**, SIMONETTA BIANCHI***, ANTONIO PONTI****, DANIELA TERRIBILE*****

■ * Sezione Anatomia Patologica, Dipartimento Scienze Biomediche e Oncologica, Università di Torino

** Specialista in Radiologia, CPO Piemonte, Torino

*** Dipartimento di Patologia Umana ed Oncologia, Università di Firenze

**** Sezione Epidemiologia dei Tumori, CPO Piemonte, Torino

***** Sezione di Chirurgia, Ospedale Policlinico Gemelli, Roma

La definizione clinica di precancerosi in generale è di una condizione patologica con elevata possibilità di evoluzione in tumore maligno; tale definizione implica quindi il concetto statistico di probabilità ed è di per sé suscettibile di differenti interpretazioni. In questi anni, nell'ambito della patologia mammaria l'avanzamento delle procedure di screening mammografico, pur consentendo il riconoscimento di lesioni sempre più precoci, ha prodotto altresì l'individuazione di alterazioni il cui significato clinico è in gran parte ancora sconosciuto. Questo ha comportato inevitabilmente confusione nella terminologia e nell'approccio clinico alla paziente con lesione precancerosa. Si è di conseguenza creata la necessità di nuove classificazioni e soprattutto si è manifestata sempre di più l'utilità di una discussione multidisciplinare di questi casi.

Sono stati pertanto promossi e messi a punto studi di correlazione radiologica, anatomo-patologica, clinica e chirurgica, volti soprattutto ad evitare il rischio di sovra trattamento di lesioni ad incerta evoluzione. In particolare si è cercato di evidenziare quali caratteristiche radiologiche, cliniche e morfologiche potessero identificare pazienti effettivamente a rischio di sviluppare un carcinoma invasivo.

Il quadro radiologico

Per quanto riguarda le caratteristiche radiologiche un recente studio (1) conclude che la classificazione istologica delle precancerosi non può essere supportata da una classificazione radiologica: infatti non esiste un quadro mammografico

univoco che indichi la presenza di una lesione sospetta in senso evolutivo.

Tuttavia, non c'è dubbio che il riscontro sui radiogrammi di depositi calcifici rappresenti il reperto più frequentemente associato con una diagnosi istologica di carcinoma in situ ed anche di lesioni iperplastiche precancerose. E' quindi sempre raccomandabile uno studio mammografico accurato che comprenda immagini ottenute con ingrandimento diretto con microfuoco (mentre è del tutto inadeguato il semplice ingrandimento digitale oggi consentito dai mammografi più recenti). Le immagini mammografiche a più alta risoluzione, offerte dall'ingrandimento con microfuoco, consentono un orientamento diagnostico in qualche caso patognomico (calcificazioni a stampo, nelle forme preinvasive di alto grado nucleare con necrosi) ed anche nei casi restanti (la grande maggioranza) consentono un primo orientamento diagnostico con diagnosi differenziale ipotetica tra alterazioni adenosiche o premaligne di basso grado (tipicamente nelle calcificazioni pulverulente) e tra lesioni nodulari benigne e lesioni premaligne di grado intermedio (calcificazioni a pietra triturrata, pleomorfe). Saranno poi i prelievi percutanei guidati o talvolta la biopsia chirurgica stessa a puntualizzare la diagnosi.

Una volta identificata la lesione si dovrebbe scegliere in base ad ogni singolo caso il metodo di prelievo più idoneo per l'esecuzione dell'esame anatomo-patologico. Diverse sono le scuole di pensiero, ma è comunque buona norma per tutti tentare sempre una valutazione ecografia del reperto, in quanto i moderni ecografi non raramente consentono di riconoscere le calcificazioni, specie se sono associate ad alterazioni nodulari anche di piccole dimensioni. In questi casi, l'agobiopsia ecoguidata con aghi di grosso calibro ("core-biopsy" con aghi 14G) è un metodo che consente, con costi ed invasività ridotti, una corretta tipizzazione istologica di molte lesioni. Ovviamente, i casi non riconoscibili ecograficamente richiederanno prelievi su guida stereotassica. Anche per questi, sebbene sia sempre più diffusa la pratica di

