

Peculiarità della refertazione nello screening



Hotel Europa
BARI
17-19
maggio
2023

La refertazione strutturata

Alfredo Santinelli, MD, PhD

Direttore UOC Anatomia Patologica

A.S.T. Pesaro Urbino, Marche

Screening
mammografico:
impronte,
traiettorie,
percorsi

ast
PESARO URBINO
— MARCHE —

Bari, 17 maggio 2023



Dichiarazione sul Conflitto di Interessi

Il sottoscritto **Dr. Alfredo SANTINELLI**
ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg. Applicativo
dell'Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009,
dichiara

che negli ultimi due anni ha avuto rapporti diretti di finanziamento con i
seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

ROCHE-VENTANA

NOVARTIS

ASTRAZENECA

AMGEN

Procedure diagnostiche invasive

- **Fine needle biopsy (21 gauge) (esame citologico)**
- **Core biopsy (14 gauge) (CB)**
- **Vacuum assisted biopsy (11 gauge) (VAB)**
- **Nodulectomia diagnostica**
- **Esame estemporaneo**

La refertazione strutturata

- **Esame citologico**
- **Esame istologico: biopsie mammarie**
- **Refertazione biopsie mammarie**

La refertazione strutturata

- **Esame citologico**
- **Esame istologico: biopsie mammarie**
- **Refertazione biopsie mammarie**

La refertazione strutturata

Suggested thresholds for cytology performance

	Minimum %	Preferred %	Current median %
Absolute sensitivity	> 60	> 70	57,1
Complete sensitivity	> 80	> 90	81,5
Specificity (full)	> 55	> 65	58,4
Positive predictive value	> 98	> 99	99,6
False positive rate	< 1	< 0,5	0,2

“Guidelines for Non-operative Diagnostic Procedures and Reporting in Breast Cancer Screening” – NHSBSP June 2001 - UK

La refertazione strutturata

Esame citologico lesione sospetta:

- Minima invasività.

• According to
• **EUSOMA recommendations**

- Difficile diagnosi di tipo istologico e di grado istologico.
- Non affidabile valutazione biomarcatori (indispensabili in caso di TSP).

La refertazione strutturata

Esame citologico: indicazioni

- **Secreto del capezzolo.**
- **Lesioni cistiche a sospetto molto basso.**
- **Lesioni nodulari a sospetto molto basso.**
- **Linfonodi ascellari sospetti.**

La refertazione strutturata

- **Esame citologico**
- **Esame istologico: biopsie mammarie**
- **Refertazione biopsie mammarie**

La refertazione strutturata

Esame istologico (CB o VAB):

- **La richiesta di esame istologico dovrebbe contenere le seguenti informazioni:**
 - localizzazione lesione/i (se possibile con immagine MX);
 - dimensioni e numero di lesione/i;
 - presenza di microcalcificazioni;
 - numero di frustoli inviati;
 - diagnosi clinico-strumentale (BIRADS).
- **In caso di microcalcificazioni, i frustoli che le contengono, dovrebbero essere inviati in contenitore separato e contraddistinto.**

La refertazione strutturata

Esame istologico (CB) lesione nodulare sospetta:

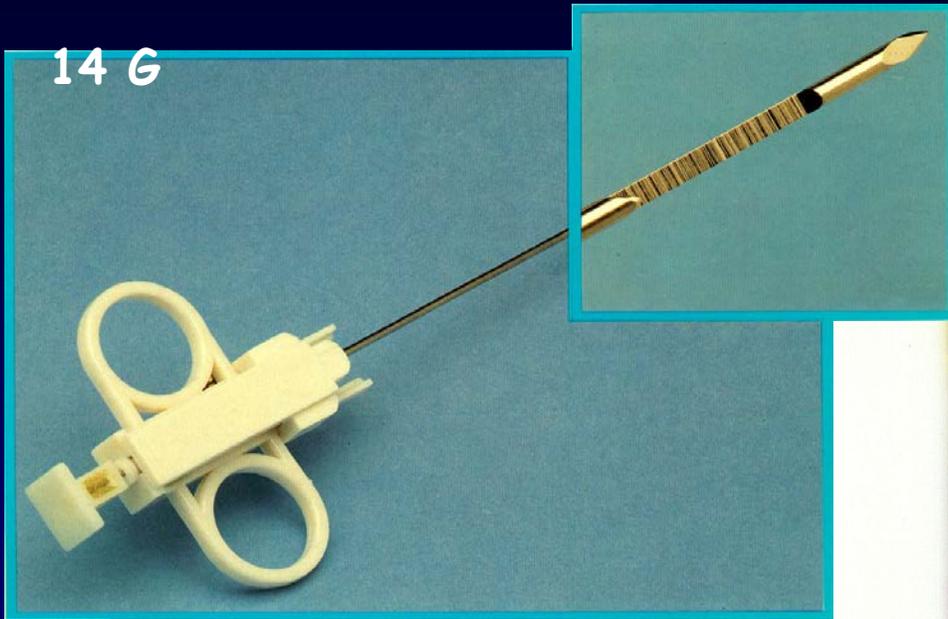
- **Necessità di 2 frustoli (14 gauge) per cm di neoplasia (utili per eventuale TSP) per adeguato campionamento neoplasia (max. 6 frustoli).**
- **Fissazione immediata in formalina neutra tamponata al 4% (pH 6,8-7,2) per 6-72 ore.**

La refertazione strutturata

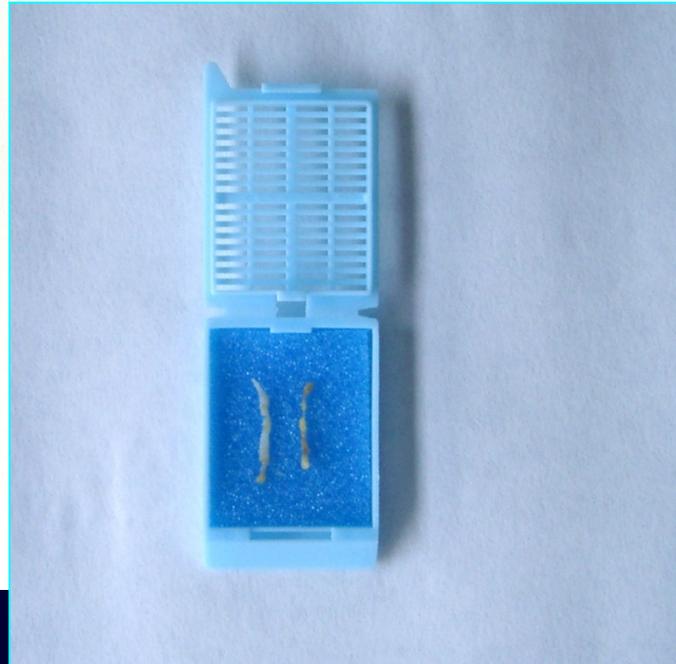
Esame istologico (CB e VAB): campionamento e processazione

