

Appendix til Klinisk mammaradiologi - Prioriteringsgrupper

Vakuum excision (VAE) og læsioner med uklar malignitetspotentiale (B3 læsioner)

1. anbefalinger:

1. Vakuumassisteret excision (VAE) kan finde sted ved B3 læsioner med lavt malignitetspotentiale (B)
2. VAE skal altid forudgå af GNB eller VAB - og der skal som udgangspunkt være konsensus mellem radiologi og patologi for benign/uspecifik forandring (B)
3. Alle ptt. med B3 læsioner, hvor der overvejes VAE, skal diskuteres på MDT-konference, når der foreligger svar på biopsi (D)

2. Introduktion

Læsioner med uklar malignitetspotentiale i mamma, hvor diagnosen er stillet på grovnåls biopsi (GB) eller vakuum-assisteret biopsi (VAB) betegnes som B3 læsioner. B3 læsioner repræsenterer en gruppe af heterogene læsioner, der som udgangspunkt vurderes til at repræsentere benigne forandringer.

Incidensen af B3 læsioner varierer mellem 3%-21% af alle biopterede læsioner; med en højere rate i screeningspopulationer (1).

Incidensen er stigende i takt med mere sensitiv radiologi og større brug af GB og VAB.

Koeksisterende association med malignitet af B3-læsioner strækker sig i litteraturen fra 0 % til 42%, afhængig af histologisk type.

Der ser ikke ud til at være sammenhæng mellem up grade til malignitet mellem læsioner fundet ved hhv. screening versus symptomatisk udredning (1).

Floride og pleomorfe LCIS klassificeres som B4 -B5 læsioner og indgår ikke i B3-gruppen.

Retningslinjen beskriver håndtering og opfølgning af patienter med histologisk diagnose af B3 læsioner i biopsimaterialet med henblik på at mindske risiko for overbehandling og unødigt opfølgning.

B3-læsioner inkluderer i denne sammenhæng:

ADH	– atypisk duktal hyperplasi;
ALH	– atypisk lobulær hyperplasi og klassisk LCIS;
FEA	– flad epitelial atypi;
IPL	– intraduktal papillær læsion uden eller med atypi;
RA/CSL	– radiale ar /kompleks skleroserende læsion

VAB - vakuum assisteret biopsi anvendes som erstatning for konventionel nålebiopsi ved fund af mikroforkalkninger i mamma, hvor der kræves et tilstrækkeligt materiale for at stille en definitiv diagnose. Nålestørrelsen varierer mellem 12G og 7G.

Konventionel grovnålsbiopsinål har størrelse mellem 18G og 12G og anvendes ved diffuse eller solide forandringer i mamma.

B3-læsioner har hidtil traditionelt blevet fjernet ved operativt indgreb oftest i generel anæstesi.

VAE (vakuum assisteret excision) anvendes for at erstatte en kirurgisk excision, og indbefatter vakuum aspiration af læsionerne, hvilket kan gøres ambulant og under infiltrativ lokalanæstesi.

Læsionen skal som udgangspunkt være < 15 mm for, at der kan udføres VAE

Målet anses opfyldt når target-læsion ikke er længere er synlig radiologisk. Nålestørrelse bør være større end 10G.

Formål

Formålet med dette appendix er at afklare forskellige B3 – læsioners potentiale for opgradering til malignitet og sikkerheden i at foretage VAE for udvalgte B3 – læsioner i stedet for konventionel excision ved operativt indgreb.

Patientgruppe

Patienter henvist til mammaradiologi

Målgruppe for brug af retningslinjen

Dette appendix skal primært understøtte håndteringen af B3 læsioner med lavt malignitetspotentiale.

3. Grundlag

Internationalt ses søgning mod udførelse af VAE i stedet for regelrette operative excisioner ved udvalgte B3 – læsioner. VAE er et mere skånsomt og patientvenligt indgreb, som kan foregå i infiltrativ lokalbedøvelse mod traditionelt regelret excision, der oftest foretages i generel anæstesi.

