

Do “uncertain malignant potential” breast lesions on CNB need to be removed?

พญ.ลักขณา อติเรกลาภวงศ์

ผศ.นพ.ธงชัย ศุภโรยอิน

การเจาะตรวจชิ้นเนื้อด้วยวิธี core biopsy เพื่อวินิจฉัยความผิดปกติของรอยโรคเนื้อเต้านม สามารถแบ่งตามลักษณะทางพยาธิวิทยาได้เป็นลักษณะตั้งแต่ B1(benign) ถึง B5 (malignant) โดยในบางส่วนอยู่ในกลุ่มที่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้ชัดเจนว่าเป็นรอยโรคชนิดปกติ หรือชนิดที่เป็นมะเร็ง หรือไม่ ซึ่งรอยโรคประเภทนี้จะถูกจัดหมวดหมู่อยู่ในกลุ่มที่เรียกว่า Uncertain malignant potential (B3) โดยมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงของมะเร็งเต้านมตั้งแต่ 9.9% - 35.1% โดยการจัดชนิดรอยโรคในประเภทนี้ เกิดจาก 3 เหตุผลหลัก ดังนี้

1. รอยโรคมีลักษณะ heterogenous และบริเวณที่เจาะตรวจชิ้นเนื้อที่ให้ผล benign อาจไม่ได้แสดงผลของรอยโรคทั้งหมด

2. รอยโรคเองมีความสัมพันธ์กับ ductal carcinoma in situ (DCIS) หรือ invasive carcinoma

3. เหตุผลของข้อ 1 และ 2 รวมกัน

ในอดีต การผ่าตัด open excision เป็นวิธีที่แนะนำสำหรับ B3 lesion ทุกชนิด แต่ปัจจุบันแนวโน้มในการรักษาด้วยวิธี minimally invasive biopsy หรือ percutaneous excision โดยใช้ vacuum assisted device ถูกนำมาใช้มากขึ้น ซึ่งวิธีนี้จะได้เนื้อเยื่อออกมาในปริมาณมากกว่า เมื่อเทียบกับการทำ core biopsy แบบปกติ และให้ความแม่นยำเทียบเท่าได้กับการผ่าตัดเปิดแผลเล็กๆ อย่างไรก็ตามวิธีนี้มีค่าใช้จ่ายที่สูง

การประเมินรอยโรคชนิด B3 ต่ำกว่าปกติพบได้ถึง 35% และสัมพันธ์กับขนาดรอยโรคที่เพิ่มขึ้น และลักษณะ atypia โดยรอยโรคชนิด B3 นี้ พบว่าส่วนใหญ่สัมพันธ์กับความเสี่ยงที่เรียกว่า upgrade ซึ่งหมายถึงการมี DCIS หรือ invasive carcinoma ในเวลาและตำแหน่งเดียวกันในเต้านมที่วินิจฉัยเป็นรอยโรค ชนิด B3 (ไม่ได้หมายถึงความเสี่ยงในการพัฒนาไปเป็น invasive carcinoma ในเนื้อเต้านม) โดยลักษณะรอยโรคที่วินิจฉัยเป็น B3 ได้แก่ Atypical ductal hyperplasia (ADH) หรืออาจเรียกว่า atypical intraductal epithelial proliferation (AIDEP), non-pleomorphic/classical lobular (in situ) neoplasia (LN), columnar cell lesions (hyperplasia or flat epithelial atypia), radial scars (complex sclerosing lesions), papillary lesion with or without epithelial atypia, fibroepithelial lesions, mucocoele-like lesions, pseudoangiomatous stromal hyperplasia (PASH) และความผิดปกติอื่นๆ เช่น some spindle cell lesions

Recommendation ในการจัดการรอยโรคชนิด B3 หลังได้รับวินิจฉัยตามลักษณะ histology มีดังนี้

1. ติดตามอาการโดยการตรวจแมมโมแกรม และ/หรืออัลตราซาวด์เต้านมทุก 6 เดือนหรือ 1 ปี

2. VAB excision

3. open excision โดยคำถามหลักที่ใช้ในการตอบคำถามสำหรับจัดการกับรอยโรค B3 หลักๆ มีดังนี้

1. หากผลชิ้นเนื้อด้วยวิธีการ core-needle biopsy ให้ผลเป็น B3 ควรจะตัดรอยโรคออกหรือไม่
2. ถ้าควรตัดรอยโรคออก ควรใช้วิธี vacuum-assisted biopsy (VAB) หรือ open surgical excision
3. ถ้าตัดรอยโรคด้วยวิธี VAB และให้ผลเป็น B3 และรอยโรคถูกตัดออกหมดแล้วเมื่อดูจาก imaging การติดตามการรักษาเพียงพอหรือไม่ หรือควรได้รับการทำ VAB ซ้ำ หรือจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดแบบ open excision คำตอบของคำถามเหล่านี้ ขึ้นอยู่กับแหล่งอ้างอิงตาม guideline ของการรักษา โดยแนวทางการรักษาตาม guideline หลักๆ มีดังนี้