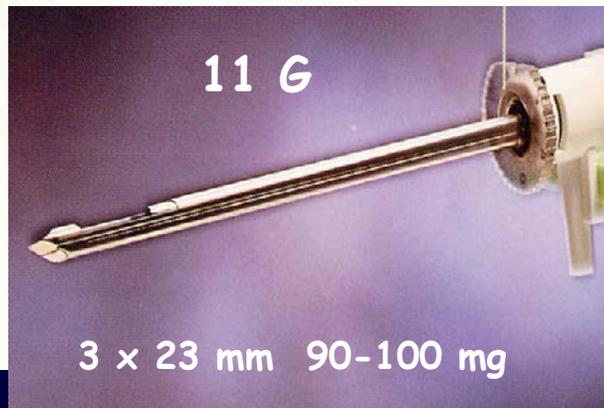
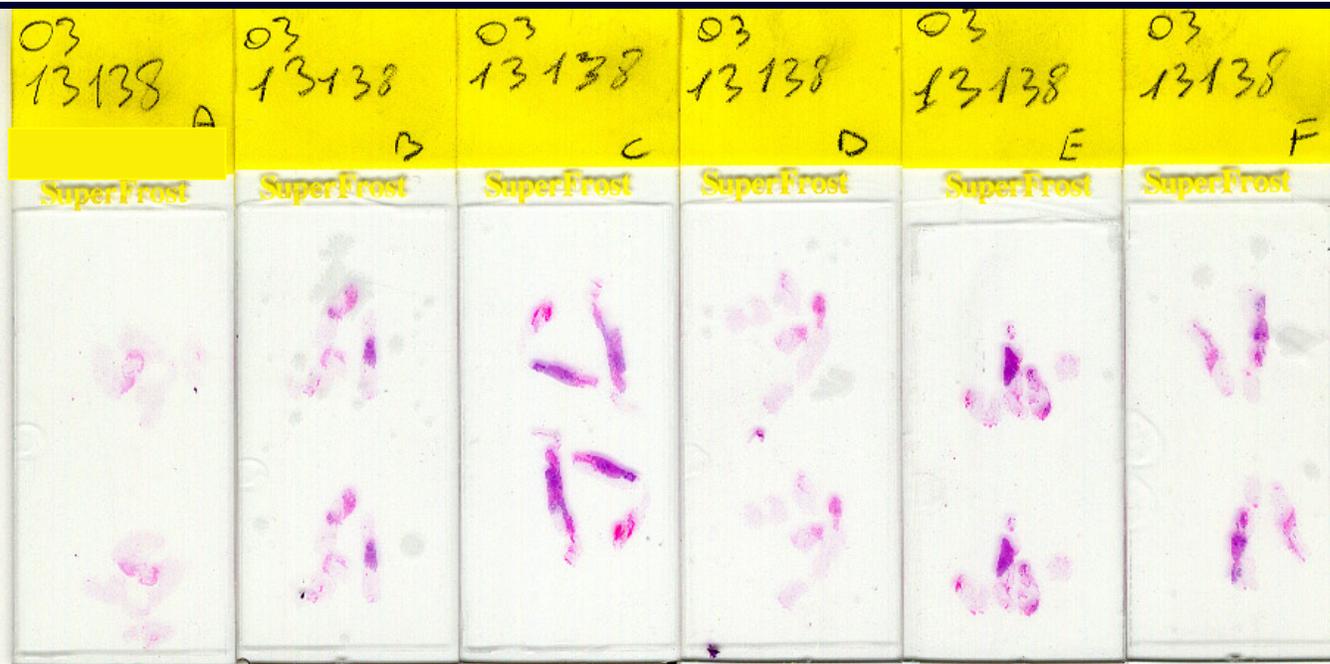
- **I frustoli di tessuto mammario sono contati, specificando la lunghezza del frustolo maggiore. Il materiale bioptico è completamente incluso ponendo un massimo di due frustoli in ogni cassetta da inclusione. VAB: per ogni inclusione sono tagliate 3 sezioni, corrispondenti a tre differenti livelli, che sono colorate con ematossilina-eosina (microcalcificazioni).**
- **Ulteriore seriazione del materiale bioptico incluso in caso di evidente discordanza fra quesito clinico e reperimento anatomopatologico (es. microcalcificazioni, alter. parench., ecc.).**