ricorrere a sistemi di prelievo con grosse cannule, del tipo con retroaspirazione motorizzata (cosiddetti sistemi “vacuum-assisted”), la semplice agobiopsia con ago tranciante da 14G dovrebbe secondo alcuni essere considerata la metodica di prima scelta per la maggior parte delle situazioni. In centri con notevole esperienza di citologia mammaria, specie se è possibile disporre di una valutazione estemporanea con colorazione rapida, anche il vecchio agoaspirato guidato (FNAB) può dare le informazioni necessarie; ciò vale però soprattutto dove entrino nella diagnosi differenziale lesioni preinvasive di medio o alto grado. Per lesioni di basso grado o per forme di iperplasia borderline, l’agobiopsia è in genere preferibile. Diversi sono i punti di vista in merito all’utilizzo dei sistemi vacuum-assisted a grande cannula (da 11G fino ad 8G). Per alcuni infatti non necessariamente offrono vantaggi sostanziali, tali da giustificarne l’impiego routinario in prima istanza nei prelievi stereotassici, considerandone la maggiore invasività ed il costo sostanzialmente più elevato. Per altri invece tale metodica risulta vantaggiosa ed indicata su microcalcificazioni sparse, non associate a nodulo, riducendo il numero di prelievi inadeguati e fornendo una chiara idea del tipo di lesione presente.

La scelta dei sistemi vacuum-assisted resta però inevitabilmente discutibile se l’area di calcificazioni indeterminate da valutare è alquanto estesa e di tipo pulverulento. In queste situazioni si può prendere in considerazione come approccio di prima istanza anche una tipizzazione chirurgica mediante biopsia ampia, sulla base del fatto che i possibili focolai preinvasivi o invasivi collegati con queste iperplasie diffuse spesso non sono collocati in stretta corrispondenza dei depositi calcifici, anzi possono trovarsi in posizione eccentrica rispetto al gruppo di calcificazioni o ad una certa distanza da queste.

Le classificazioni anatomo-patologiche

Una volta effettuato il prelievo, l’esame istologico di solito fornisce maggiori informazioni sul tipo di lesione precancer-

rosa, ma anche l’anatomo-patologo può trovarsi di fronte a dubbi diagnostici. La definizione morfologica di lesione precancerosa è quella di “proliferazione epiteliale atipica localizzata all’interno della struttura duttale o lobulare in cui insorge, che non supera la membrana basale e la cui presenza è associata al rischio di sviluppare un carcinoma” (2) e in questa definizione rientrano lesioni epiteliali piatte (FEA), l’iperplasia duttale atipia (ADH), l’iperplasia lobulare atipica (ALH). Tutte queste lesioni posseggono criteri morfologici poco standardizzabili, basati per lo più su caratteristiche cito-architetture o dimensionali che generano una discordanza nella diagnosi anatomo-patologica.

Alcuni studi di genetica e biologia molecolare (3,4,5), hanno evidenziato che le FEA e le ADH presentano in effetti caratteristiche fenotipiche e genetiche simili al carcinoma duttale in situ ben differenziato e alle neoplasie lobulari. Tali risultati hanno quindi indicato una possibile derivazione dei carcinomi duttali in situ di basso grado da lesioni quali FEA e ADH ed una diversità genetica fra carcinomi duttali in situ di alto e basso grado. Tutto questo ha supportato la teoria che è alla base della proposta classificativa del WHO 2003 (6) in cui le lesioni proliferative intraduttali sono state incluse nelle cosiddette Neoplasie Duttali Intraepiteliali “DIN” insieme ai carcinomi in situ duttali.

La classificazione DIN prevede quindi la:

- neoplasia duttale intraepiteliale grado 1A (DIN 1A) = atipia epiteliale flat
- neoplasia duttale intrepiteliale grado 1B (DIN 1B) = iperplasia duttale atipica
- neoplasia duttale intraepiteliale grado 1C (DIN 1C) = carcinoma duttale in situ ben differenziato grado 1
- neoplasia duttale intraepiteliale grado 2 (DIN2) = carcinoma duttale in situ moderatamente differenziato grado 2
- neoplasia duttale intraepiteliale grado 3 (DIN 3) = carcinoma duttale in situ scarsamente differenziato grado 3.



La proposta della WHO è quindi quella di creare un “continuum patologico” di queste lesioni, suddividendole in gradi, dalle più indolenti alle più aggressive; tuttavia, il rischio è che questa nuova classificazione generi confusione tra il concetto di “lesione precancerosa” della mammella e il concetto di “lesione pre-invasiva”, in cui le cellule epiteliali, di per sé già maligne, non invadono ancora lo stroma mammario.