1. **Atypical ductal hyperplasia (ADH) หรืออาจเรียกว่า atypical intraductal epithelial proliferation (AIDEP)**

“intraductal epithelial proliferation as monomorphic nuclei with clear membranous borders and secondary intraluminal adenoid architecture restriction to one terminal ductal-lobular unit (TDLU) but in less than two duct spaces, or less than 2 mm in diameter”

ลักษณะของ ADH คล้ายกับ low grade DCIS แต่ไม่ครบ criteria ในการวินิจฉัย โดยพบว่าสัมพันธ์กับ upgrade to DCIS หรือ invasive carcinoma ซึ่งอาจพบได้มากกว่า 20% และขึ้นเนื้อจาก CNB อาจแยกแยะระหว่าง ADH กับ low volume DCIS ได้ยาก

Recommendation

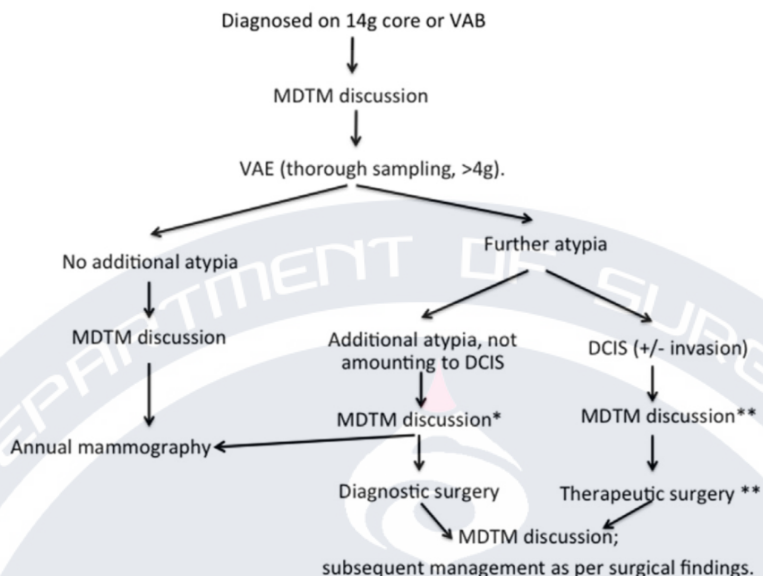
Second International Consensus Conference (Switzerland) :

- A lesion containing ADH diagnosed by CNB or VAB should undergo open surgical excision
- Surveillance can be justified only in special situations after discussion at the MDM

ASBrS Recommendations (American Society of Breast Surgeon):

- Surgical excision is recommended for most ADH diagnosed on CNB
- Small-volume ADH, and ADH completely excised with CNB, may be observed when the imaging and pathology are concordant. Consideration of breast cancer risk factors and multidisciplinary input is crucial for making this determination

Atypical Intraductal Epithelial Proliferation (AIDEP) or radial scar/CSL with atypia



2. Flat epithelial atypia (FEA)

“low-grade neoplastic lesion consisting of a few layers of neoplastic columnar type cells with low-grade (monomorphic) cytological atypia which is not of high cytonuclear grade without any secondary architecture (flat architecture)”

FEA มักสัมพันธ์กับ calcification และมีลักษณะ enlarged terminal ductal lobular units lined by columnar epithelial cells with apical snouts โดย upgrade rate ของ FEA ยังไม่ชัดเจน แต่จาก histology FEA สัมพันธ์กับ low-grade หรือ highly differentiated lesions กลุ่ม highly differentiated invasive carcinoma, ADH/DCIS, and classical LN