14 G



03
22286





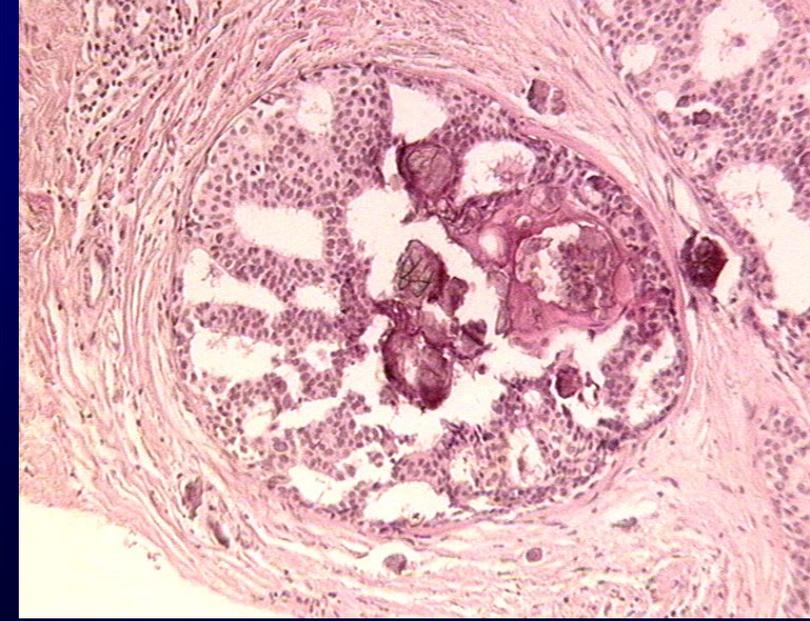
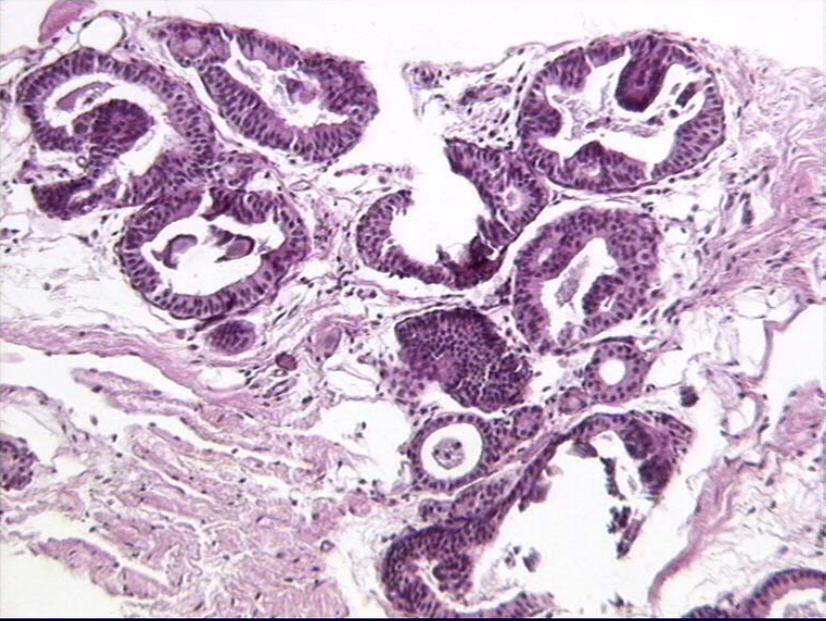
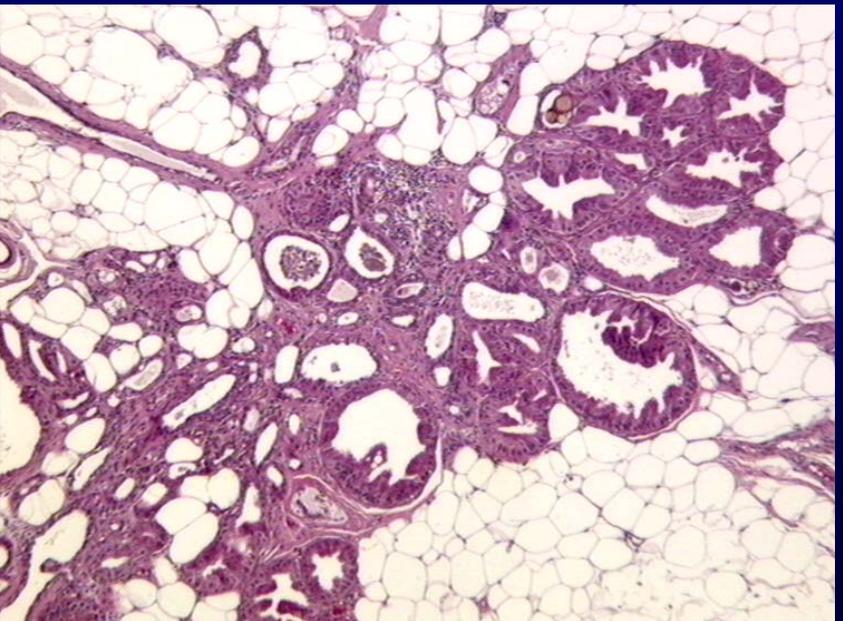
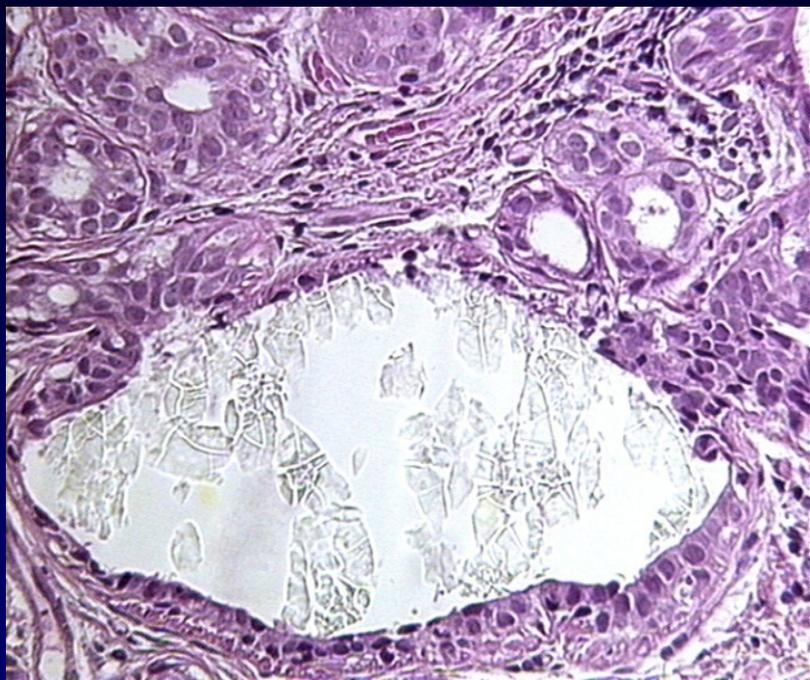
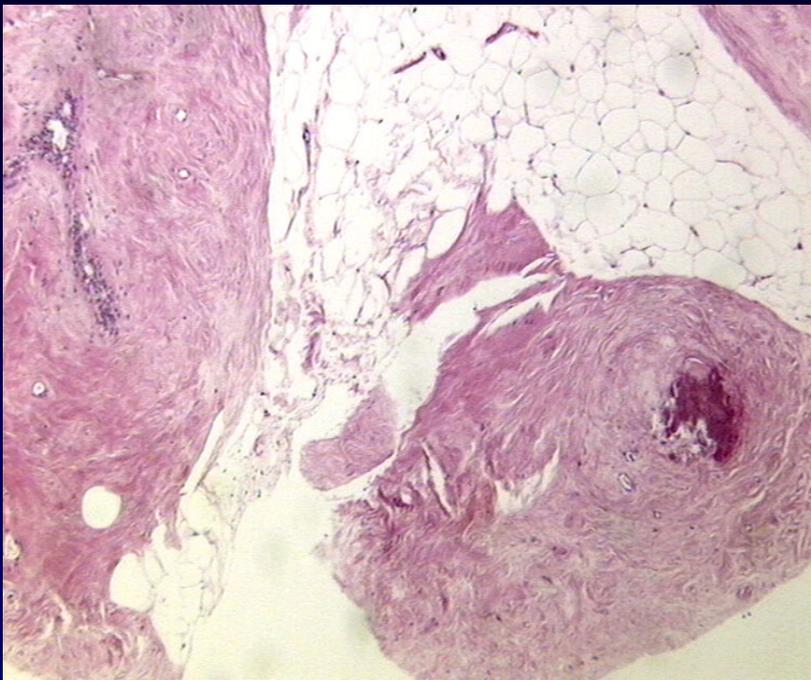
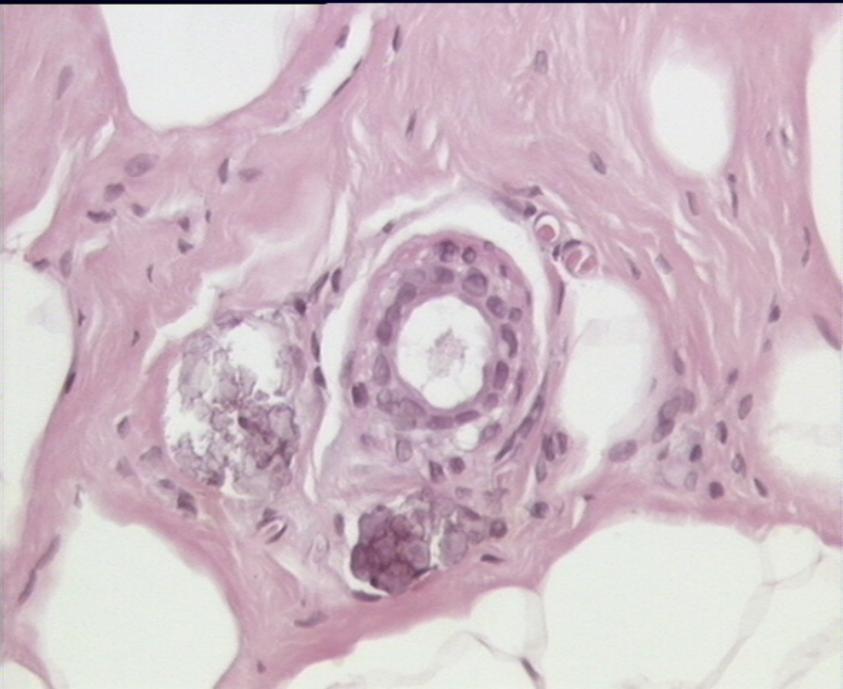
La refertazione strutturata

- **Esame citologico**
- **Esame istologico: biopsie mammarie**
- **Refertazione biopsie mammarie**

La refertazione strutturata

Refertazione esame istologico (CB o VAB)

- **diagnosi istologica (se necessario con descrizione) e le conclusioni (categoria diagnostica: B)**
- **se biopsia effettuata per microcalcificazioni → conferma della loro presenza, tipo di lesione a cui sono associate e loro distribuzione nel preparato distinguendo tre localizzazioni:**
 - **intraepiteliali**
 - **intraluminali**
 - **stromali**



La refertazione strutturata

Refertazione esame istologico (CB o VAB)

- In caso di malignità si specificano: infiltratività, tipo istologico (WHO), grado istologico (per IC: sec. E-E o nucleare. Per DCIS: nucleare). Opzionali: TILs, I.V. (non definendola peritumorale: biopsia non adeguata per tale valutazione), cellularità tumorale, presenza di necrosi.
- Inoltre si determinano i biomarcatori (ER, PgR, Ki67 e HER-2). La valutazione è effettuata su tutti i frustoli bioptici disponibili (problema eterogeneità neoplasia).