Bemærkninger og overvejelser

Det skal bemærkes, at ingen nok så grundig gennemgang kan sikre, at alle histologiske B3 – læsioner beskrives og inkluderes, og der er medtaget et udsnit af de hyppigst forekommende. Det anbefales altid, at alle patienter med B3 læsioner diskuteres på MDT- konference, når der foreligger svar på biopsi.

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på 28 udvalgte artikler og internationale guidelines (Europæiske, UK, østrigske). Baseret på 8 guidelines fra fx EUSOMA, 1 review, 7 systematiske reviews med metaanalyser, 7 single center undersøgelser og 5 multicenterundersøgelser.

Atypisk duktal hyperplasi (ADH) (1, 2, 3, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 21)

ADH er defineret som et lille fokus af en low grade, monoton (uniform) epitelial intraduktal proliferation, der ikke overstiger en maksimal diameter på 2 mm eller en ikke ensartet (non-uniform) involvering som kan måle over 2 mm. ADH indeholder ofte, men ikke altid, forkalkninger.

Af forsigtighedshensyn anbefales det indtil videre, at der foretages kirurgisk excision af ADH. Det skal bemærkes, at EUSOBI, UK og Sverige anbefaler at overveje VAE på ADH på <15 mm.

Klassisk lobulær neoplasi (LN) (1, 2, 3, 5, 7, 10, 11, 12, 14, 15, 22, 23)

Klassisk lobulær neoplasi (LN) er kategoriseret som en B3-læsion og klassificeret af WHO som klassisk LCIS eller atypisk lobulær hyperplasi (ALH). Pleomorf LCIS (PLCIS) og florid LCIS anses for sammenlignelig med duktalt karcinom in situ (DCIS).

Forskellen mellem ALH og LCIS er kvantitativ, og derfor kan den generiske term "lobulær neoplasi, LN" bruges i VAB.

1. Når klassisk LCIS diagnosticeres i en billeddiagnostisk synlig læsion, anbefales det at udføre VAB/VAE. Hvis der er patologisk-radiologisk overensstemmelse og ingen resterende læsion billeddiagnostisk, er kirurgi ikke påkrævet, og kontrol kan udføres i det organiserede screeningsprogram, hvis kvinden er i screeningsmålgruppen. (B)

2. Hvis der er radiologisk-patologisk uoverensstemmelse efter GB/VAB-diagnose, anbefales yderligere vævsundersøgelse, kirurgisk excision eller VAE. (evidens/ III/B) (3)

Flad epitelial atypi (FEA) (1, 2, 3, 5, 7, 10, 11, 12, 14, 16, 24)

Den nuværende WHO-klassificering inkluderer FEA blandt cylindercelle forandringer (CCL). Cylindercelle forandringer omfatter cylindercellemetaplasi (CCC) og cylindercellehyperplasi (CCH), begge uden atypi; når atypi er til stede, kaldes det flad epitelial atypi (FEA).

1.FEA diagnosticeret ved VAB kan håndteres alene med opfølgning i det organiserede screeningsprogram, hvis kvinden er i screeningsmålgruppen

2. Ved FEA med samtidig ADH anbefales kirurgisk ekscision (B)

Intraduktal papillær læsion uden eller med atypi (IDP) (1, 2, 3, 5, 8, 10, 11, 12, 17, 18, 19, 25, 26)

Et intraduktalt papilloma (IDP) er en godartet læsion med papillær arkitektur. Læsionen kan være heterogen, og der kan være tilstedeværelse af ADH.