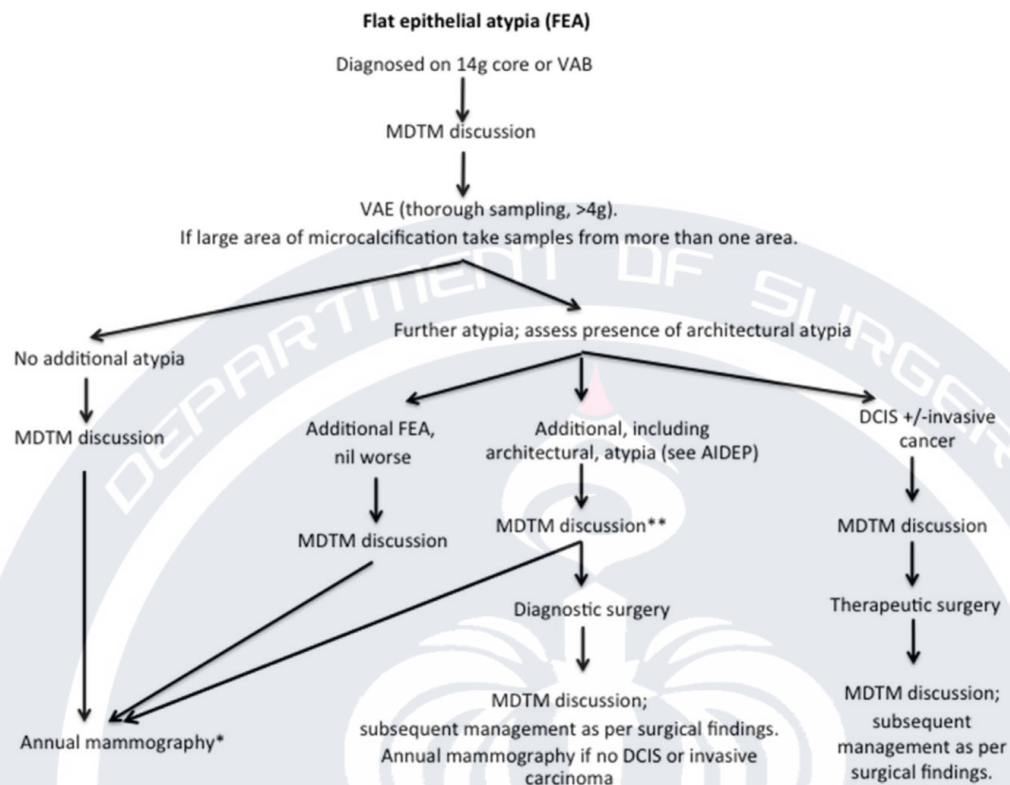
Recommendation

Second International Consensus Conference (Switzerland) :

- A lesion containing FEA which is visible on imaging should undergo excision with VAB. Thereafter surveillance is justified

ASBrS Recommendations:

- Surgical excision is recommended for flat epithelial atypia (FEA) with ADH, identified on CNB
- Observation and follow-up is a reasonable option for pure FEA
- Surgical excision is unnecessary for cases of pure columnar cell hyperplasia identified on CNB



3. Lobular neoplasia (lobular carcinoma in situ [LCIS] and atypical lobular hyperplasia [ALH])

"A small cell regular epithelial proliferation within lobules, which is considered to represent intralobular neoplasia (atypical lobular hyperplasia/lobular carcinoma in situ)"

ขึ้นเนื้อจาก core biopsy ไม่สามารถประเมิน extent ของ atypical intralobular epithelial proliferation ได้ โดย lobular neoplasia แบ่งเป็น 2 ประเภท ได้แก่

1. Classical LN ซึ่งมีลักษณะ low to intermediate grade, uniform, intralobular epithelial proliferation of discohesive cells, มักมี prominent intracytoplasmic lumina

2. Pleomorphic LCIS : large, more variable nuclei มักมี abundant cytoplasm ซึ่ง pleomorphic อาจจัดอยู่ในกลุ่ม 5a ลักษณะที่พบใน lobular neoplasia ได้คือ microcalcification

upgrade rate จาก systematic literature review โดยรวมอยู่ที่ 27% (ตั้งแต่ 0-60%) โดยใน classic LN ส่วนใหญ่ <5%