Va sottolineato comunque che, come riportato nella edizione del WHO, la maggioranza dei partecipanti al gruppo di lavoro si è dichiarata favorevole a mantenere la terminologia tradizionale anziché introdurre la classificazione DIN e viene anche sottolineato che in riferimento al management clinico, qualora si scelga di introdurre la classificazione DIN si continui comunque a riportare anche la terminologia tradizionale.

Allo stato attuale delle conoscenze, se da un lato le similitudini morfologiche e genetiche tra l'iperplasia duttale atipica ed il carcinoma duttale in situ ben differenziato fanno sorgere qualche dubbio sulla validità di separare queste due entità, è altrettanto da sottolineare che esistendo comunque tra le due entità delle differenze sia sotto il profilo morfologico che prognostico i dati di cui disponiamo al momento supportano il concetto che l'iperplasia duttale atipica possa essere interpretata come un precursore del carcinoma duttale in situ ben differenziato e quindi del carcinoma invasivo grado I.

Sotto il profilo clinico, la distinzione tra lesioni “precancerose” e carcinomi duttali in situ rimane tuttora valida poiché mentre per le prime è prevista solo la sorveglianza mammografica, per i secondi è prevista o una ampia exeresi con margini di exeresi chirurgica negativi, più radioterapia; o una mastectomia in base alla estensione della lesione in ambito mammario.

E' inoltre noto dalla letteratura che esiste una certa discordanza tra gli anatomo-patologi nella diagnosi pre-operatoria (needle core biopsy e vacuum assisted needle core biopsy) delle lesioni precancerose categorizzate come B3. Tale di-

scordanza riguarda principalmente la diagnosi istologica preoperatoria di alcune sottocategorie, quali la ADH e le lesioni a cellule colonnari con atipia ed è da attribuire in prima istanza alle stesse problematiche riportate nei numerosi studi di concordanza su biopsia chirurgica ovvero la mancanza, per alcuni quadri patologici, di criteri morfologici chiari, dettagliati, facili da applicare e riproducibili. Non è da escludere inoltre che anche il tipo di prelievo abbia un suo peso specifico in questo sottogruppo di lesioni, trattandosi di frustoli di tessuto talora frammentati.

Per quanto concerne l'iperplasia lobulare atipica, questa è distinta dal carcinoma lobulare in situ di tipo classico dal grado di distensione delle unità lobulo-dotto terminale coinvolte.

La classificazione del WHO suggerisce per queste entità la definizione di neoplasia lobulare intraepiteliale grado 1 (LIN 1) e neoplasia lobulare intraepiteliale grado 2 (LIN 2) rispettivamente. Mentre la LIN 1 è da sempre considerata una lesione “precancerosa” in analogia alla iperplasia duttale atipica, la LIN 2 viene riportata dai vari studi o come lesione “precancerosa” o come precursore obbligato (in tempi variamente lunghi) del carcinoma invasivo. Da un punto di vista clinico, il significato che viene attribuito alla LIN 1 e LIN 2 è quello di lesioni “precancerose” e vengono seguite con stretto follow-up più o meno tamoxifene.

Una menzione a parte merita il carcinoma lobulare in situ di tipo pleomorfo LIN 3 il quale per le affinità morfologiche con il carcinoma duttale in situ scarsamente differenziato e per un profilo biologico più aggressivo (elevata attività proliferativa) va considerato, pur in assenza al momento di studi clinici con lungo follow-up, alla stregua di un carcinoma duttale in situ ovvero come un precursore obbligato del carcinoma invasivo anziché un marcatore di rischio.

L'epidemiologia delle lesioni B3 “lesioni a significato biologico incerto”

Viene a questo punto da domandarsi quanto siano frequenti

nella pratica diagnostica routinaria quotidiana queste lesioni. Per rispondere a tale domanda ci siamo affidati all'esperienza del Centro di Prevenzione Oncologica del Piemonte, dove abbiamo potuto constatare che l'incidenza annuale delle diagnosi anatomo patologiche pre-operatorie da screening classificate B3 "lesioni a significato biologico incerto" tra gli anni 2001-2007 è stata di circa 1 donna su ogni 1000 partecipanti. E' comunque da sottolineare che il dato si riferisce alle sole donne che sono state successivamente operate. Non sembra esserci in questi ultimi anni un trend temporale in aumento di questo tipo di diagnosi; esistono invece differenze significative tra le diverse unità di screening e di approfondimento diagnostico: ciò evidenzia la necessità, come spesso avviene per le lesioni borderline, di approfondire e specificare i protocolli di approfondimento e di studiare e discutere la riproducibilità nella diagnosi.

Il riscontro post-operatorio in seguito ad una diagnosi istologica di B3 è stato negli stessi anni benigno nel 75% dei casi, in situ nel 15% e invasivo nel 10%. Tra le 107 lesioni benigne 47 (44%) sono lesioni proliferative con atipia (IDA, ILA, metaplasia apocrina atipica, radial scar, papillomatosi), associate a un rischio aumentato di carcinoma mammario. Ma soltanto poco più di un quarto delle lesioni proliferative con atipia emergono da una diagnosi di B3, mentre poco meno di un altro 5% ha B4 (e il 6% B1, l'8% B2). Tra le lesioni che non hanno un istologico o microistologico pre-operatorio, il 30% ha una diagnosi citologica di C3, il 15% di C4 e il 3% di C5. Tra le stesse lesioni (quelle che non hanno avuto una core biopsy o una biopsia vacuum assisted) il quadro mammografico è R3 nel 29% dei casi e R4 nel 45%.

In questa casistica, le lesioni proliferative con atipia rappresentano in totale circa l'1.5 per 1000 delle diagnosi istologiche postoperatorie nelle donne sottoposte a screening e si presentano nell'88% dei casi come lesioni non palpabili. Rappresentano il 35% delle lesioni benigne operate. In tutti i casi hanno ricevuto un intervento conservativo, ma nel 5%

dei casi sono state sottoposte a intervento sull'ascella per la ricerca del linfonodo sentinella.

In ambito italiano dati di confronto possono essere ricavati dall'indagine annuale sulla diagnosi e terapia dei casi identificati allo screening, la cosiddetta survey sqtm, dal nome dell'archivio informatico utilizzato. I dati sono molto simili a quelli tratti dalla casistica torinese. Delle circa 400 lesioni benigne operate presenti nel database, il 34% è rappresentato da lesioni "a rischio" secondo la definizione data precedentemente. Di queste un quarto, come nella casistica di Torino, ha avuto una diagnosi pre-operatoria di B3. Nessuna donna ha avuto mastectomia, ma una proporzione maggiore che a Torino è stata sottoposta a linfonodo sentinella (11%). Questi dati, quasi identici nelle due casistiche, nascondono tuttavia una grande variabilità. Questa emerge nel confronto tra le Regioni, in due delle quali la proporzione di lesioni benigne a rischio raggiunge il 50%, e la differenza tra Regioni è statisticamente significativa.

E' bene identificare e operare (certo evitando qualsiasi intervento sull'ascella) le lesioni proliferative con atipia diagnosticate allo screening? Lo screening mammografico non è stato concepito e la sua efficacia non è stata provata per diagnosticare lesioni benigne a rischio. In donne che partecipano regolarmente allo screening, la probabilità di ricevere una biopsia pre-chirurgica può essere molto alta, negli Stati Uniti è stata stimata addirittura in poco meno del 20% dopo dieci anni. Dunque la cautela è d'obbligo. Tuttavia occorre ricordare che il rischio associato a queste lesioni pare essere piuttosto elevato, dell'ordine di quattro volte rispetto alla popolazione sana (10) e le lesioni sembra siano proprio precursori e non semplicemente marcatori di rischio, dal momento che il cancro successivo è prevalentemente omolaterale. Si tratta dunque di un argomento aperto e importante per la ricerca e le ricadute sullo screening di popolazione.

Chirurgia o stretto follow-up?

Diverse sono le scuole di pensiero anche a riguardo del management della paziente che ha ricevuto una diagnosi anatomo-patologica di lesione precancerosa.

Per quanto riguarda l'ADH, il problema è stato parzialmente risolto grazie alle ultime direttive delle Linee guida Europee del 2005 (7) in cui si stabilisce che tale lesione se presente su microistologico venga considerata una "proliferazione duttale atipica", in cui il patologo non può decidere se si tratta di DCIS di basso grado o di ADH, ma necessita per questo di una biopsia chirurgica adeguata.

L'atteggiamento chirurgico invece di fronte ad una diagnosi di B3 per FEA resta invece estesamente dibattuto in letteratura. Esistono frange più interventiste (8) che pongono forse

in modo fin troppo semplicistico comunque l'indicazione alla biopsia escissionale. Questo atteggiamento tuttavia si scontra con una frangia più a favore di uno stretto follow up della paziente (9) anche a causa degli indicatori di qualità del trattamento, che mirano a limitare al minimo possibile il numero di interventi per patologia benigna.