1.IDP uden samtidig ADH kan håndteres sikkert med VAE, og hvis det er fuldstændigt fjernet, følges kvinden i det organiserede screeningsprogram. (B)

2. Ved IDP med samtidig ADH anbefales kirurgisk excision. (B)

Radialt ar (RS) /kompleks skleroserende læsion (CSL) (1, 2, 3, 5, 7, 10, 11, 12, 14, 20, 27, 28)

Radialt ar er ofte stellat, kompakt og < 10 mm. Kompleks skleroserende læsion er ofte større og mere uorganiseret. Disse læsioner er ofte forbundet med forkalkninger og skleroserende adenose.

1. RS uden atypi diagnosticeret ved GB håndteres bedst med VAE. (B)

2. RS med atypi har øget risiko for opgradering til invasivt karcinom. I disse tilfælde, hvis diagnosticeret ved VAB, anbefales kirurgisk excision. (B)

Risiko for opgradering af B3-læsioner til malignitet:

I tabel 1 sammensættes evidens fra analyser om risiko for opgradering til malignitet (DCIS eller invasivt karcinom) når B3 læsion diagnose stilles på GB.

ADH, LCIS og papillom med atypi repræsenterer de læsioner med højeste risiko for opgradering til malignitet, mens risiko for opgradering ved papillom uden atypi, FEA og radialt ar er lav.

<u>B3 læsion</u>	<u>Risiko for opgradering</u>	<u>Referencer</u>
<u>Atypisk duktal hyperplasi</u>	14-32% *	(10-14)
<u>Lobulær neoplasi</u> • <u>Atypisk lobulær neoplasi</u> • <u>Klassisk LCIS</u>	<u>Kumuleret risiko:</u> 3,1% 2,5% 5,8% Lav konkordans mellem radiologi og patologi	(3)
<u>Flad epitelial atypi</u>	5%	(3, 10-12)
<u>Papillom uden atypi</u>	<10%	(3, 10-12)
<u>Papillom med atypi **</u>	27% – 37%	(3, 17-19)
<u>Radialt ar</u>	2 % – 8%	(10-12, 14, 20)

Tabel 1.

Risiko for opgradering til malignitet afhængig af B3 læsions type.

* Stor heterogenitet af diagnose ADH blandt aktuelle studier gør, at frekvens for opgradering er meget varierende.

** Med atypi menes morfologi, som modsvarer ADH.

	Atypisk duktal hyperplasi (ADH)	Atypisk lobulær hyperplasi eller klassisk LCIS	Flad epitelial atypi (FEA)	Papillom	Radialt ar/ kompleks skleroserende læsion
Forholds regler	Kirurgisk excision	Der suppleres med VAB/VAE: Hvis diagnosen er uændret, ingen indikation for yderligere indgreb.	Der suppleres med VAB/VAE Hvis diagnosen er uændret, ingen indikation for yderligere indgreb.	VAE førstevalg Kirurgisk excision hvis atypi.	VAE (for læsioner <15 mm) ellers diagnostisk kirurgisk biopsi
Opfølgning	Iht gældende screenings-program	Iht gældende screenings-program	Iht gældende screenings-program	Iht gældende screenings-program	Iht gældende screenings-program

Tabel 2.

Anbefalinger til behandling og opfølgning af B3 læsioner efter GB.

Komplikationer

Mulige komplikationer efter VAB og VAE kan være smerter, hæmatom, infektion, pneumothorax og vasovagale reaktioner. De samme komplikationer ser man ved excision af læsioner i generel anæstesi, men der kan ved sidstnævnte tillægges de komplikationer, der kan opstå i forbindelse med generel anæstesi.

Patientværdier og –præferencer

VAE kan foretages i lokal anæstesi, og udført på den rette indikation er det et sikkert og mere skånsomt indgreb end operation i fuld bedøvelse.

Rationale

Risiko for opgradering til DCIS endsige invasivt karcinom er lav for de udvalgte B3 – læsioner, hvor der kan anbefales VAE.