La refertazione strutturata

Refertazione esame istologico (CB o VAB)

PATHOLOGICA 2022 Apr 13;

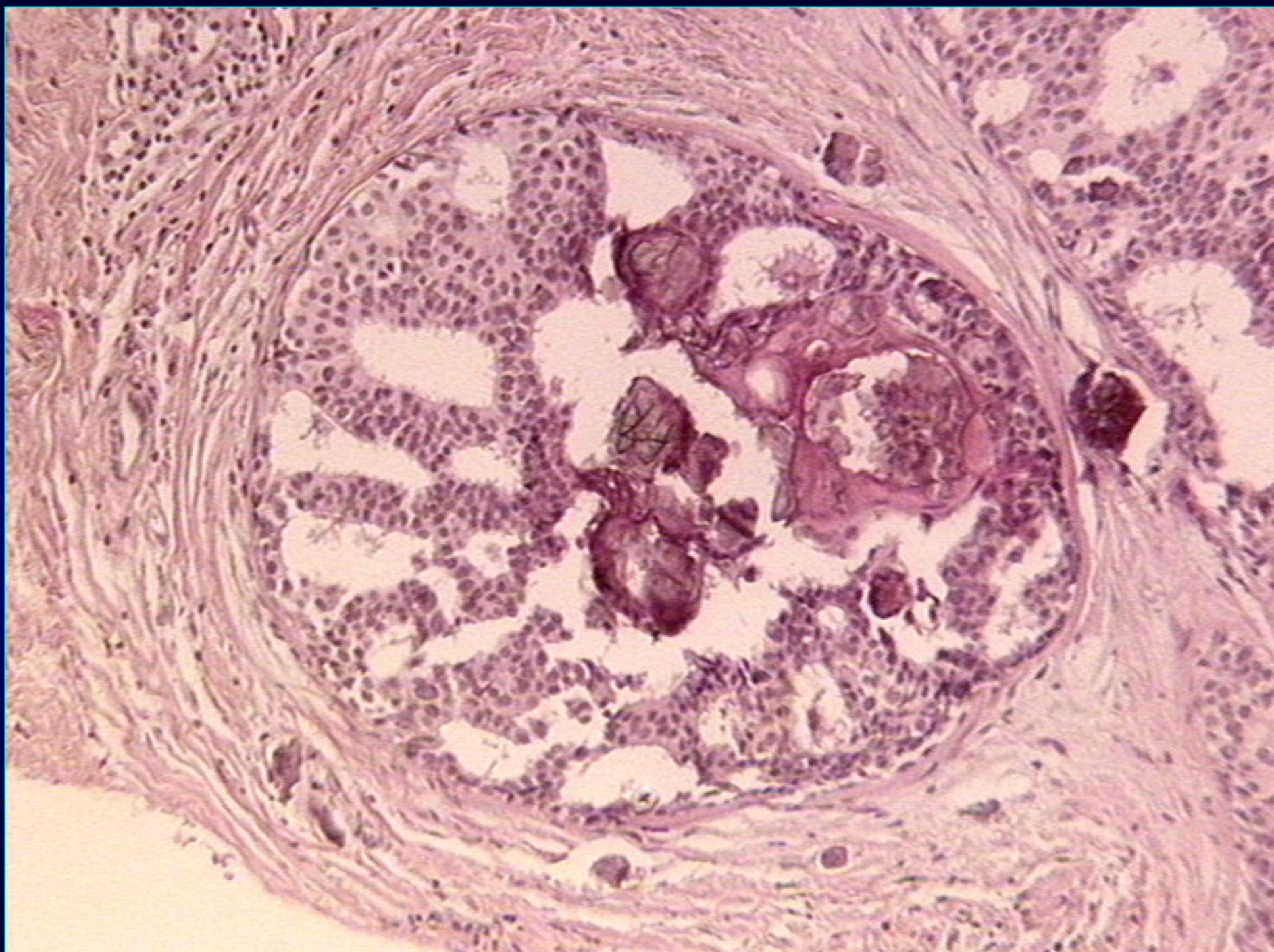
DOI: 10.32074/1591-951X-747

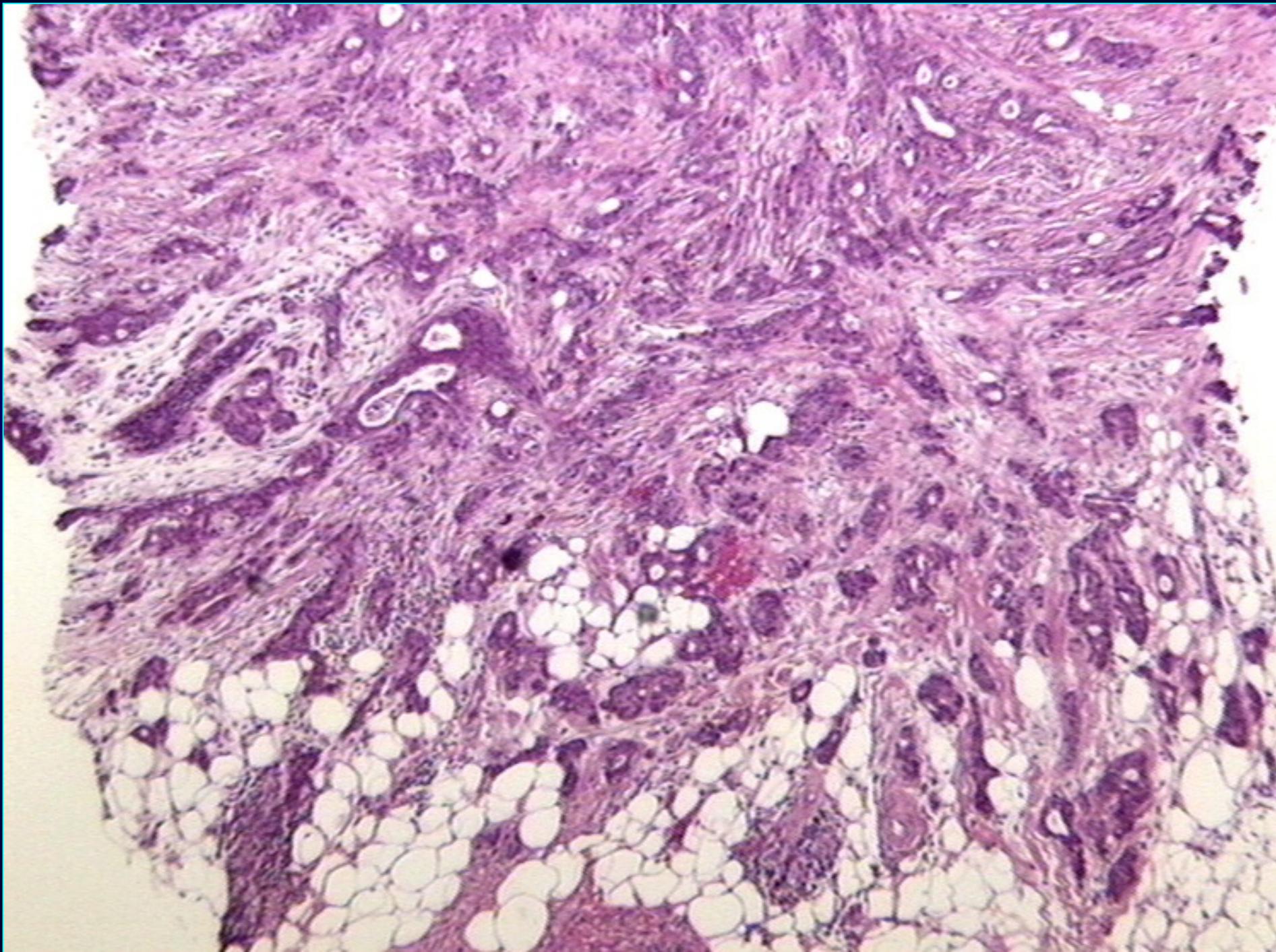
Guidelines

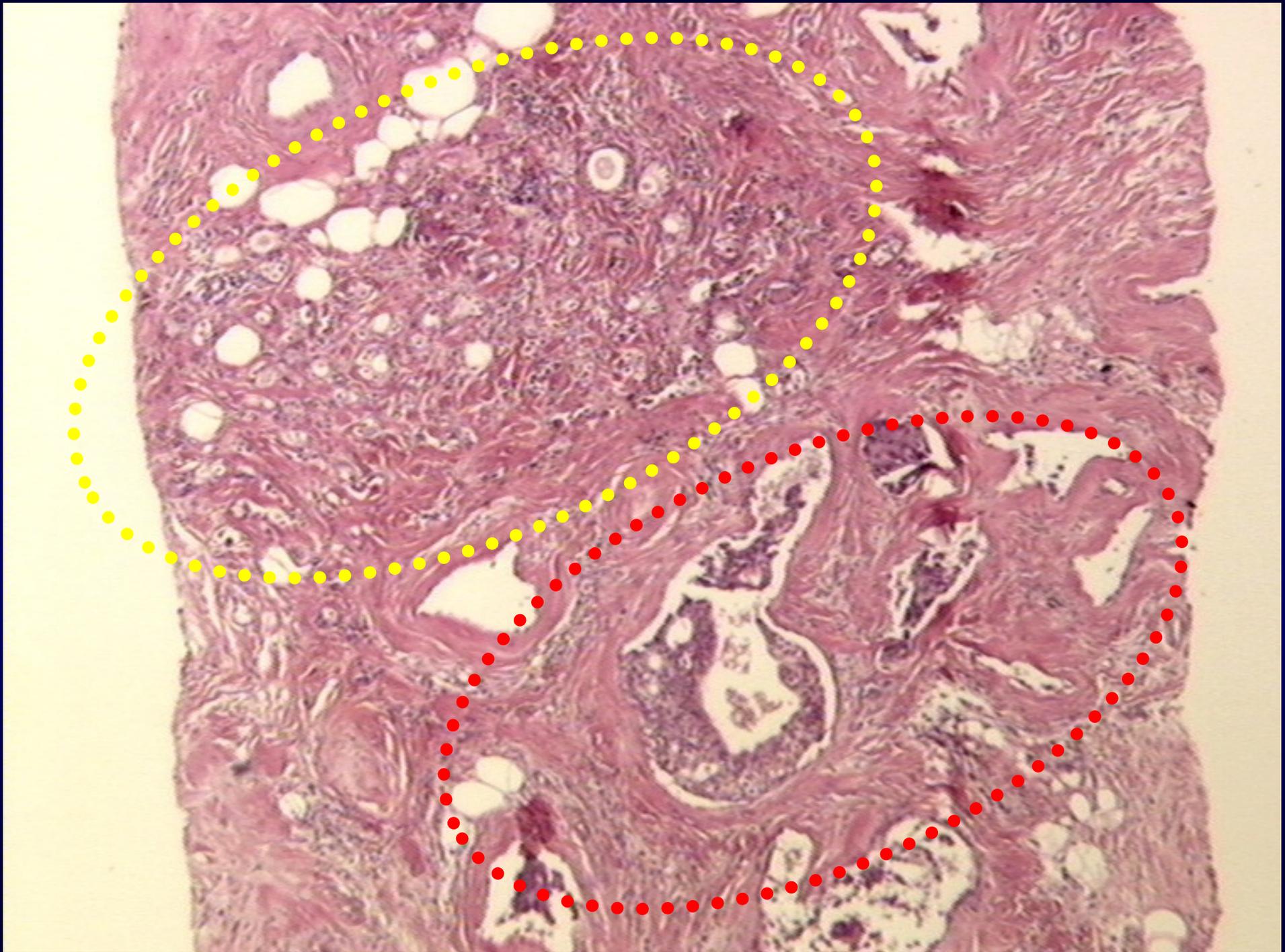
Pathological examination of breast cancer samples before and after neoadjuvant therapy: recommendations from the Italian Group for the Study of Breast Pathology - Italian Society of Pathology (GIPaM-SIAPeC)

Nicola Fusco, Antonio Rizzo, Leopoldo Costarelli, Alfredo Santinelli, Bruna Cerbelli, Cristian Scatena, Ettore Macrì, Francesca Pietribiasi, Giulia d'Amati, Anna Sapino, Isabella Castellano

1 Division of Pathology, IEO, European Institute of Oncology IRCCS Milan, Italy; 2 Department of Oncology and Hemato-Oncology, University of Milan, Italy; 3 Division of Pathology, Humanitas Cancer Center, Catania, Italy; 4 Department of Pathology, San Giovanni-Addolorata Hospital, Rome Italy; 5 Anatomic Pathology, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord, Pesaro, Italy; 6 Department of Medical-Surgical Sciences and Biotechnologies, Sapienza University of Rome, Rome, Italy; 7 Department of Laboratory Medicine, Pisa University Hospital, Anatomic Pathology 1 Universitaria, Pisa, Italy; 8 Department of Translational Research and New Technologies in Medicine and Surgery, University of Pisa, Italy; 9 Division of Pathology, San Martino Hospital, Belluno, Italy; 10 Division of Pathology, Santa Croce Hospital, Moncalieri (TO), Italy; 11 Department of Radiological, Oncological and Pathological Sciences, «Sapienza» University of Rome, Rome, Italy ; 12 Candiolo Cancer Institute, FPO-IRCCS Candiolo, (TO), Italy; 13 Department of Medical Sciences, University of Turin, Italy







La refertazione strutturata

Refertazione esame istologico (CB o VAB)

La classificazione B per la categorizzazione istopatologica secondo EUSOMA (già in uso nei paesi anglosassoni: Guidelines for non-operative diagnostic procedure and reporting in breast cancer screening NHSBSP Publication, n° 5 June 2001) prevede l'adozione delle seguenti cinque categorie diagnostiche:

B1, B2, B3(a-b), B4, B5(a-b).

La refertazione strutturata