Recommendation

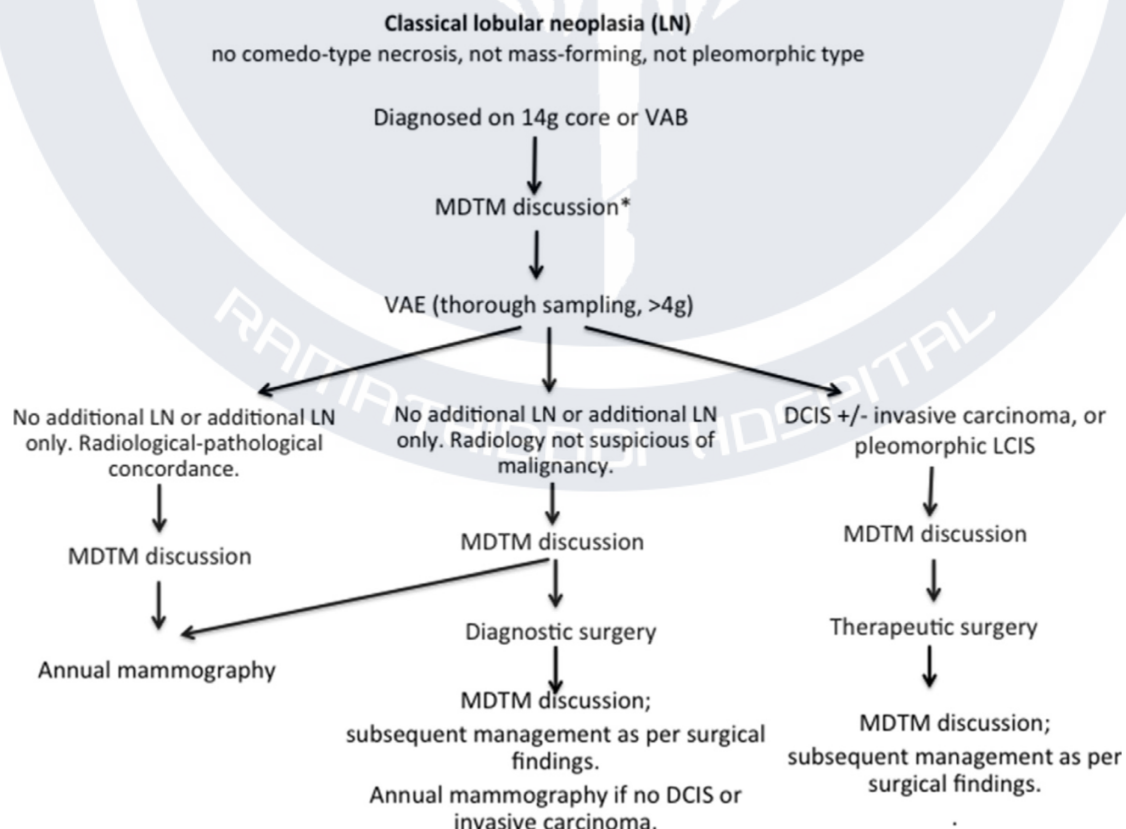
Second International Consensus Conference (Switzerland) :

- A lesion containing classical LN, which is visible on imaging should undergo excision with VAB. Thereafter surveillance is justified if there is no pathological–radiological discordance and no residual lesion
- In contrast, morphologic variants of LN (LIN 3, pleomorphic LCIS, and florid LCIS), which are reported as B5a lesions should undergo OE

ASBrS Recommendations:

- Lobular neoplasia found on CNB should be excised if the imaging and pathology are uncertain or discordant
- For small-volume lesions of lobular neoplasia with imaging-pathology concordance, and without other atypical or high risk lesion present, observation can be offered using shared decision-making.
- For lobular lesions not excised, clinical and imaging follow-up is recommended. Multidisciplinary input is crucial for making this determination.

NHS BSP:



4. Radial scar/complex sclerosing lesion (CSL)

“ Radial scar being <10 mm in size and CSL being larger lesions, central fibroelastosis containing entrapped benign compressed tubules, typically with more dilated microcystic and fibrocystic changes peripherally” may be associated with epithelial proliferation, most commonly usual type hyperplasia, but atypical hyperplasia and in situ carcinoma, as well as invasive carcinoma, may be present

ลักษณะของ radial scar มักพบ stellate หรือ speculate with radiolucent center อาจพบ architectural distortion และ focal microcalcification ได้

upgrade rate ของ radial scars ขึ้นกับ atypical epithelial proliferation หากไม่มี epithelial atypia พบว่า upgrade rate ต่ำมาก (<10%) แต่หากมี atypia อาจพบสูงถึง 40%

Recommendation

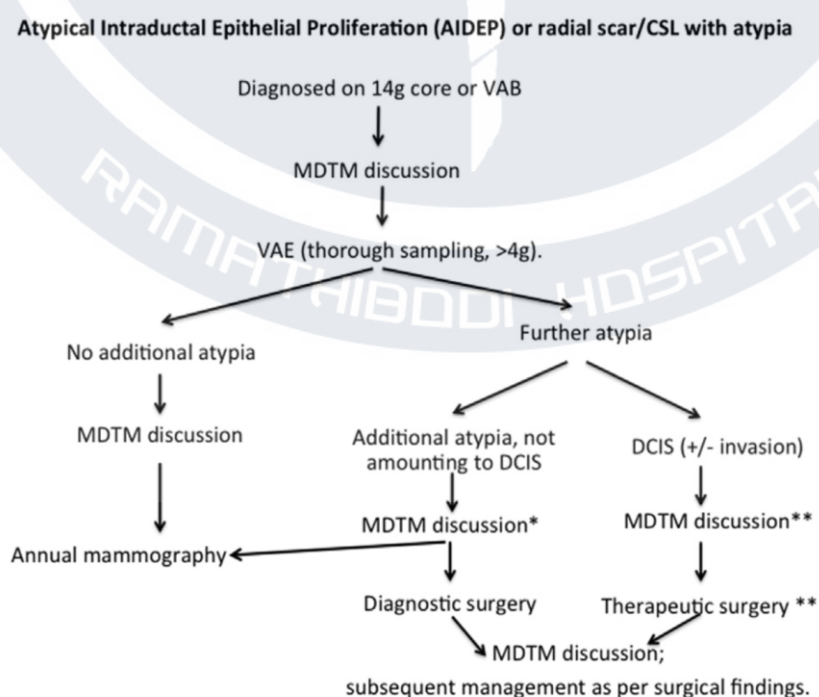
Second International Consensus Conference (Switzerland) :

- A RS/CSL lesion, which is visible on imaging should undergo therapeutic excision with VAB.

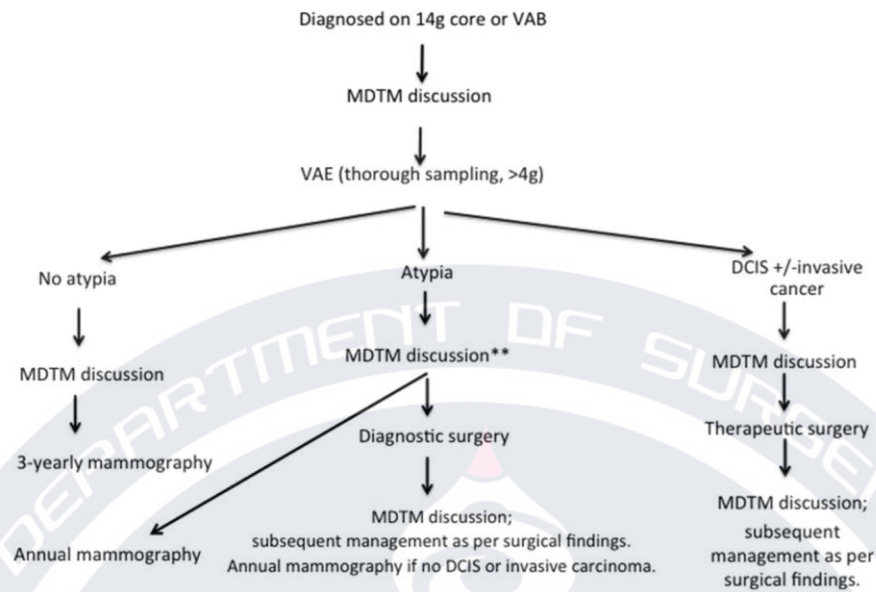
Thereafter surveillance is justified

ASBrS Recommendations:

- Given a typically suspicious imaging appearance and a chance of upgrading, surgical excision should be considered for most CSLs.
- CSLs may not require excision if they are small, adequately sampled, and in the setting of pathology-imaging concordance.
- NHS BSP:



B3, radial scar or papillary lesion or mucocoele-like lesion*, **without atypia**



5. Papillary lesion

“Finger-like papillary proliferation as the basis with a central fibrovascular core containing ductal and myoepithelial cells”

แมมโมแกรมอาจเห็นเป็นลักษณะปกติ หรืออาจพบเป็น well define mass ที่ตำแหน่ง retroareolar หรือ cluster of calcification และ ultrasound จะพบ well-defined solid nodule or dilated duct with intraductal mass ได้

WHO classification papillary lesions เป็น papillomas, papillomas with atypia (ADH or classical LN), papillomas with DCIS or papillomas completely involved by more extended DCIS (encapsulated papillary carcinoma) และ solid papillary carcinoma (B4 หรือ B5a)

upgrade rate ใน papillary lesion without atypia ค่อนข้างต่ำ (9-13.2%) แต่หากมี atypia จะพบสูงถึง 67%

Recommendation

Second International Consensus Conference (Switzerland) :

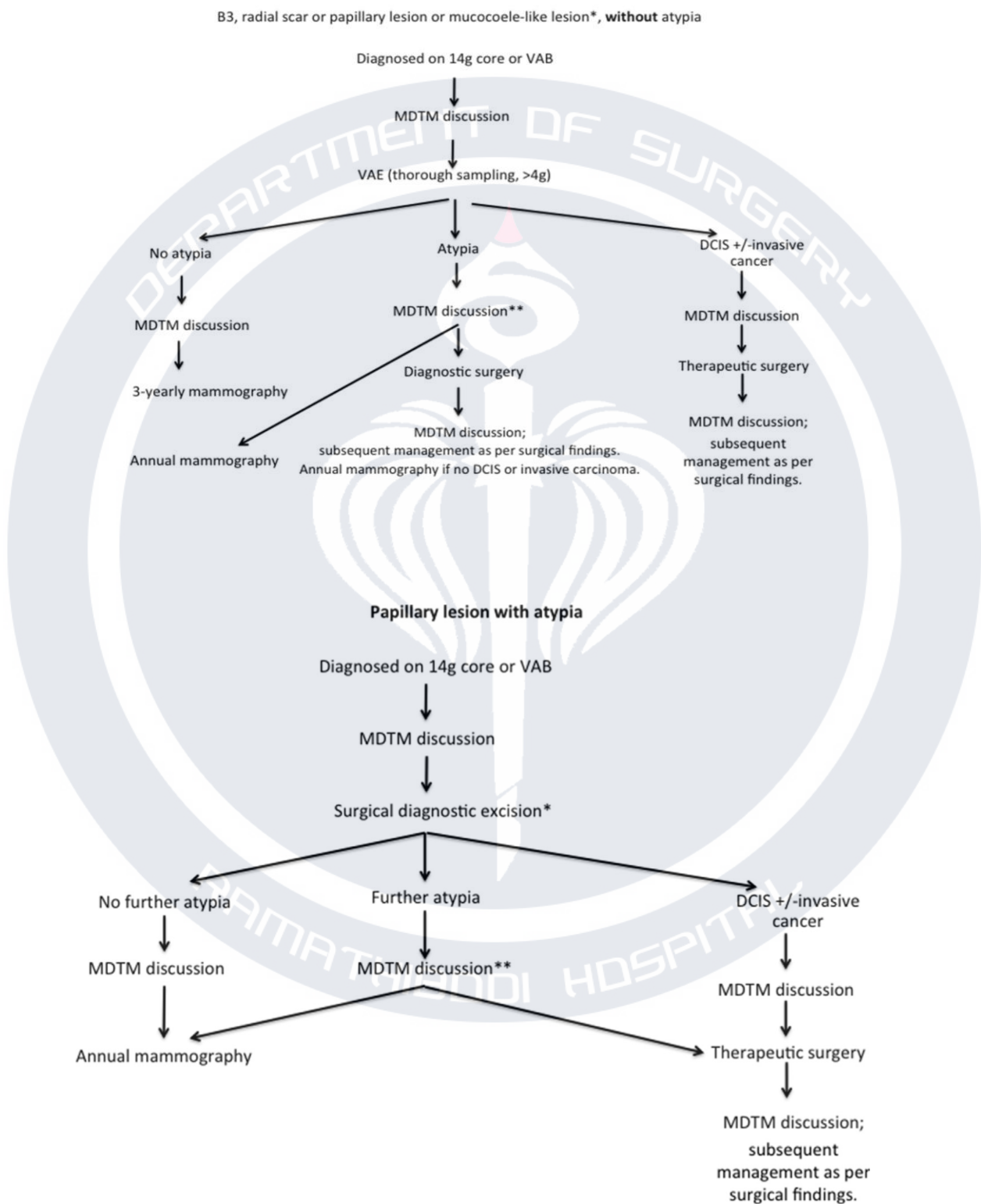
- A PL lesion, which is visible on imaging should undergo excision with VAB. Larger lesions which cannot be completely removed by VAB need open excision. Thereafter surveillance is justified.

ASBrS Recommendations:

- Due to lack of reliable clinical and imaging characteristics predictive of upgrading, most papillary lesions should be offered excision, especially with the presentation of a palpable mass lesion or pathology-imaging discordance

- Given significant disagreement seen in retrospective data in the literature, small, incidental benign papillary lesions with imaging concordance may be offered close clinical follow-up

NHS BSP:



6. Cellular fibroepithelial lesion

ส่วนใหญ่ของ fibroepithelial lesion จะถูกจัดอยู่ในกลุ่ม B2 (benign fibroadenoma) มีส่วนน้อยที่จะพบลักษณะ More cellular stroma with histological features on core raising. Additional features include stromal overgrowth, fragmentation (defined as a stromal fragment with epithelium at one or both ends), and mitoses และอาจพบมี stromal cell atypia ซึ่งเป็นลักษณะของ phylloides tumour

ลักษณะภาพทางรังสีวิทยาจะพบ non - specific round or oval, lobulate, generally well - circumscribed lesions with smooth margins

WHO classification ได้แบ่งลักษณะ phyllodes tumor เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ benign borderline และ malignant phyllodes โดยอัตราการเกิดการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ใน benign phyllodes ประมาณ 10–20% และสูงถึง 30% ใน borderline หรือ malignant forms อัตราการแพร่กระจายใน malignant phyllodes สูงถึง 15-20%

Recommendation

Second International Consensus Conference (Switzerland) :

- A PT lesion, which is found by CNB, should undergo open surgical excision with clear margins. If accidentally found by VAB without any corresponding imaging finding, surveillance of a benign PT is justified, while borderline and malignant PTs require re-excision to obtain clear margins

ASBrS Recommendations:

- Fibroepithelial lesions, favoring fibroadenomas and without stroma mitoses, stromal overgrowth, nuclear pleomorphism, fragmentation, adipose tissue infiltration or a pathologist "comment of concern," can safely be observed. Optional to excise if symptomatic, enlarging, diagnosis is unclear or at patient request
- Fibroepithelial lesions favoring phyllodes tumors or with the above-mentioned features should be considered for excision; the likelihood of identifying a benign phyllodes tumor is close to 50%

NHS BSP:

Other B3 lesions:

cellular fibroepithelial lesion*, spindle cell lesion not otherwise specified, adenomyoepithelioma, myofibroblastoma, microglandular adenosis etc

Diagnosed on 14g core or VAB

MDTM discussion

VAE not recommended.

Surgical excision

MDTM discussion;
Manage as per surgical findings

7. Mucocoele-like lesion

“Dilated ducts lined with epithelium and filled with mucin”

รอยโรคสัมพันธ์กับbenign cysts, ADH, DCIS หรือ invasive carcinoma, โดยเฉพาะอย่างยิ่งในชนิด mucinous โดย upgrade rate ขึ้นกับ atypia โดยในกลุ่มที่ไม่พบ atypia <5% ส่วนกลุ่มที่พบepithelial atypia อาจสูงได้ถึง 21%

Recommendation

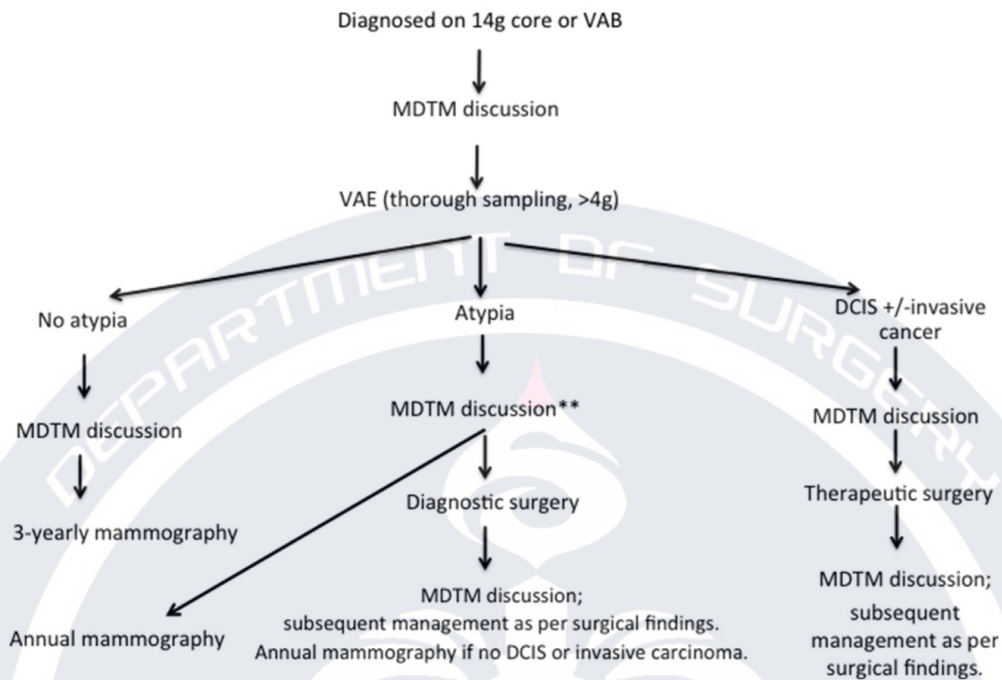
Second International Consensus Conference (Switzerland) :

-

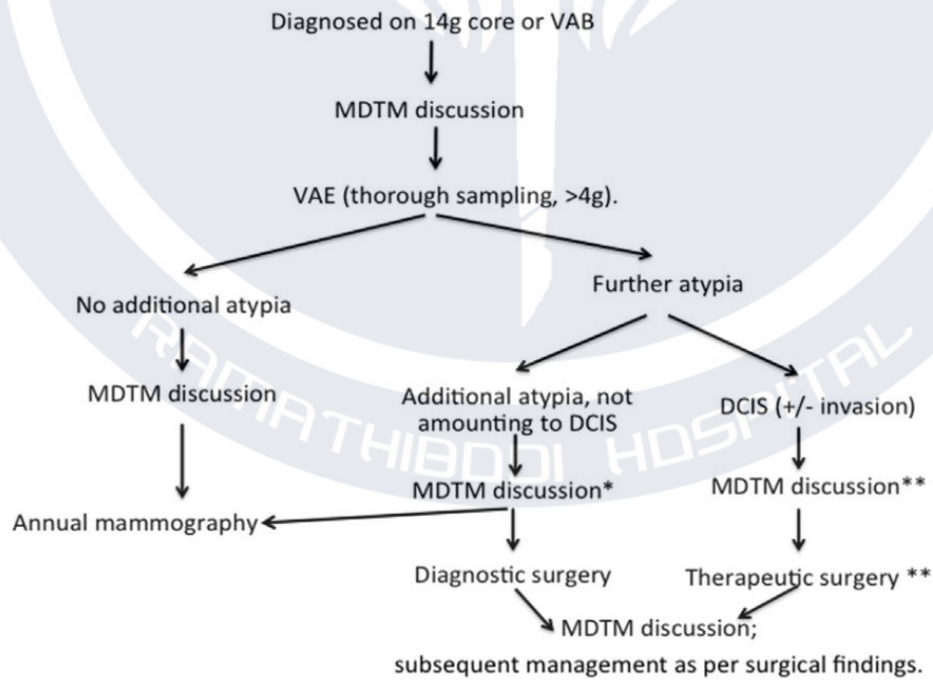
ASBrS Recommendations:

- Surgical excision is recommended for MLLs with atypia identified on CNB
- Surgical excision is recommended for benign MLLs if the finding of atypia would alter patient management

B3, radial scar or papillary lesion or mucocoele-like lesion*, **without** atypia



Atypical Intraductal Epithelial Proliferation (AIDEP) or radial scar/CSL with atypia



8. Other indeterminate B3 lesions

รอยโรคอื่นๆที่พบได้น้อย แต่ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม B3 ได้แก่ adenomyoepithelioma, microglandular adenosis, spindle cell lesions either of un-certain diagnosis on core or spindle cell lesions with definitive diagnosis (fibromatosis, myofibroblastoma, nerve sheath tumours, nodular fasciitis, and vascular lesions that are difficult to classify) ซึ่ง upgrade rate ไม่ชัดเจน โดยมักพบอยู่ในรูปแบบ mass-forming lesions ประเมินได้ยากจากภาพทางรังสีวิทยาและ histology

pseudoangiomatous stromal hyperplasia (PASH) เป็น spindle cell lesion โดยมีลักษณะของ myofibroblast proliferation ที่ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม benign โดยมักมาด้วยก้อนที่เต้านมที่ไม่มีอาการเจ็บ หรือพบความผิดปกติจากภาพทางรังสีวิทยา แต่ลักษณะที่พบไม่มีความจำเพาะเจาะจง การส่งตรวจชิ้นเนื้อจึงจำเป็นสำหรับการวินิจฉัย

Hemangioma เป็น benign lesion ที่มักมาด้วยก้อนและสีผิวหนังเปลี่ยนแปลงไป ภาพทางรังสีวิทยาหรือผลชิ้นเนื้อ needle biopsy อาจแยกได้ยากจาก angiosarcoma

Fibromatosis (desmoid tumor) เป็น benign lesion แต่มีลักษณะของ infiltrative spindle พบได้น้อยในเต้านม มักพบโดยบังเอิญหรือสัมพันธ์กับ trauma, prior surgery, Gardner's syndrome, or Familial Adenomatous Polyposis เป็นรอยโรคที่มีอัตราการกลับเป็นซ้ำสูง

Recommendation

Second International Consensus Conference (Switzerland) :

-

ASBrS Recommendations:

- Because there are multiple types of benign spindle cell lesions, the need for surgical excision is variable and depends on the specific pathology.
- Fibromatosis or a "desmoid" tumor identified on CNB requires wide local excision; local recurrence is common
- PASH typically does not require surgical excision unless the pathology imaging is discordant or the lesion increases in size.

Other B3 lesions:
cellular fibroepithelial lesion*, spindle cell lesion not other specified,
adenomyoepithelioma, myofibroblastoma, microglandular adenosis etc

Diagnosed on 14g core or VAB

MDTM discussion

VAE not recommended.

Surgical excision

MDTM discussion;
Manage as per surgical findings

Reference:

1. Rageth CJ, O'Flynn EAM, Pinker K, et al. Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions) [published correction appears in Breast Cancer Res Treat. 2019 Jul;176(2):481-482]. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;174(2):279-296.
2. "Consensus Guideline on Concordance Assessment of Image-Guided Breast Biopsies and Management of Borderline or High-Risk Lesions." The American Society of Breast Surgeons. (2017).
3. Ellis IO, Humphreys S, Michell M, Pinder SE, Wells CA, Zakhour HD; UK National Coordinating Committee for Breast Screening Pathology; European Commission Working Group on Breast Screening Pathology. Best Practice No 179. Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. *J Clin Pathol.* 2004 Sep;57(9):897-902.
4. Pinder SE, Shaaban A, Deb R, Desai A, Gandhi A, Lee AHS, Pain S, Wilkinson L, Sharma N. NHS Breast Screening multidisciplinary working group guidelines for the diagnosis and management of breast lesions of uncertain malignant potential on core biopsy (B3 lesions). *Clin Radiol.* 2018 Aug;73(8):682-692.