

L'inconsistenza della diagnosi di cancro duttale in situ

O. BUONOMO¹, P. ORSARIA¹, A.V. GRANAI¹, A. GIOIA¹, D. VARVARAS¹, C. DE LUCA¹,
P. ROSSI¹, E. BONANNO², E. GIACOBBI², E. COSSU², I. PORTARENA³, M. ROSELLI³,
G. PETRELLA¹

Departments of ¹Surgery and of ²Biopathology and Imaging and of ³Internal Medicine,
Tor Vergata University, Rome, Italy

SUMMARY: Inconsistency of DCIS diagnosis.

O. BUONOMO, P. ORSARIA, A.V. GRANAI, A. GIOIA, D. VARVARAS, C. DE LUCA, P. ROSSI, E. BONANNO, E. GIACOBBI, E. COSSU, I. PORTARENA, M. ROSELLI, G. PETRELLA

Background: Classifying ductal carcinoma in situ (DCIS) remains problematical for interpretation of specified histological features and field selection where morphology is heterogeneous. Emphasis is placed on the role of intraductal proliferative lesions as risk factors of variable magnitude in subsequent development of invasive breast carcinoma. The present study is designed to investigate the relative contribution of diagnostic and treatment paradigms on the lack of consistency in the analysis of these lesions.

Materials and methods: A cohort of in situ lesions of the breast was reviewed according to ductal intraepithelial neoplasia (DIN) classification adopted by the World Health Organization (WHO). In this retrospective study 458 patients with DIN diagnosed by core needle biopsy had undergone conservative or radical surgical treatment and SLNB in cases of DIN1C-DIN3.

Results: Breast conservative surgery was the definitive treatment in 80% of cases. All the SLNs sampled showed 1.2% (4/336) positivity of metastatic or micrometastatic nodal involvement by H&E stain while the IHC assessment for cytokeratin showed 4.5% (15/336) positivity.

Conclusions: The widely recognised variation in the growth pattern of DCIS makes difficult to identify uniform indications for clinical procedure. Although the incidence of metastases in patient with initial diagnosis of DIN is considered to be low, SLNB remains an attractive option to guarantee oncological safety. In patients at high risk occult invasion does occur and without lymphatic analysis, undertreatment is possible.

KEY WORDS: breast cancer, ductal carcinoma in situ, sentinel node biopsy, underestimation.

Premessa

Il carcinoma duttale in situ (DCIS) rappresenta un gruppo eterogeneo di proliferazioni cellulari variabili nell'aspetto citologico e architettonico, per alcune delle quali si ritiene ci siano conseguenze cliniche maggiori (1, 2). La diagnosi di alcune caratteristiche patologiche del tessuto neoplastico produce importanti informazioni per pianificare il corretto trattamento diagnostico-terapeutico in base allo stadio della malattia (3). Tuttavia, la classificazione del cancro duttale in situ e delle iperplasie epiteliali è associata ad un notevole disaccordo tra gli osservatori, il che rende inattendibile la prognosi. L'interpretazione dei risultati rimane problematica per l'eterogeneità intrinseca delle caratteristiche istologiche nonché per la variabilità nella selezione del campione da esaminare (4). Il presente studio si propone di investigare il ruolo di alcuni paradigmi diagnostico-terapeutici nell'accuratezza identificativa del cancro duttale in situ. Particolare attenzione viene posta al ruolo delle lesioni proliferative intraduttali come fattore di rischio di entità variabile per il successivo sviluppo di cancro mammario invasivo. Con il crescente supporto degli studi molecolari è stato proposto di classificare queste proliferazioni come "neoplasie duttali intraepiteliali" (DIN) (5). Una serie di lesioni duttali in situ della mammella è stata esaminata secondo la classificazione DIN con lo scopo di definire il trattamento chirurgico ottimale includendo la biopsia del linfonodo sentinella (SLNB).

Materiali e metodi

In questo studio 458 pazienti con diagnosi di neoplasia duttale intraepiteliale (DIN) effettuata tramite microbiopsia percutanea sotto guida ecografica o stereotassica (Mammotome, Ethicon Endo-Surgery, 11-

Corrispondenza Autore:
Prof. Oreste Claudio Buonomo
Department of Surgery
Tor Vergata University, Rome, Italy
Via Laurentina, 488 - 00143 Rome
E-mail: o.buonomo@inwind.it

© Copyright 2009, CIC Edizioni Internazionali, Roma

gauge), sono stati sottoposti a trattamento chirurgico conservativo o radicale. Inoltre è stata eseguita la biopsia del linfonodo sentinella nei casi classificati come DIN1C-DIN3. Gli accertamenti patologici hanno incluso la valutazione dimensionale del tumore primitivo, il grado e il tipo istologico così come lo stato linfonodale. Tutte le lesioni sono state suddivise in tre classi in accordo alla classificazione della European Pathologist Working Group (G1, G2, G3) e alla classificazione di Tavassoli et al. (DIN1C, DIN2, DIN3) adottata dalla World Health Organization (WHO) (6). Sono stati descritti quattro differenti pattern architetturali: comedonico, cribriforme, papillare e solido (Tabella 3). L'estensione delle cellule tumorali nei tessuti adiacenti oltre la membrana basale in più di una localizzazione con diametro maggiore a 1mm è stata considerata microinvasione. Per valutare ulteriormente la microinvasione l'analisi immunohistochimica è stata praticata in pazienti selezionati, includendo tutti quelli con evidenza di ripetizione neoplastica metastatica nel linfonodo sentinella. Quando possibile sono stati valutati lo stato recettoriale per estrogeni(ER) e progesterone (PgR), l'indice di marcatura Ki-67 e la sovraespressione di HER2/NEU. I linfonodi sentinella sono stati inviati al laboratorio di anatomia patologica immediatamente dopo il prelievo. Quando riscontrata una metastasi di 2 mm o dimensioni maggiori sulla sezione congelata, è stata praticata solo una colorazione con Ematossilina-Eosina. Quando non identificato tessuto metastatico o rilevate solo cellule tumorali isolate o micrometastasi è stata eseguita una marcatura immunohistochimica con anticitocheratina (Betcon Dickinson Immunocytometry Systems, San Jose, CA, USA) (7). Lo stato linfonodale è stato definito in accordo al sistema di stadiazione TNM per le neoplasie mammarie (8). Tutti i pazienti classificati come DIN1C-DIN3 sono stati inviati all'oncologo per il trattamento post-chirurgico. I test di Fisher e del Chi-quadro sono stati utilizzati per comparare i dati. La media e la mediana sono state controllate utilizzando il Mann-Whitney U-test. I due valori di coda del $P < 0.05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

Risultati

L'intervento chirurgico è stato eseguito in 458 pazienti inclusi nello studio, di cui 336 diagnosticati come DIN1C-DIN3 e sottoposti a biopsia del linfonodo sentinella. Le caratteristiche dei pazienti alla diagnosi vengono descritte nella Tabella 1. L'età alla diagnosi, del menarca, della menopausa e della prima gravidanza, insieme alla contraccezione orale, la terapia ormonale sostitutiva e le dimensioni della lesione non sono risultate associate con il grado di neoplasia duttale in-

TABELLA 1 - CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI ALLA DIAGNOSI.

Variabile	N. = 229
Età media	51.7±11.9
Range	24-83
Pre-menopausa	55%
Post-menopausa	45%
Storia familiare	23%
Familiarità	16%
Menarca	12.8+/-1.8
Range	9-18
Menopausa	49.7+/-5.7
Range	40-60
Gravidanze precedenti	77.5%
Terapia ormonale sostitutiva	6.7%
Contraccezione orale	7.6%

traepiteliale DIN (Pearson Chi-Square > 0.05%). La dimensione media delle neoplasie è stata di 9.5 mm. L'incidenza di multifocalità è stata del 37% mentre la presentazione clinica ha incluso le microcalcificazioni nella maggioranza dei pazienti (84%) (Tabella 2). Le caratteristiche istopatologiche identificate vengono elencate nella Tabella 3. Il profilo recettoriale e gli aspetti differenziativi delle lesioni DIN1C-DIN3 vengono descritti nella Tabella 4. Istologicamente la proliferazione cribriforme e la comedonecrosi sono state maggiormente rappresentate nella proliferazione di classe DIN1C-DIN3 (Pearson's Chi-Square < 0.001). I linfonodi inviati sono risultati positivi per ripetizione neoplastica metastatica o micrometastatica in 4 pazienti su 336 (1.2%) tramite colorazione con Ematossilina-Eosina. L'analisi immunohistochimica ha identificato positività linfonodale in 15 pazienti su 336 (4.5%). Una terapia chirurgica conservativa è stata il trattamento definitivo nell'80% dei casi. Quando i margini di resezione si sono rivelati tangenti o a una distanza inferiore a 5 mm sono state eseguite ulteriori interventi

TABELLA 2 - CARATTERISTICHE DELLA NEOPLASIA ALLA DIAGNOSI.

Principali caratteristiche istopatologiche di 458 casi DIN	N.	
Dimensione media (mm)	9.5 mm	
Incidenza di multifocalità	37%	
Presentazione clinica		
Microcalcificazioni	385	84%
Altro	73	16%

TABELLA 3 - CARATTERISTICHE ISTOPATOLOGICHE DI 458 CASI DIN.

Istologia	N.	%	Linfonodi positivi E/E	Linfonodi positivi IHC
DIN1A/DIN1B	122	26.6	0	0
DIN1C	130	28.4	1	4
DIN2	94	20.5	2	3
DIN3	112	24.5	1	8
Total	458	100	0	15
Istotipo				
Duttale (non specificato)	247	54	0	2
Duttale solido	60	13	0	1
Comedonico	83	18	3	7
Cribriforme	41	9	1	5
Papillare	27	6	0	0

TABELLA 4 - CARATTERISTICHE ISTOPATOLOGICHE DI 336 CASI DIN1C-DIN3.

Grado neoplasia	N.	%	Linfonodi positivi E/E	Linfonodi positivi IHC
G1	81	24	0	1
G2	144	43	2	6
G3	111	33	2	8
Total	336	100	4	15
Stato recettoriale ormonale				
ER positivo >5%	278	82.6	2	7
ER negativo <5%	58	17.4	2	8
PgR positivo >5%	264	78.3	2	7
PgR negativo <5%	72	21.7	2	8

(32 resezioni allargate, 24 quadrantomie e 16 mastectomie). L'intervento di mastectomia sottocutanea o con "skin sparing" è stato realizzato in caso di seno di piccole dimensioni o evidenza di multifocalità. Il trattamento chirurgico dei pazienti DIN1C-DIN3 viene descritto nella Tabella 5. La percentuale di successo della linfoscintigrafia è stata del 97.7%. L'uso intraoperatorio di sonde gamma-probe ha consentito l'identificazione e il campionamento di un numero mediano di 1.4 linfonodi sentinella (456 linfonodi ascellari e 14 della catena mammaria interna).

Conclusioni

Il cancro duttale in situ rappresenta un complesso ed eterogeneo spettro di lesioni patologiche con un potenziale maligno molto variabile e di cui ancora non si comprende la storia naturale (6). Per definizione è una malattia non invasiva in cui la diffusione linfatica dovrebbe essere esclusa a priori, ma non c'è una soluzione ovvia a questa discordanza (4). L'avvento dello screening mammografico con l'introduzione della microbiopsia percutanea sotto guida ecografica o stereotassica è stato im-

TABELLA 5 - TRATTAMENTO CHIRURGICO DI 336 CASI DIN1C-DIN3.

Tipo di chirurgia (N./%)	Primo trattamento		Secondo trattamento		Terzo trattamento	
	N.	%	N.	%	N.	%
Biopsia escissionale	114	33.8	0	0.0	0	0.0
Resezione allargata	150	45.0	32	44.4	0	0.0
Quadrantectomia	64	18.8	24	33.3	0	0.0
Mastectomia totale	4	1.3	12	16.7	4	33.3
Mastectomia sottocutanea	4	1.3	4	5.6	4	33.3
Mastectomia skin-sparing	0	0.0	0	0.0	4	33.3
Total	336	100.0	72	100.0	12	100.0
Total trattati con chirurgia conservativa	328	97.5	56	77.8	0	0.0
Total trattati con ulteriori procedure	72	21.9	12	22.2	-	-

portante nel garantire un'accurata diagnosi preoperatoria e adeguati standard di qualità nei programmi di controllo. Tuttavia, in numerosi studi una sottostima di una malattia invasiva tramite procedura Mammotome è stata descritta nel 16-35% dei pazienti con una diagnosi preoperatoria di cancro duttale in situ (3, 9, 10). Nel presente studio la sottostima delle lesioni in situ usando la biopsia percutanea ad ago si è verificata in 15 pazienti con diagnosi iniziale di neoplasia duttale intraepiteliale (DIN) in accordo alla classificazione di Tavassoli et al. (5 microinvasivi e 10 carcinomi infiltranti). Il più grande dilemma che affligge il chirurgo oncologo quando si tratta di praticare la biopsia del linfonodo sentinella è se sia giusto eseguire la procedura con una diagnosi preoperatoria di neoplasia duttale intraepiteliale, che di fatto è una sottostima di eventuale malattia invasiva (11). Questo problema pone un'importante questione riguardo al corretto trattamento chirurgico poiché la stadiazione linfonodale rappresenta il più importante fattore prognostico indipendente del carcinoma mammario invasivo (9). Nella presente serie l'analisi immunohistochimica per le citocheratine si è rivelato essere uno strumento più sensibile nell'identificazione dei linfonodi positivi (4.5%) (3). Sebbene l'incidenza delle metastasi nei pazienti con una diagnosi iniziale di neoplasia duttale intraepiteliale viene considerata bassa, la biopsia del linfonodo sentinella rimane un'opzione interessante per garantire la sicurezza oncologica (9). Nei pazienti ad alto rischio può coesistere una microinvasione occulta e senza una stadiazione linfonodale si può verificare un trattamento diagnostico-terapeutico inadeguato. Il cancro duttale in situ rappresenta uno spettro di lesioni che possono progredire a carcinoma invasivo, quindi l'interpretazione di alcune caratteristiche patologiche come indice di potenziale invasività e la pratica di alcune procedure diagnostiche come la biopsia del linfonodo sentinella devono essere considerate ai fini di un corretto trattamento terapeutico (6).

Bibliografia

1. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1995;345:1154-1157.
2. Badve S, A'Hern R, Ward AM, et al. A long-term comparative study of the ability of five classifications of ductal carcinoma in situ of breast to predict local recurrence after surgical excision. *Hum Pathol* 1992;29:915-923.
3. Van la Parra RF, Ernst MF, Barneveld PC, Broekman JM, Rutten MJ, Bosscha K. The value of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ (DCIS) and DCIS microinvasion of breast. *Eur J Surg Oncol* 2008;34(6):631-635.
4. Elston CW, Sloane JP, Amendoeira I, Apostolikas N. Causes of inconsistency in diagnosing and classifying intraductal proliferations of the breast. European Commission Working Group on Breast Screening Pathology. *Eur J Cancer* 2000;36:1769-1772.
5. Tavassoli FA. Ductal intraepithelial neoplasia of the breast. *Dep Ginecol Breast Pathology, Vircows Arch* 2001;438:221-227.
6. Ponzoni R, Dominguez A, Marra V, Pisacane A, Maggiorotto F. Pathological classification of ductal carcinoma in situ of the breast correlates with surgical treatment and may be predicted by mammography. *Breast* 2007;16:495-502.
7. Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999;86(12):2668-2673.
8. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Seen HJ. International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. V. Recent results *Cancer Res* 1998;152:481-97.
9. Moran JC, Kell MR, Flanagan FR, Kennedy M, Gorey TF. Role of sentinel lymph node biopsy in high-risk ductal carcinoma in situ patients. *Am J Surg* 2007;194:172-175.
10. Sakr R, Antoine M, Barranger E, Dubernard G, Salem C, Darai E. Value of sentinel lymph node biopsy in breast ductal carcinoma in situ upstaged to invasive carcinoma. *Breast* 2008;14(1):55-60.
11. Polom K, Murawa D, Wasiewicz J, Nowakowski W, Murawa P. The role of sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2008;35(1):41-7.