Refertazione esame istologico (CB o VAB)

- **B1 = tessuto normale:** in questo caso è molto importante la valutazione multidisciplinare della lesione (il quadro istologico è rappresentativo della lesione radiologicamente sospetta? le microcalcificazioni individuate istologicamente corrispondano a quelle mammograficamente sospette? ecc.).
- **B2 = lesione benigna:** questa categoria include tutte le lesioni benigne della mammella, dal fibroadenoma, all'adenosi, all'epiteliosi florida fino alle lesioni a cellule colonnari tipiche. Tale diagnosi conclude l'iter diagnostico della paziente evitando l'intervento chirurgico.

La refertazione strutturata

Refertazione esame istologico (CB o VAB)

- **B3 = lesione ad incerto potenziale di malignità (a: senza atipia; b: con atipia):** papilloma intraduttale, nodulo scleroelastotico (radial scar), tumore fillode (escluso maligno), neoplasia lobulare in situ (LIN1-2), iperplasia duttale atipica, FEA, mucocele, lesioni mesenchimali a cellule fusate, adenomioepitelioma, adenosi **microghiandolare**. Il management clinico può andare dal follow-up, alla asportazione con VAB terapeutica (VAE), fino alla escissione chirurgica conservativa. Indispensabile valutazione multidisciplinare.

In letteratura, la percentuale di biopsie refertate come B3 è uguale al 10-12%.

La refertazione strutturata

Refertazione esame istologico (CB o VAB)

- **B4 = lesione sospetta:** la diagnosi di neoplasia maligna non può essere posta con certezza per problemi tecnici (ad es. frammenti tissutali con modificazioni artefattuali da alterata fissazione) o perché è una lesione molto rara (ad es. angiosarcoma della mammella) che necessita della valutazione completa del materiale istologico definitivo. Indispensabile valutazione multidisciplinare. In letteratura, la percentuale di biopsie refertate come B4 è inferiore all'1%.

La refertazione strutturata

Refertazione esame istologico (CB o VAB)

- **B5 = lesione neoplastica maligna:** rientrano in questa categoria i casi di carcinoma in situ (**B5a**) e tutte le neoplasie invasive di origine epiteliale (carcinomi) e non epiteliale (compreso tumore filloide maligno) (**B5b**).

La refertazione strutturata

Refertazione esame istologico (CB o VAB): considerazioni

la refertazione in 5 categorie diagnostiche:

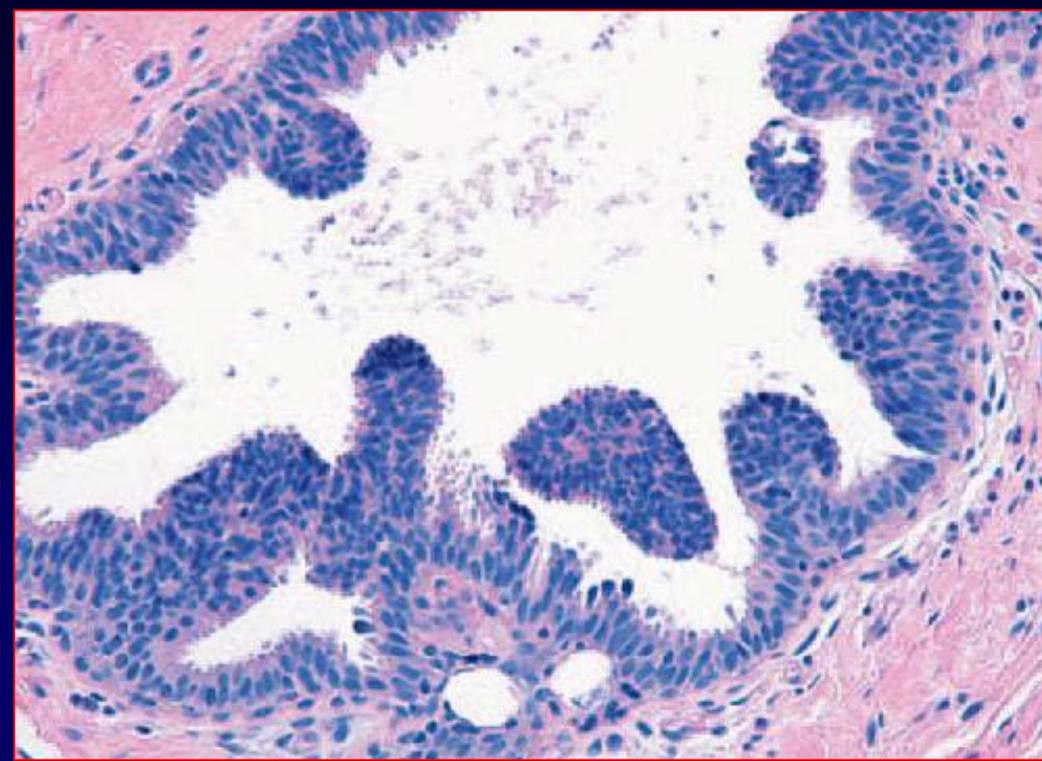
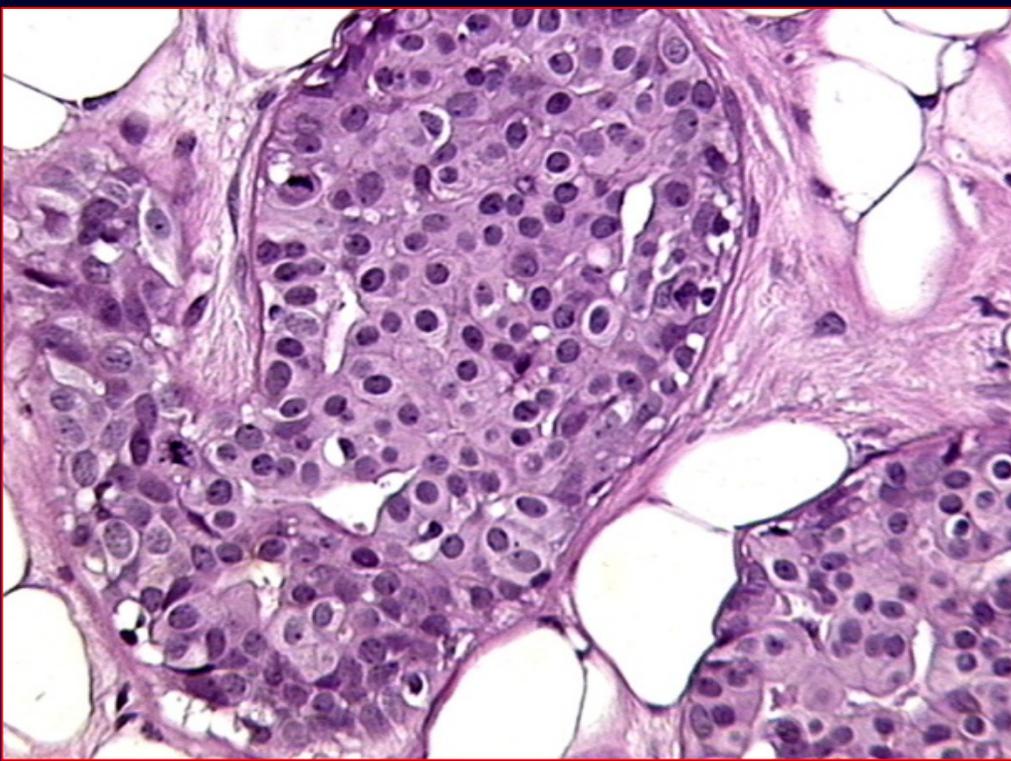
- ha significato completamente differente dalla refertazione citologica (C1→C5)
- favorisce standardizzazione e riproducibilità del dato ed è di agile interpretazione per il clinico
- deve essere sempre accompagnata da una diagnosi precisa (fondamentale in B2, B3 e B5)
- B3: tasso complessivo di neoplasia maligna su campione chirurgico («upgrade») intorno al 15-20% (> se atipia)
- B3: diversi tipi di lesioni che debbono essere distinte con precisa diagnosi; management clinico → discussione in riunione multidisciplinare (idem per alcuni B1 e per tutti i B4 e B5)

Lesioni B3: riflessioni

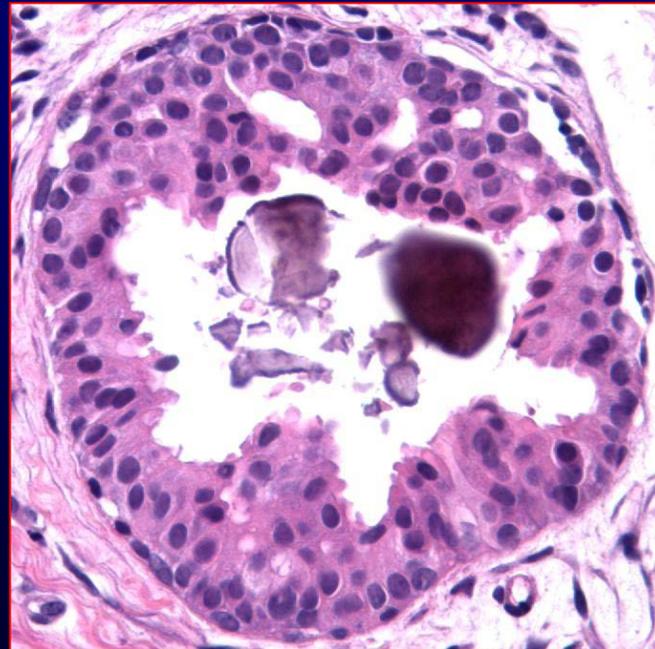
- **iperplasia duttale atipica (ADH) o proliferazione intraduttale epiteliale atipica (AIDEP)**
- **atipia epiteliale piatta (FEA)**
- **neoplasia lobulare in situ classica (LIN1-2)**
- **nodulo scleroelastotico (radial scar)**
- **papilloma intraduttale**
- **lesione mucocele-like (MLL)**
- **tumore fillode (benigno e borderline) (PT)**
- **lesioni mesenchimali a cellule fusate** (fascite nod., miofibroblast., fibromatosi, ecc.)
- **adenomioepitelioma**
- **adenosi microghiandolare**

Lesioni B3: riflessioni

- **iperplasia duttale atipica (ADH) o proliferazione intraduttale epiteliale atipica (AIDEP)**
- **atipia epiteliale piatta (FEA)**
- **neoplasia lobulare in situ classica (LIN1-2)**
- **nodulo scleroelastotico (radial scar)**
- **papilloma intraduttale**
- **lesione mucocele-like (MLL)**
- **tumore fillode (benigno e borderline) (PT)**
- **lesioni mesenchimali a cellule fusate** (fascite nod., miofibroblast., fibromatosi, ecc.)
- **adenomioepitelioma**
- **adenosi microghiandolare**



ADH-AIDEP



Lesioni B3: riflessioni

If a CNB returned ADH/AIDEP on histology, 100% of the participants thought the lesion should be excised. 21% thought therapeutic VAB excision was acceptable and 74% thought therapeutic open surgical excision should be performed. 5% were undecided.

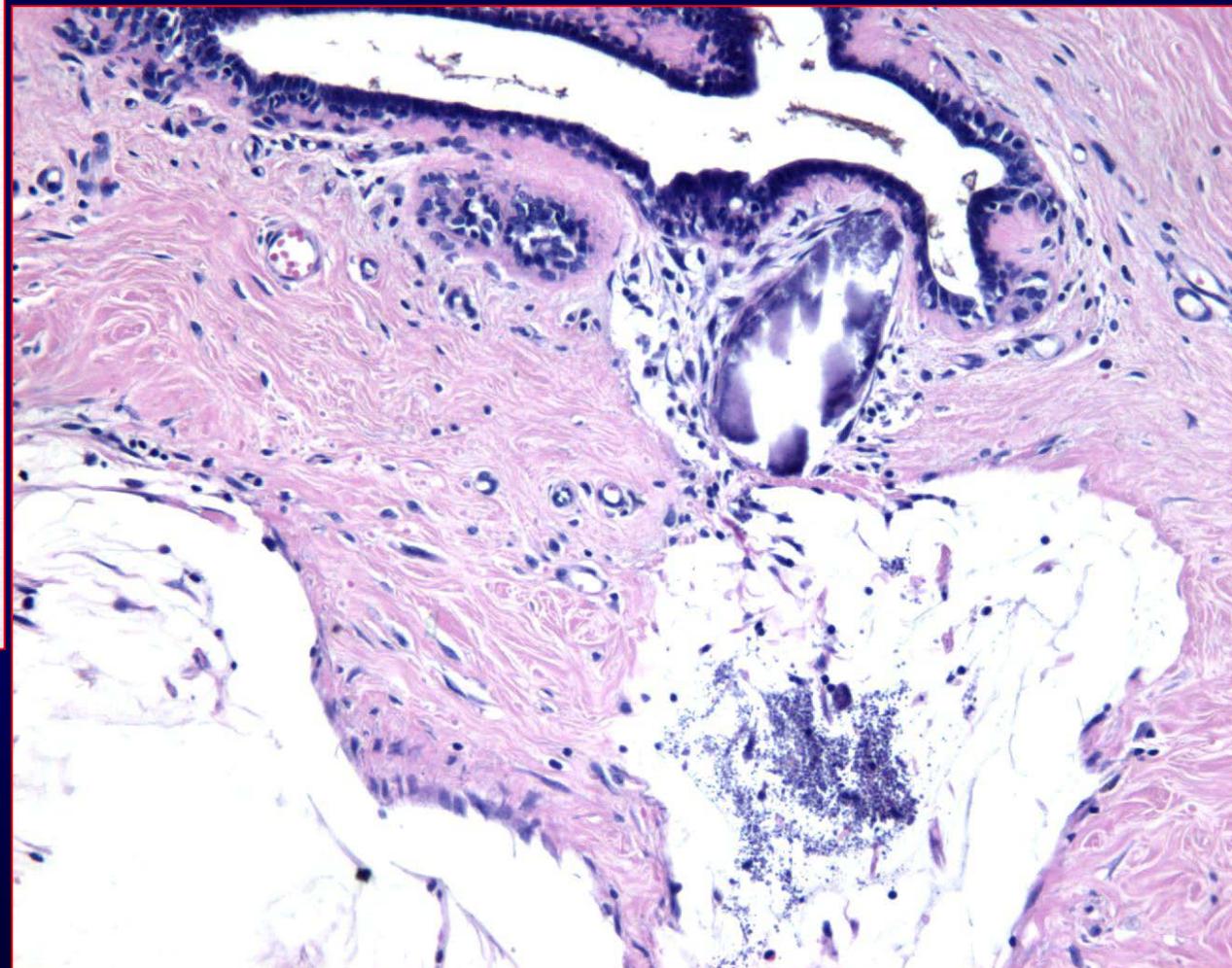
If a VAB returned ADH/AIDEP on histology: underestimation ranges from 16% to 56%
underestimation ranges from 15% to 25%
If a VAB returned ADH on histology, 51% of the participants thought that therapeutic open surgical excision should be performed and 42% thought that surveillance was adequate.

Lesioni B3: riflessioni

- iperplasia duttale atipica (ADH) o proliferazione intraduttale epiteliale atipica (AIDEP)
- atipia epiteliale piatta (FEA)
- neoplasia lobulare in situ classica (LIN1-2)
- nodulo scleroelastotico (radial scar)
- papilloma intraduttale
- **lesione mucocele-like (MLL)**
- tumore fillode (benigno e borderline) (PT)
- lesioni mesenchimali a cellule fusate (fascite nod., miofibroblast., fibromatosi, ecc.)
- adenomioepitelioma
- adenosi microghiandolare



MLL



Lesioni B3: riflessioni

MLL can be associated with benign cysts, ADH, DCIS, or invasive carcinoma, particularly of mucinous type. As in papillary lesions and radial scars/CSIs, the upgrade rate is related to the presence of associated epithelial atypia, albeit in small series.

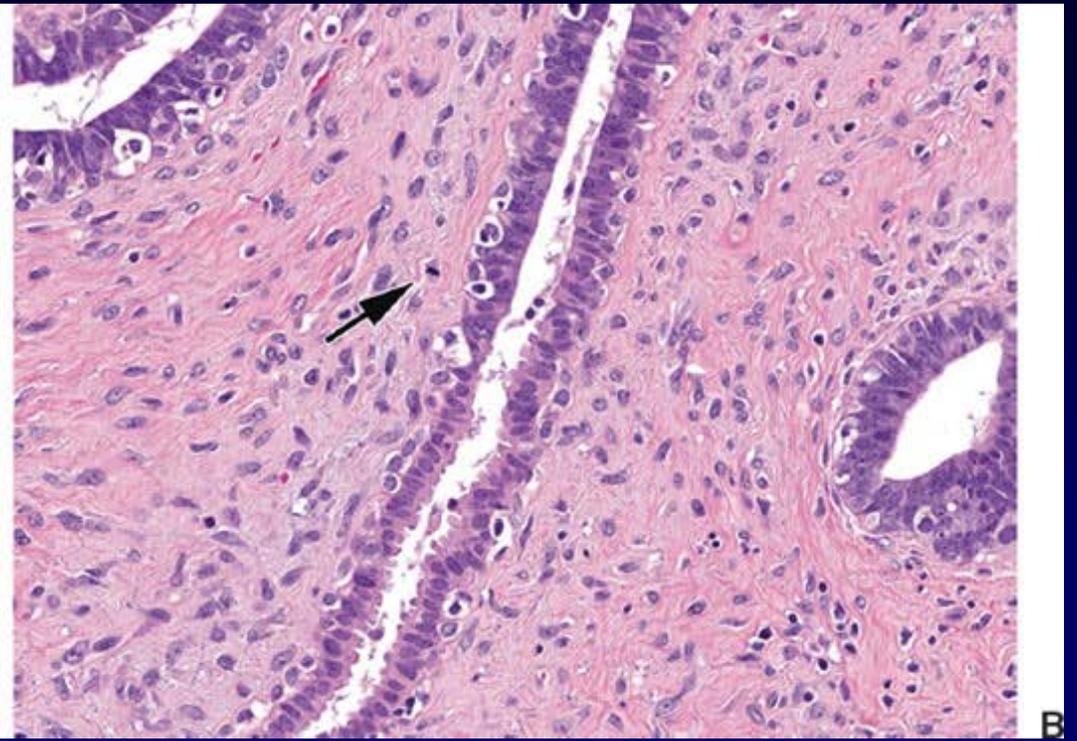
If a CNB returned MLL without associated atypia:
underestimation about 4-5%

If a CNB returned MLL with associated atypia:
underestimation about 21%

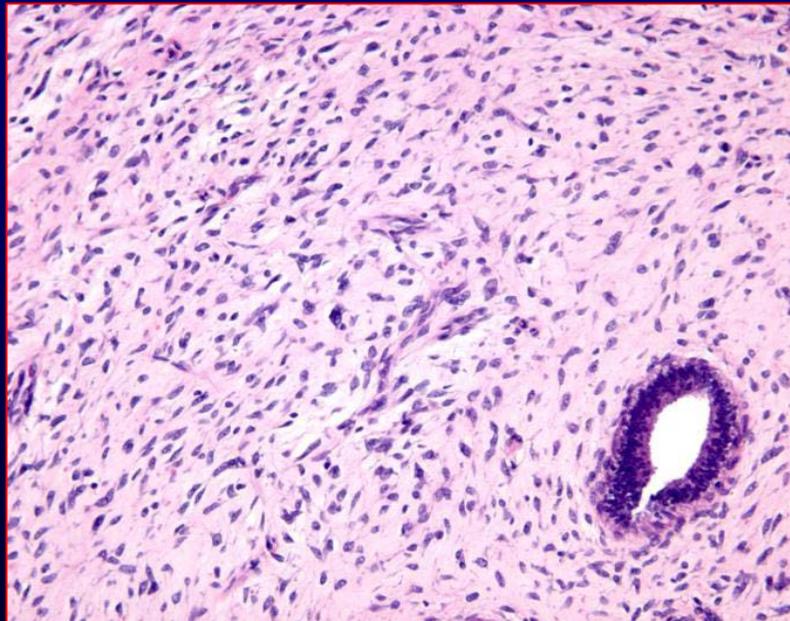
NHS Breast Screening multidisciplinary working group guidelines for the diagnosis and management of breast lesions of uncertain malignant potential on core biopsy (B3 lesions). Clin Rad 2018

Lesioni B3: riflessioni

- iperplasia duttale atipica (ADH) o proliferazione intraduttale epiteliale atipica (AIDEP)
- atipia epiteliale piatta (FEA)
- neoplasia lobulare in situ classica (LIN1-2)
- nodulo scleroelastotico (radial scar)
- papilloma intraduttale
- lesione mucocele-like (MLL)
- **tumore fillode (benigno e borderline) (PT)**
- lesioni mesenchimali a cellule fusate (fascite nod., miofibroblast., fibromatosi, ecc.)
- adenomioepitelioma
- adenosi microghiandolare



PT



Lesioni B3: riflessioni

A lesion that is definitively diagnosed as a phylloides tumour warrants different clinical management to one where differential lies between a cellular fibroadenoma and a phylloides tumour, although both are classified as B3 lesions.

The former merits surgical excision with a margin (locally designated) of normal tissue whilst the latter may be enucleated; however, it should be noted that only a very small proportion of lesions diagnosed as cellular fibroepithelial lesion are malignant in the excision specimen.

Lesioni B3: riflessioni

A more useful measure of the “upgrade rate” is the proportion that are a phylloides tumour on excision; there is a wide variation even in the larger series between 16% and 76%. This implies some variation in the application of diagnostic criteria.

One typical study found that 37% of cellular fibroepithelial lesions on core were phylloides tumours on excision, but significantly only one of the 52 lesions was a malignant phylloides tumour.

Lesioni B3: riflessioni

489 PT: 281 benign, 124 borderline, 64 malignant. Median FU: 85 m.

Risk factors for local recurrence:

- (1) Positive margins ($p < 0.001$)**
- (2) BCS ($p < 0.001$)**

Risk factors for metastases:

- (1) Large tumor size ($p = 0.008$)**
- (2) Malignant component ($p < 0.001$)**

Disease-free survival:

99.6% (benign)

100% (borderline)

90.6% (malignant)

Lesioni B3: riflessioni

Literature review (12 studies). 1702 benign PT.

Margin assessment:

1 mm distance

10 mm distance

Focal margin involvement

No difference in recurrence rates between a 1- and a 10-mm margin.

The recurrence rate increases if there is focal margin involvement.

1 mm is acceptable for benign PT

Lesioni B3: riflessioni

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

La refertazione strutturata e TSP

Refertazione esame istologico (CB o VAB) in B5b

- 2 frustoli (14 gauge) per cm di neoplasia per adeguato campionamento neoplasia (max. 6 frustoli).
- Tipo istologico (WHO), grado istologico (sec. E-E o nucleare), biomarcatori* (ER, PgR, Ki67 e HER-2). Opzionali: TILs, I.V. (non definendola peritumorale: biopsia non adeguata per tale valutazione), cellularità tumorale, presenza di necrosi.

*La valutazione è effettuata su tutti i frustoli bioptici disponibili (problema eterogeneità neoplasia).

St. Gallen 2013 (class. Immunofenotipica)

Intrinsic Subtype	Clinico-pathological definition	Notes
<p><u>Luminal A</u> (40-45%)</p> <p><u>Luminal B</u> (30-35%)</p>	<p>‘Luminal A’ ER and/or PgR positive HER2 negative Ki-67 low (<20%)*</p> <p>‘Luminal B (HER2 negative)’ ER and/or PgR positive</p>	<p>This cut-point for Ki-67 labelling index was established by comparison with PAM50 intrinsic subtyping. Local quality control of Ki-67 staining is important.</p> <p>Genes indicative of higher proliferation are markers of poor prognosis in multiple genetic assays. Ki-67 measurement is not some alternative of tumor proliferation rate may be used to between ‘Luminal A’ and ‘Luminal B (HER2 negative)’.</p>
<p><u>HER-2 Overexpression</u> (8%-10%)</p>	<p>HER2 over-expressed or amplified ‘HER2 positive (non luminal)’ HER2 over-expressed or amplified ER and PgR absent</p>	<p>Both endocrine and anti-HER2 therapy may be indicated.</p>
<p><u>‘Basal-like’</u> (15-20%)</p>	<p>‘Triple negative (NST)’ ER and PgR absent HER2 negative</p>	<p>Approximately 80% overlap between ‘triple negative’ and intrinsic ‘basal-like’ subtype but ‘triple negative’ also includes some special histological types such as (typical) medullary and adenoid cystic carcinoma with low risks of distant recurrence.</p>

≥pT1c: 28-30%
Any Ki-67

CONCLUSIONI

- **CB o VAB: ottimali metodiche per lesioni mammarie sospette**

Patologo

**Ruolo sempre più complesso e sempre più.....
Multidisciplinare/Multiprofessionale**

- **Refertazione strutturata, completa di tutti i parametri indispensabili per decisioni terapeutiche (TSP)**
- **B1, B3, B4 e B5: da discutere in MDM**



**GRAZIE PER LA CORTESE
ATTENZIONE**

La Città di Jesi nella Marca d'Ancona dello Stato Ecclesiastico.