Bemærkninger og overvejelser

Det skønnes hensigtsmæssigt for patienten, at der så vidt muligt foretages VAE i stedet for konventionelt kirurgisk indgreb med excisionsbiopsi. Der kan ved denne overgang opnås mulig hurtigere behandling, mindre indgreb for patienten, lavere risiko for større komplikationer samt mere patientvenlig behandling.

Referencer

1. SE Pinder, A Shaaban, R Deb, A Desai, A Gandhi, AHS Lee, S Pain, L Wilkinson, N Sharma. NHS Breast Screening multidisciplinary working group guidelines for the diagnosis and management of breast lesions of uncertain malignant potential on core biopsy (B3 lesions). *Clinical radiology.*, 2018, Vol.73(8), p.682-692
2. Elfgen C, Leo C, Kubik-Huch RA, Muenst S, Schmidt N, Quinn C, et al. Third International Consensus Conference on lesion of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Virchows Archiv: an international journal of pathology.* 2023; 483(1):5-20.
3. Rubio IT, Wyld L, Marotti L, Athanasiou A, Regitnig P, Catanuto G, et al. European guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of breast lesions with uncertain malignant potential (B3 lesions) developed jointly by EUSOMA, EUSOBI, ESP (BWG) and ESSO. *European journal and surgical oncology and the British Association of Surgical Oncology.* 2024; 50(1):107292.
4. Freeman K; Mansbridge A, Stobart H, Clemens K, Wallis MG, Ponder SE, et al. Evidence-informed recommendations on managing breast screening atypia: perspectives from an expert panel consensus meeting reviewing results from the Sloan atypia project. *Br J Radiol.* 2024; 97(1154):324-30.
5. The Royal College of Pathologists. G-150 non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening. August 2021. 2021[Cited 2024-02-05]. Available from: <https://www.rcpath.org/static/4b16f19c-f7bd-456c-b212f557f8040f66/G150-Non-op-reporting-breast-cancer-screening.pdf>
6. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition -summary document. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ ESMO.* 2008; 19(4): 614-22.
7. Gomes DS, Porto SS, Balabram D, Gobbi H. Inter-observer variability between general pathologists and a specialist in breast pathology in the diagnosis of lobular neoplasia, columnar cell lesions, atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ of the breast. *Diagnostic pathology.* 2014; 9:121.
8. Qiu L, Mais DD, Nicolas M, Nanyes J, Kist K, Nazarullah A. Diagnosis of Papillary Breast Lesions on Core Needle Biopsy: Upgrade Rates and Interobserver Variability. *International journal of surgical pathology.* 2019; 27(7):736-43.
9. WHO Classification of Tumorous Editorial Board. Breast tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019
10. Raget CJ, O'Flynn EAM, Pinker K, Kubik-Huch RA, Mundinger A, Decker T, et al. Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast cancer research and treatment.* 2019; 174(2):270-96.
11. Forester ND, Lowers S, Mitchell E, Twiddy M. High risk (B3) breast lesions: What is the incidence of malignancy for individual lesion subtypes? A systematic review and meta-analysis. *European journal of surgical oncology.* 2019; 45(4):519-27.
12. Calhoun BC, Collins LC. Recommendations for excision following core needle biopsy of the breast: a contemporary evaluation of the literature. *Histopathology.* 2016; 68(1):138-51.
13. Shiaffino S, Calabrese M, Melani EF, Trimboli RM, Cozza A, Carbonato LA, et al. Upgrade Rate of

Percutaneously Diagnosed Pure Atypical Ductal Hyperplasia: Systematic Review and Meta-Analysis of 6458 Lesions. *Radiology*. 2020;294(1):76-86.

14. Mooney KJ, Bassett LW, Apple SK. Upgrade rates of high-risk breast lesions diagnosed on core needle biopsy: a single institution experience and literature review. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2016; 29(12):1471-84.

15. 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. Journal of the American College of Radiology: JACR.* 2020; 17(10):1207-19.