Come precedentemente affermato nell'ambito delle lesioni B3 circa un quarto dei casi si rivela essere maligno all'esame istologico definitivo. Ciò significa che la verifica istologica attraverso biopsia escissionale di principio porterebbe ad un sovra-trattamento nei restanti tre quarti dei casi. La necessità quindi di bilanciare il rischio di sotto-stima di patologie maligne o di sovra-trattamento di alterazioni benigne ci deve indurre ad una valutazione più attenta delle componenti di questo insieme certamente molto eterogeneo definito come B3. Molto differente è infatti il potenziale di malignità all'esame istologico definitivo a seconda della lesione evidenziata dall'esame micro-istologico derivante dalla biopsia percutanea.

In termini di comportamento ciò si può tradurre così: laddove si riscontrino entità istologiche con atipie (iperplasia duttale atipica/differenti tipi di LIN) la possibilità di sottostima di lesioni maligne derivante dal campionamento o insite nella natura della lesione fa porre indicazione alla biopsia escissionale, mentre al contrario il rilievo di "radial scar" o di lesioni papillari può consentire un controllo seriato nel tempo; una valutazione personalizzata invece deve essere considerata nel sospetto di lesioni filloidi.

Tutto questo non può prescindere peraltro da una serie di variabili connesse a tutto il processo clinico-diagnostico, ovvero una stretta correlazione con il quadro radiologico (e a questo riguardo sembra che l'RM mammaria possa offrirci sempre di più informazioni interessanti riguardo le caratteristiche di malignità) con il tipo di procedura utilizzata per il prelievo (core biopsy vs procedure vacuum assistite) con la quantità e la qualità del prelievo tissutale oltre che alla specifica esperienza del patologo stesso, all'età e all'anamnesi specifica della paziente. Ciò a sottolineare ancora una volta l'importanza di un approccio ragionato e condiviso all'interno di un team specialistico dedicato. Proprio la caratteristica di eterogeneità delle lesioni B3 ed il discreto numero di variabili connesse con la situazione clinico-diagnostica relativa alle lesioni precancerose può influire sul comportamento del chirurgo determinando scelte ed indirizzi diversi talora anche all'interno della stessa istituzione. Spesso vi sono decisioni, anche in campo senologico, dettate più da un atteggiamento di tipo "difensivo" che da oggettive indicazioni specialistiche.

Nonostante quindi il concetto di lesione precancerosa si tra-

duca nella possibilità di sviluppare un carcinoma invasivo, non esistono fino ad oggi segni radiologici, clinici o anatomo-patologici che possano indicarci quali pazienti siano più a rischio di altre.

E' comunque esperienza quotidiana di tutti che un corretto approccio multidisciplinare con una reale discussione con i vari attori del processo diagnostico-terapeutico senologico aiuti molto a scegliere indirizzi uniformi e verificabili nel tempo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Kim MJ et al. Columnar cell lesions of the breast: mammographic and US features Eur J Radiol. 2006 Nov;60(2):264-9
- 2) Wellings SR An atlas of subgross pathology of human breast with special reference to possible precancerous lesions. J Natl Cancer Inst 1975, 55; 231-273.
- 3) Abdel-Fatah TM et al. High frequency of coexistence of columnar cell lesions, lobular neoplasia, and low grade ductal carcinoma in situ with invasive tubular carcinoma and invasive lobular carcinoma. Am J Surg Pathol 2007;31:417-426
- 4) Simpson PT et al. Columnar cell lesions of the breast: the missing link in breast cancer progression? A morphological and molecular analysis. Am J Surg Pathol 2005;29:734-746.
- 5) Abdel-Fatah TM et al. Morphologic and molecular evolutionary pathways of low nuclear grade invasive breast cancers and their putative precursor lesions: further evidence to support the concept of low nuclear grade breast neoplasia family. Am J Surg Pathol. 2008 Apr;32(4):513-23.
- 6) "World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs". Tavassoli FA and Devilee P (eds). Lyon, 2003
- 7) European Commission. European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis. (2006) 4th edition. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities.
- 8) Kunju LP and Kleer CG. Significance of flat epithelial atypia on mammotome core needle biopsy: Should it be excised? Hum Pathol. 2007 Jan;38(1):35-41
- 9) Martel M, et al. Flat DIN 1 (flat epithelial atypia) on core needle biopsy: 63 cases identified retrospectively among 1,751 core biopsies performed over an 8-year period (1992-1999). Virchows Arch (2007) 451:883-891
- 10) Hartmann LC et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer N Engl J Med. 2005 Jul 21;353(3):229-37