16. Wahab RA, Lee SJ, Mulligan ME, Zhang B, Mahoney MC, Upgrade Rate of Pure Flat Epithelial Atypia Diagnosed at Core Needle Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology Imaging Cancer* 2021; 3(1):e200116.

17. Wen X, Ceng W. Nonmalignant breast papillary lesions at core-needle biopsy: a meta-analysis of underestimation and influencing factors. *Annals of surgical oncology.* 2013; 20(1):94-101.

18. Grimm LJ, Bookhout CE, Nentley RC, Jordan SG, Lawton TJ. Concordant, non-atypical breast papillomas do not require surgical excision: A 10-year multi-institution study and review of the literature. *Clinical imaging.* 2018; 51: 180-5.

19. Zhang X, Liu W, Hai T, Li F. Upgrade Rate and Predictive Factors for Breast Benign Intraductal Papilloma Diagnosed at Biopsy: A Meta-Analysis. *Annals of Surgical Oncology.* 2021; 28(13):8643-50.

20. Farshid G, Buckley E. Meta-analysis of upgrade rates in 3163 radial scars excised after needle core biopsy diagnosis. *Breast cancer research and treatment.* 2019; 174(1):165-77.

21. Menes TS, Kerlikowske K, Lange J, Jaffer S, Rosenberg R, Miglioretti DL. Subsequent Breast Cancer Risk Following Diagnosis of Atypical Ductal Hyperplasia on Needle Biopsy. *JAMA Oncology.* 2017; 3(1):36-41.

22. Donaldson AR, McCarthy C, Goraya S, Pederson HJ, Sturgis CD, Grobmyer SR, et al. Breast cancer risk associated with atypical hyperplasia and lobular carcinoma in situ initially diagnosed on core-needle biopsy. *Cancer.* 2018; 124(3):459-65.

23. Chuba PJ, Hmre MR, Yap J, Severson RK, Lucas D, Shamsa F, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *Journal of clinical oncology.: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2005;23(24):5534-41.

24. Said SM, Visscher DW, Nassar A, Frank RD, Frost MH, et al. Flat epithelial atypia and risk of breast cancer: A Mayo cohort study. *Cancer.* 2015; 121(10):1548-55.

25. Moon HJ, Jung I, Kim MJ, Kim EK. Breast papilloma without atypia and risk of breast carcinoma. *The breast journal.* 2014; 20(5):525-33.

26. Cuneo KC, Dash RC, Wike LG, Horton JK, Koontz BF. Risk of invasive breast cancer and ductal carcinoma in situ in women with atypical papillary lesions of the breast. *The breast journal* 2012; 18(5):475-8.

27. Quin EM, Dunne E, Flanagan F, Mahon S, Stokes M, Barry MJ, et al. Radial scars and complex sclerosing lesions on core needle biopsy of the breast: upgrade rates and long-term outcomes. *Breast cancer research and treatment.* 2020; 183(3):677-82.

28. Bunting DM, Steel JR, Holgate CS, Watkins RM. Long term follow-up and risk of breast cancer after a

radial scar or complex sclerosing lesion has been identified in a benign open breast biopsy. Eur J Surg Oncol. 2011; 37(8):709-13.

Forfattere og habilitet

Ilse Vejborg, cheflæge (DBCG's Radiologiudvalg). Ingen interessekonflikt

Lone Bak Hansen, ledende overlæge (DBCG's brystkirurgisk udvalg). Ingen interessekonflikt.

Lada Thomsen, overlæge (DBCG's Patologiudvalg). Ingen interessekonflikt

Amuras Samulionis, overlæge (DBCG's Patologiudvalg) Ingen interessekonflikt.

Anne-Vibeke Lænkholm, overlæge (DBCG's Patologiudvalg). Ingen interessekonflikt

Godkendt af DBCG's Retningslinjeudvalg, DBCG's bestyrelse samt af Patologiudvalget, Radiologiudvalget og Brystkirurgisk Udvalg.

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger>