
DOCUMENTO DI CONSENSO

LE PROCEDURE
DIAGNOSTICHE
PREOPERATORIE
DELLE LESIONI
MAMMARIE



DOCUMENTO DI CONSENSO

LE PROCEDURE DIAGNOSTICHE
PREOPERATORIE DELLE LESIONI
MAMMARIE

Aprile 2024

Coordinatore
del gruppo di lavoro

Gruppo di lavoro

Antonio Rizzo - Catania

Daniela Bernardi - Milano	(SIRM)
Marina Bortul - Trieste	(GISMA)
Massimo Calabrese - Genova	(SIRM)
Isabella Castellano - Torino	(GIPAM-SIAPEC)
Giuseppe Catanuto - Catania	(ESSO)
Francesca Caumo - Padova	(GISMA)
Maria Grazia Cattani - Bologna	(GIPAM-SIAPEC)
Leopoldo Costarelli - Roma	(GIPAM-SIAPEC)
Carmen Criscitiello - Milano	(AIOM)
Giulia D'Amati - Roma	(GIPAM-SIAPEC)
Patrizia Frittelli - Roma	(ANISC)
Nicola Fusco - Milano	(GIPAM-SIAPEC)
Oreste Gentilini - Milano	(ANISC)
Francesca Pietribiasi - Torino	(GIPAM-SIAPEC)
Moira Ragazzi - Reggio Emilia	(GIPAM-SIAPEC)
Gianni Saguatti - Bologna	(GISMA)
Alfredo Santinelli - Pesaro	(GIPAM-SIAPEC)
Donatella Santini - Bologna	(Senonetwork)
Anna Sapino - Torino	(SIAPEC)
Cristian Scatena - Pisa	(GIPAM-SIAPEC)
Grazia Sciancalepore - Cuneo	(GIPAM-SIAPEC)
Daniela Terribile - Roma	(AIFET)

I componenti del
Gruppo di Lavoro sono
stati designati come
rappresentanti ufficiali
dalle seguenti
Società scientifiche:



con il patrocinio di



Indice

La biopsia percutanea preoperatoria (CNB/VAB)	4
Tecniche di campionamento diagnostiche preoperatorie	5
Modalità di esecuzione della Biopsia Vacuum-Assisted (VAB):	6
Modalità di trattamento e allestimento del materiale da agobiopsia mammaria (CNB e VAB)	6
Diagnosi istologica preoperatoria: modalità di refertazione	8
Categorie diagnostiche	9
B1: Tessuto normale/ inadeguato.	9
B2: Lesione benigna.	9
B3: Lesione ad incerto potenziale di malignità.	10
Iperplasia duttale atipica (ADH)/Proliferazione epiteliale atipica di tipo duttale AIDEP [8, 17]	11
Atipia Epiteliale Piatta (FEA)	13
Neoplasia lobulare classica/carcinoma lobulare in situ di tipo classico/neoplasia lobulare intraepiteliale (LN; LIN1 e LIN2)	13
Tumore filloide (PT).....	15
Lesioni papillari (PL).....	15
Lesione focale scleroelastotica/radial scar (RS)/lesione sclerosante complessa	16
Lesioni mucocele-like (ML)	17
Lesioni rare	18
Management	18
B4: lesione sospetta.	20
B5: lesione neoplastica maligna.....	21
Fattori prognostici e predittivi nel carcinoma invasivo	22
Tumori Multipli.....	24
Requisiti specifici per la diagnosi finalizzata al trattamento neoadiuvante ...	24
Timing della Diagnosi	26
Difficoltà diagnostiche e pitfalls nella diagnostica pre-operatoria	26
BIBLIOGRAFIA	29
Allegato 1	35
Controllo di qualità.....	36
Indicatori e minimi standard suggeriti per le agobiopsie	38

La biopsia percutanea preoperatoria (CNB/VAB)

La biopsia percutanea preoperatoria (CNB/VAB) costituisce la metodica diagnostica d'elezione nella valutazione di una lesione mammaria screen-detected o clinicamente evidente. Tale metodica, che rappresenta elemento fondamentale della tripletta diagnostica (clinica, imaging e istologia), consente una specifica programmazione terapeutica idealmente in un'unica procedura operativa [1].

La diagnosi istologica preoperatoria consente di:

- Fornire la diagnosi di natura della lesione, evitando il ricorso all'intervento chirurgico nella maggior parte delle lesioni benigne;
- Programmare specifici provvedimenti terapeutici, il più possibile personalizzati per ogni singola paziente, in quanto consente di stabilire se un carcinoma è in situ o infiltrante e di conoscere l'istotipo e il grado della neoplasia;
- Formulare i principali indicatori prognostici e predittivi (assetto recettoriale, indice di proliferazione, Her-2) prima dell'intervento chirurgico, parametri indispensabili in caso di terapia sistemica primaria.

La diagnosi istologica preoperatoria deve essere sempre valutata dal **gruppo multidisciplinare** che, correlando i dati clinici e radiologici, deve essere in grado di confermarne la rappresentatività. Nel caso di discordanza, ad es. in presenza di una diagnosi istologica benigna con quadro radiologico sospetto, il medico radiologo stabilisce la ripetizione del prelievo bioptico, eventualmente ricorrendo ad un ago di maggiori dimensioni, in maniera da portare al meeting multidisciplinare una diagnosi preoperatoria esaustiva. Il ricorso all'intervento chirurgico escissionale per arrivare ad una diagnosi istologica preoperatoria deve essere un'opzione molto rara ed in casi selezionati dal gruppo multidisciplinare.

Nella diagnosi preoperatoria di una lesione mammaria, sia essa clinicamente evidente o screen-detected, assume fondamentale importanza la scelta di adeguata tecnica di campionamento.

La biopsia percutanea preoperatoria (CNB/VAB) costituisce la metodica diagnostica d'elezione nella valutazione di una lesione mammaria screen-detected o clinicamente evidente e consente una specifica programmazione terapeutica idealmente in un'unica procedura operativa.

Tecniche di campionamento diagnostiche preoperatorie

Premesso che l'utilizzo della citologia agoaspirativa mammaria (FNAC) viene attualmente riservato all'aspirazione di cisti semplici e al campionamento dei linfonodi ascellari [2] (anche se si va sempre più affermando l'utilizzo della CNB specie in previsione di NAT), le tecniche di campionamento attualmente in uso sono:

Agobiopsia percutanea preoperatoria, Core Needle Biopsy (CNB, microbiopsia) viene eseguita con dispositivi automatici e semiautomatici sotto guida ecografica o, meno comunemente, stereotassica, mediante utilizzo di aghi di 12-14 G di diametro, l'ago più usato e consigliato è il 14 G.

La CNB è considerata la procedura d'elezione nella diagnosi preoperatoria anche in presenza di lesioni palpabili con campionamenti eseguiti prevalentemente con guida ecografica.

Per le lesioni in cui si prevede una terapia neoadiuvante è auspicabile l'ampio campionamento della lesione con almeno 4-6 frustoli prelevati da aree diverse della neoplasia [3].

Agobiopsia vacuum-assisted (VAB, macrobiopsia) viene effettuata con dispositivi vuoto-assistiti sia con guida stereotassica che ecografica impiegando aghi di maggiore calibro, rispettivamente 11, 10 e 9 gauge per le metodiche VAB di prima linea (VAB diagnostico), 7-8 G per le VAB di seconda linea (eseguiti dopo un risultato dubbio al primo VAB e/o a scopo escissionale).

L'utilizzo della VAB, in grado di fornire volumi tissutali più ampi, è fortemente consigliato nelle lesioni non palpabili mammograficamente sospette e prive di traduzione ecografica. Il VAB è inoltre indicato come metodica di seconda linea ai fini di migliorare l'accuratezza diagnostica nei casi in cui il ricorso alla NCB non abbia fornito diagnosi di certezza [1]. Indicazione elettiva alla **VAB** è costituita dai cluster di microcalcificazioni radiologicamente dubbie/sospette (BIRADS: 4) [2]. La VAB viene utilizzata anche per la valutazione di distorsioni, o asimmetrie difficilmente evidenziabili all'ecografia. Come metodica di seconda linea può essere utile a scopo escissionale nelle lesioni papillari o nelle radial scar senza atipia, o nella FEA, precedentemente diagnosticate tramite CNB 14 G o VAB. [4].

Con l'introduzione della tomosintesi si è sviluppata la possibilità di eseguire prelievi biotipici sotto guida tomosintesi (VAB tomo-assistita), metodica che consente di avere automaticamente la profondità della lesione ed effettuare prelievi ancora più accurati e rapidi.

Le tecniche di campionamento attualmente in uso sono l'Agobiopsia percutanea preoperatoria Core Needle Biopsy (CNB) e l'Agobiopsia vacuum-assisted (VAB)

Nelle lesioni identificate con metodica contrastografica (risonanza magnetica - RM - e/o mammografia con mezzo di contrasto - CEM) e non identificabili ai second look mammografico/ecografico si suggerisce l'agobiopsia VAB sotto la guida della metodica contrastografica che ha identificato la lesione.

Modalità di esecuzione della Biopsia Vacuum-Assisted (VAB):

I vantaggi di tale metodica sono costituiti dalla capacità di ottenere un ampio volume tissutale per l'esame istologico e la possibilità di una rapida evacuazione dell'ematoma nella sede della biopsia.

Il prelievo VAB prevede l'impiego di una sonda bioptica posizionata nella mammella previa somministrazione di un anestetico locale e mediante controllo ecografico e/o mammografico (in stereotassi o in tomosintesi), e/o CEM; la sonda bioptica, inserita in prossimità o all'interno della lesione da tipizzare, è collegata ad un sistema di aspirazione che crea una pressione negativa e consente di aspirare il tessuto mammario all'interno della camera di campionamento; questo viene quindi resecato da una lama rotante all'interno della sonda ed il frustolo ottenuto risucchiato in un cestello di raccolta. La sonda, mantenuta all'interno della mammella, viene quindi ruotata (fino a compiere un angolo di 360°) per effettuare gli ulteriori campioni.

Per l'ottimale campionamento della lesione, sono indicati da 6 a 24 prelievi (in media 12) che vengono condotti in corrispondenza di specifiche coordinate topografiche, idealmente riconducibili al quadrante di un orologio: in media 6 prelievi in corrispondenza delle ore pari, 6 in corrispondenza delle ore dispari.

I vantaggi di tale metodica sono costituiti dalla capacità di ottenere un ampio volume tissutale per l'esame istologico e la possibilità, essendo effettuato in aspirazione negativa, di una rapida evacuazione dell'ematoma nella sede della biopsia.

Gli aghi di maggiore calibro consentono di ottenere fino a 400 mg di tessuto mammario per singolo frustolo. È possibile ottenere fino a 2 g di tessuto (mediante cinque frustoli usando un 7G o dodici frustoli mediante un 10 G) [5].

È raccomandato che al termine della procedura di campionamento venga lasciata una clip metallica nella sede della biopsia.

Modalità di trattamento e allestimento del materiale da agobiopsia mammaria (CNB e VAB):

Per una corretta interpretazione del materiale ottenuto mediante agobiopsia il laboratorio di Anatomia Patologica deve ricevere:

- a) la **scheda di richiesta** (allegato 1) di accompagnamento del materiale che deve riportare oltre ai dati anagrafici della paziente, i dati topografici relativi alla sede (lateralità e quadrante) della biopsia, i

dati clinici più significativi (es diabete, gravidanza, etc), l'anamnesi patologica comprendente gli eventuali precedenti interventi mammari nonché la descrizione dell'imaging relativo alla biopsia.

La categoria di classificazione radiologica sec. BI-RADS (R/U) deve sempre essere accompagnata dall'indicazione delle dimensioni e delle caratteristiche della lesione individuata: es. nodulo, distorsione, microcalcificazioni. È necessario sia specificata la tecnica di localizzazione della lesione, il numero dei frustoli ottenuti e la presenza in essi di microcalcificazioni.

- b) In presenza di microcalcificazioni, i frustoli bioptici ottenuti dovrebbero essere radiografati, per garantire una corretta valutazione dei parametri immunofenotipici e molecolari, immediatamente posti in fissativo (si vedano specifiche nel paragrafo sottostante).

Per valutare l'adeguatezza del materiale in relazione alla lesione mammograficamente identificata, è molto utile disporre dell'**immagine radiografica dei frustoli prelevati**. Nelle Breast Unit che utilizzano la mammografia digitale, il patologo deve essere in grado di visualizzare su monitor di qualità adeguata l'immagine radiografica dei frustoli [6]. Se nei preparati in E. E. non si evidenziano le microcalcificazioni presenti nelle immagini radiografiche dei frustoli, considerato il rischio che le microcalcificazioni saltino e si perdano durante il taglio, i blocchetti corrispondenti andrebbero radiografati per accertarne la presenza e quindi sottoposti a sezioni seriate. È compito del gruppo multidisciplinare la valutazione della corrispondenza tra le microcalcificazioni mammograficamente individuate e quelle istologicamente descritte.

- c) I **frustoli agobioptici di tessuto mammario**, vanno posti in contenitori, con adeguato fissativo, contrassegnati con le coordinate topografiche corrispondenti alla sede del prelievo e prontamente inviati al laboratorio di anatomia patologica. Si raccomanda che in ogni contenitore vengano posti al massimo 4 frustoli per le CNB e 2 frustoli per le VAB. È importante che il radiologo al momento del prelievo ponga in contenitori separati i frustoli contenenti microcalcificazioni ed i frustoli che ne sono privi [1].

La **fissazione ottimale** in formalina tamponata 10% è fondamentale per la qualità del preparato istologico. Per la valutazione dei biomarcatori è raccomandata una fissazione minima di 6 e massima di 48-72 ore [7]. Dopo la processazione è fondamentale la corretta inclusione in paraffina e l'**adeguato allestimento delle sezioni in E.E.** (Ematossilina Eosina). Per le CNB effettuate su noduli mammari può essere sufficiente che

È compito del gruppo multidisciplinare la valutazione della corrispondenza tra le microcalcificazioni mammograficamente individuate e quelle istologicamente descritte

venga allestita 1 E.E ad un solo livello, per ogni blocchetto di materiale da VAB devono essere allestite almeno tre sezioni in E.E. a tre diversi livelli separati da 40 micron.

In alcuni laboratori per quanto concerne le CNB, già al momento dell'allestimento dell'E.E. vengono tagliate ulteriori sezioni in bianco per eventuali valutazioni immunoistochimiche e per la determinazione dei biomarcatori.

Diagnosi istologica preoperatoria: modalità di refertazione

Le cinque categorie diagnostiche descritte nelle LLGG Europee non sostituiscono la diagnosi con descrizione istopatologica della lesione ma assistono nel confronto multidisciplinare sulla specifica decisione terapeutica per ogni singola paziente

Il **sistema di refertazione adottato nella diagnostica preoperatoria** è quello proposto dalle **Linee Guida Europee** che prevede l'adozione di cinque categorie diagnostiche [8]. Le cinque categorie diagnostiche non sostituiscono la diagnosi con descrizione istopatologica della lesione ma assistono nel confronto multidisciplinare sulla specifica decisione terapeutica per ogni singola paziente [9].

Il radiologo nella richiesta di esame cito/istologico è tenuto a riportare, oltre alle necessarie informazioni anamnestiche, il livello di sospetto assegnato alla lesione utilizzando le **categorie diagnostiche BI-RADS**: per ogni categoria è infatti associato un valore predittivo definito sulla base sia delle caratteristiche cliniche sia morfologiche .

L'integrazione e il confronto delle diverse categorie (cliniche, radiologiche ed istologiche) è assegnato al **gruppo multidisciplinare**, nella maggior parte dei casi ristretto al radiologo ed al patologo al fine di verificare la coerenza tra sospetto radiologico ed esito istologico. In alcuni casi complessi il consulto multidisciplinare vedrà coinvolto il radiologo, il patologo ed il chirurgo.

Per raggiungere una diagnosi definitiva di una lesione screen-detected non dovrebbero essere impiegate di norma più di due procedure agobiottiche in due momenti successivi [1]. Nelle lesioni screen-detected, tranne che in presenza di controindicazioni alla NCB, va assolutamente evitato il ricorso alla diagnosi in estemporanea [10].

La refertazione con le cinque categorie diagnostiche presenta il vantaggio di costituire una standardizzazione precisa e facilmente riproducibile, di essere di agevole interpretazione per il clinico e di agevolare la valutazione multidisciplinare. I limiti di tale refertazione sono quelli di **accomunare le diverse metodiche di agobiopsia preoperatoria**: mentre la CNB costituisce una tecnica di campionamento della lesione, la VAB di secondo livello, specie per determinate lesioni di piccole dimensioni, può avere valore escissionale.

È possibile omettere le categorie diagnostiche dopo le VAB escissionali di lesioni precedentemente diagnosticate mediante CNB [11].

I documenti di consenso e le linee guida [4, 23] raccomandano di sottolineare sempre nella discussione multidisciplinare le caratteristiche dello strumento utilizzato per la diagnosi.

In letteratura è riportata un'**ottima correlazione** tra le cinque categorie diagnostiche adottate nella refertazione delle CNB e l'istologia definitiva

[12]. Numerosi sono gli studi che riportano anche un'eccellente concordanza diagnostica interosservatore [13].

Analogamente alla refertazione mammografica delle lesioni screen-detected, nei requisiti indicati da EUSOMA per le Breast Unit viene incoraggiata la refertazione in doppia firma delle agobiopsie mammarie [10].

Categorie diagnostiche

Nei protocolli diagnostico terapeutici sono contemplate 5 categorie diagnostiche individuate come B1-B2-B3-B4-B5.

B1: TESSUTO NORMALE/ INADEGUATO.

Rientrano in questa categoria:

- 1) frustoli costituiti unicamente da tessuto fibroso e/o adiposo;
- 2) frustoli costituiti da tessuto mammario normale (lobuli ghiandolari e tessuto stromale) senza lesioni istologicamente apprezzabili;
- 3) frustoli costituiti da tessuto mammario in cui, nonostante la seriazione del materiale, non sono presenti le microcalcificazioni che hanno costituito l'indicazione alla biopsia.

È necessario che la diagnosi B1 sia accompagnata da una descrizione del materiale esaminato e da un eventuale commento riguardante l'importanza di integrazione del dato istologico con il dato clinico e radiologico.

Il campionamento di un amartoma o un lipoma comporta esclusivamente la presenza istologica rispettivamente di tessuto mammario normale o di tessuto adiposo che in questo caso sono rappresentativi della lesione individuata. Sfumate distorsioni architetturali possono corrispondere istologicamente unicamente ad un modesto incremento del tessuto fibroso stromale.

La presenza di minute microcalcificazioni in lobuli involuti è di frequente riscontro all'istologia, tuttavia, poiché la mammografia non è in grado di individuare microcalcificazioni inferiori a 100 µm di diametro, è importante che il patologo descriva le dimensioni e la sede delle microcalcificazioni individuate istologicamente.

In questa categoria diagnostica unicamente la **valutazione multidisciplinare** può stabilire la rappresentatività del quadro istologico in relazione alla lesione radiologicamente individuata.

In questa categoria diagnostica unicamente la valutazione multidisciplinare può stabilire la rappresentatività del quadro istologico in relazione alla lesione radiologicamente individuata

Anche per questa categoria diagnostica la valutazione multidisciplinare è quindi fondamentale per stabilire la rappresentatività del quadro istologico in relazione al reperto clinico e/o mammografico

B2: LESIONE BENIGNA.

Questa categoria comprende un ampio spettro di lesioni benigne della mammella, dal fibroadenoma all'adenosi sclerosante sino all'epiteliosi florida e alla steatonecrosi.

In alcuni casi può non essere semplice stabilire se la lesione istologicamente individuata, costituita ad es. da malattia cistica, sia rappresentativa della lesione descritta radiologicamente [11].

Anche per questa categoria diagnostica la valutazione multidisciplinare è quindi fondamentale per stabilire la rappresentatività del quadro istologico in relazione al reperto clinico e/o mammografico.

B3: LESIONE AD INCERTO POTENZIALE DI MALIGNITÀ.

Questa categoria comprende due gruppi di lesioni:

1) lesioni morfologicamente benigne che, data la frammentarietà del prelievo e l'eterogeneità dell'aspetto morfologico, pongono problematiche interpretative come le lesioni papillari, la lesione focale scleroelastotica, l'epiteliosi infiltrativa, il tumore filloide e le lesioni mucocele-like;

2) lesioni con aumentato rischio di progressione neoplastica (RR), come la neoplasia lobulare intraepiteliale (LN; LIN), l'atipia epiteliale piatta (FEA), le proliferazioni intraduttali atipiche (iperplasia duttale atipica).

Si tratta di una categoria diagnostica molto eterogenea, con un livello di rischio variabile per le singole lesioni che la compongono e con un significato clinico molto diverso a seconda che la valutazione diagnostica sia eseguita mediante CNB 14 G o mediante VAB 8 G [4]. È importante sottolineare come l'incidenza di questa categoria diagnostica sia diversa a seconda del tipo di lesione che viene biopsiata: più elevata (fino al 15%) nei clusters di microcalcificazioni individuati nelle lesioni screen-detected, più bassa nelle lesioni nodulari [14].

Il VPP (Valore Predittivo Positivo) nelle lesioni B3 si attesta complessivamente intorno al 20% [15] con differenze significative tra le varie lesioni (vedi tab da Rubio et al : 23). Il rischio di sviluppare una forma invasiva successivamente alla diagnosi di B3 aumenta nel tempo (10aa: 3,8% e 3,7%; 15aa: 8,9% e 8.6%; 25aa: 30,5% e 26,2%, omo e controlaterale rispettivamente) [16].

Questa categoria comprende due gruppi di lesioni ovvero quelle morfologicamente benigne e le lesioni con aumentato rischio di progressione neoplastica (RR)

B3 lesion	Total upgrade to malignancy	Upgrade to DCIS	Upgrade to Invasive
Atypical ductal hyperplasia (ADH) [17-19]	0-50% (22%)	20%	5%
Atypical lobular hyperplasia (ALH) [42]	12%	9%	2%
Classical lobular neoplasia (CLCIS) [41,42]	22%	15%	7%
Flat epithelial atypia (FEA) [60,61]	0-5%	1%	2%
Radial scar/Complex sclerosing lesions (RS/CSL) [77,78]	1-10%	1-5%	1%
Intraductal papilloma (IDP) [87,89]	<10%	5%	2%

Table 2 - Summary of rates of upgrade to malignancy of commonest B3 lesions. - Rubio et al, 2024

Le lesioni che più frequentemente rientrano nella categoria B3 sono:

IPERPLASIA DUTTALE ATIPICA (ADH)/PROLIFERAZIONE EPITELIALE ATIPICA DI TIPO DUTTALE AIDEP [8, 17]

Caratteri radiologici: considerando che la diagnosi di l'AIDEP/ADH è prevalentemente un reperto patologico incidentale, quando associata ad un reperto dell'imaging questo ha aspetti non specifici. Le lesioni mammografiche più frequenti sono rappresentate da focolai di calcificazioni (in minor numero da masse o densità asimmetriche) mentre quelle ecografiche sono rappresentate da formazioni nodulari o aree ipoecogene a margini irregolari. Anche in risonanza magnetica (MRI) ed alla mammografia con contrasto (CEM), l'AIDEP/ADH ha un aspetto non specifico, manifestandosi più frequentemente come foci o aree di *enhancement* di tipo non massa (non-mass like) [18, 19]. A seconda della modalità di identificazione, la biopsia può essere effettuata con guida ecografica, mammografica (stereotassica o con Tomosintesi) o - meno frequentemente - in risonanza magnetica, impiegando aghi CNB o VAB.

Criteri istologici: l'ADH è definita come una proliferazione clonale, morfologicamente sovrapponibile ad un CDIS di basso grado ma che coinvolge solo parzialmente i dotti o se li coinvolge in maniera continua è limitata a < 2 spazi duttali e/o ≤ 2 mm [20]. AIDEP è un termine tecnico che le linee guida europee consigliano di utilizzare al posto di ADH su CNB o VAB, dove la parzialità del campionamento non consente di definire in termini precisi l'estensione della proliferazione atipica [21, 22].

Rischio di upgrade su pezzo operatorio: In presenza di ADH diagnosticata con ago-biopsia, il tasso di up-grade a cancro in situ o invasivo varia tra il 5% e il 50%, più elevato nei casi con discordanza tra imaging e esito isto-patologico, in presenza di lesioni a carattere nodulare, di micro-calcificazioni estese o multifocali. Considerando tutti questi fattori, il tasso totale di upgrade dell'ADH a tumore maligno (in situ o invasivo) è complessivamente del 22% e giustifica l'escissione chirurgica a scopo diagnostico [23].

VAB/VAE vs Chirurgia

Sulla base di tale evidenza, la 3a conferenza di consenso internazionale

Sia alla risonanza magnetica (MRI) che alla mammografia con contrasto (CEM), l'AIDEP/ADH ha un aspetto non specifico

sulle lesioni B3, recentemente pubblicata, conferma la raccomandazione ad escissione chirurgica successivamente ad una diagnosi di ADH ottenuta sia mediante CNB che tramite VAB [24].

Permane tuttavia una controversia circa la possibilità di evitare la chirurgia gestendo queste lesioni con agobiopsia vuoto-assistita a scopo escissionale (Vacuum Assisted Biopsy o VAE).

Le linee guida emesse dal gruppo di lavoro del National Health Service Breast Screening Program (NHS BSP) del Regno Unito, suggeriscono infatti l'esecuzione di una VAE di seconda linea come metodo di approfondimento diagnostico della maggior parte delle lesioni B3 (ADH, LN, cicatrice radiale, FEA, lesioni simil mucoccele con o senza atipia epiteliale) diagnosticate tramite CNB o VAB. A condizione che si ottenga l'escissione completa della lesione post procedura e non vi sia evidenza di malignità sulla VAE, questi pazienti sono ritenute idonee alla sorveglianza mammografica annuale [23].

Indicazioni alla vae in caso di adh

Sulla base dei dati basati sull'evidenza è possibile suggerire una procedura VAE in funzione di:

- preliminare discussione multidisciplinare
- età della donna (da definire)
- dimensioni della lesione radiologica (≤ 15 mm)
- assenza di qualsiasi lesione radiologica residua dopo la procedura VAE

Controindicazioni alla vae in caso di adh

Sulla base dei dati basati sull'evidenza è controindicata una procedura VAE in caso di:

- lesioni a carattere nodulare
- presenza di micro-calcificazioni estese (> 15 mm) e/o multifocali
- anamnesi di pregresso ca. mammario
- discordanza tra imaging ed esito istologico

NOTA: La scelta di ricorrere all'escissione mediante VAE deve tenere conto non solo dei dati basati sull'evidenza ma anche delle risorse nazionali/locali (disponibilità ad eseguire procedure VAE e il necessario follow-up, impiego di personale coinvolto competente).

1) Raccomandazioni (cfr tabella 1)

- 1) Per ADH diagnosticata su CNB o VAB, in una lesione visibile all'imaging, l'escissione chirurgica è l'opzione preferita. La procedura VAE può essere intrapresa con lo scopo escissionale se di dimensioni ≤ 15 mm (evidenza/grade III/B) in specifiche situazioni e solo dopo discussione multidisciplinare.
- 2) L'ADH diagnosticata su CNB o VAB e di dimensioni > 15 mm dovrebbe essere sottoposta ad escissione chirurgica (evidenza/ grado I/A).

ATIPIA EPITELIALE PIATTA (FEA)

Caratteri radiologici: L'atipia epiteliale piatta (FEA) è una lesione che tipicamente è associata alla presenza, nella mammografia, di calcificazioni amorphe raggruppate; meno frequentemente si rileva in lesioni identificate all'ecografia come massa ipoecogena a margini irregolari o polilobati [25].

Criteri istologici: La FEA è caratterizzata da dotti rivestiti da uno o più strati di cellule atipiche, con nuclei rotondi monomorfi con nucleolo visibile, simile a quelle del DCIS di basso grado. Spesso le cellule sono caratterizzate dalla presenza di apical snouts. Ponti romani e formazioni micropapillari sono tipicamente assenti. I lobuli sono distesi ma di forma preservata; i dotti coinvolti sono spesso dilatati e contengono secreto su cui si depositano le calcificazioni.

Rischio di upgrade su pezzo operatorio: Per la FEA pura, il rischio di recidiva locale e upgrade a carcinoma è basso. In base alla meta-analisi più ampia pubblicata il rischio di upgrade sarebbe del 5%: 1% per le forme invasive e 2% per il DCIS. Complessivamente il rischio riportato in letteratura va dall'1% al 16% e sembrerebbe in realtà dipendere dalla frequente associazione con focolai di ADH.

Raccomandazioni: Se la FEA è diagnosticata su NCB, è indicata la VAB escissionale (o VAE).

Dopo VAB se la lesione mammografica è di piccole dimensioni e le microcalcificazioni risultano rimosse è giustificato il follow-up (cfr. Tabella 1)

NEOPLASIA LOBULARE CLASSICA/CARCINOMA LOBULARE IN SITU DI TIPO CLASSICO/NEOPLASIA LOBULARE INTRAEPITELIALE (LN; LIN₁ E LIN₂)

Caratteri radiologici: La diagnosi di neoplasia lobulare classica/neoplasia lobulare intraepiteliale è prevalentemente un reperto patologico incidentale in quanto generalmente occulto. Quando associato a reperti mammografici questi sono rappresentati per lo più da calcificazioni e/o masse; in questi casi è riportato in letteratura un'associazione a variante pleomorfa e ad un tasso di up-grade alla chirurgia superiore (fino al 18%). Quando riscontrato alla risonanza magnetica o alla CEM, ha un aspetto non specifico, manifestandosi più frequentemente come foci o aree di enhancement di tipo non massa (non-mass like) [26, 27].

Criteri istologici: La LN classica è una proliferazione intralobulare costituita da cellule monomorfe di piccole e medie dimensioni scarsamente coese che comportano un'espansione dell'acino (≥ 8 cellule). La LN classica comprende l'iperplasia lobulare atipica (ALH, LIN₁ secondo Tavassoli [28, 29]) e il carcinoma lobulare in situ di tipo classico (LCIS; LIN₂ secondo Tavassoli [28, 29]), due lesioni definite

L'atipia epiteliale piatta (FEA) è una lesione che tipicamente è associata alla presenza, nella mammografia, di calcificazioni amorphe raggruppate

dalla WHO 2019 in base all'estensione dell'interessamento della TDLU (< o \geq 50% rispettivamente).

La LN classica costituisce prevalentemente un reperto occasionale in corso di agobiopsie condotte per lesioni mammograficamente individuate; è infatti raro che la LN sia l'unica lesione riscontrata nelle agobiopsie condotte su lesioni screen-detected.

La LN classica va differenziata dalle varianti di LCIS non classico (LIN3, LCIS florido e pleomorfo). Quando le cellule del LCIS coinvolgono grandi acini o dotti (>40-50 cellule nel diametro maggiore di un acino e/o minimo stroma interposto tra gli acini) va considerata la diagnosi di carcinoma lobulare in situ florido e la lesione è classificata come B5a. Quando la proliferazione intralobulare è costituita da cellule marcatamente atipiche simili a quelle di un DCIS di alto grado, talora con modificazioni apocrine e frequentemente associate a necrosi comedonica con microcalcificazioni intraluminali, la neoplasia va considerata come carcinoma lobulare in situ pleomorfo e classificato come B5a [30].

Rischio di upgrade su pezzo operatorio: Studi recenti di LN classica riscontrata occasionalmente in biopsie condotte per lesioni benigne mammograficamente individuate hanno dimostrato una bassa incidenza di malignità (1-4%) alla successiva biopsia escissionale. La probabilità di sottostadiazione è più alta (13-18%) quando la LN classica rappresenta la lesione bersaglio dell'agobiopsia e ancora più alta in presenza di masse o microcalcificazioni con discordanza radio-istologica [31-33].

Elementi a favore dell'escissione chirurgica dopo LN sono quindi costituiti dalla presenza di un'altra lesione B3 associata, dalla presenza di un'altra lesione mammograficamente visibile e da ogni lesione con discordanza tra imaging e istologia.

Diversamente dalla LN classica, dal 25 al 40% dei casi con carcinoma lobulare in situ pleomorfo presentano all'escissione chirurgica focolai di carcinoma lobulare infiltrante [4, 34-36].

Raccomandazioni:

- 1) Quando la LN è diagnosticata su VAB escissionale, c'è concordanza con l'imaging e non residuano lesioni, il follow-up può essere adeguato. Il follow up radiologico può includere l'esecuzione di una RM a 6 mesi, considerate anche la densità radiologica e la familiarità.
- 2) Quando la LN non mostra concordanza con l'imaging, è indicata la chirurgia dopo VAE. Il follow up radiologico può includere l'esecuzione di una RM. Varianti morfologiche di LN (LIN3, LCIS pleomorfo e LCIS florido) vanno classificate come B5 e avviate all'escissione chirurgica (cfr. Tabella 1).

La Neoplasia lobulare classica comprende l'iperplasia lobulare atipica e il carcinoma lobulare in situ di tipo classico

TUMORE FILLOIDE (PT)

Caratteri radiologici: alla mammografia il tumore filloide si presenta tipicamente come lesione aspecifica, di dimensioni variabili, ovale o lobulata, generalmente ben circoscritta e con margini netti.

Anche le caratteristiche ecografiche non sono specifiche e sono simili a quelle di un fibroadenoma anche se l'eco struttura può frequentemente essere disomogenea con aree cistiche singole o multiple. In RM il tumore filloide si manifesta come una lesione a carattere nodulare a margini ben definiti anche se spesso poli-lobulati e variabile ed aspecifica cinetica di enhancement [37].

La biopsia è generalmente effettuata con guida ecografica, impiegando aghi CNB o VAB

Criteri istologici: Il PT è una lesione fibroepiteliale caratterizzata morfologicamente da una prevalenza stromale con stroma ipercellulato, pattern di crescita intracanalicolare e fronde stromali rivestite da epitelio, che protrudono in spazi cistici (leaf-like). Anche se nell'85% dei casi è benigno, il PT può avere un comportamento clinico borderline (15%) o addirittura maligno (10%) con rischio di metastasi a distanza. Questa distinzione richiede la valutazione di alcuni aspetti istologici (cellularità stromale, grado di atipia, presenza di overgrowth stromale, margini espansivi, componente eterologa) e può essere fatta in modo accurato solo su campione chirurgico.

Raccomandazioni: se la diagnosi di PT è formulata su NCB, è indicata l'escissione chirurgica con margini liberi. Se il riscontro di PT benigno costituisce un reperto occasionale su VAB e l'imaging è negativo, può essere giustificato il follow-up, negli altri casi è indicata la valutazione istologica dell'intera lesione con margini negativi. E' bene ricordare che, secondo recenti revisioni della letteratura, il tasso di recidiva dopo escissione chirurgica per PT benigno è basso [38].

Non è infrequente osservare casi in cui non vengano raggiunti su agobiopsia tutti i requisiti per giungere pre-operatoriamente ad una diagnosi di PT. In tali casi, una descrizione microscopica del pattern osservato tipo "lesione fibroepiteliale con aumentata cellularità stromale, in assenza di mitosi, aree di necrosi, ed atipie cellulari/B3" può essere considerata.

LESIONI PAPPILLARI (PL)

Caratteri radiologici: la diagnosi di lesione papillare può essere incidentale in presenza di un sintomo clinico (secrezione) ed un quadro mammografico variabile. La mammografia può essere negativa come mostrare reperti diversi: dotti dilatati, opacità a carattere nodulare tipicamente dai margini definiti talora con calcificazioni associate.

Anche se nell'85% dei casi è benigno, il PT può avere un comportamento clinico borderline (15%) o addirittura maligno (10%) con rischio di metastasi a distanza

Le lesioni papillari costituiscono un gruppo eterogeneo di lesioni che nella maggioranza dei casi rientra nella categoria B3

Le lesioni papillari solitarie si trovano spesso in sede retro-areolare o centrale mentre, quando multiple, queste si trovano tipicamente sparse ma estese all'interno di un quadrante. L'ecografia solitamente mostra un nodulo ben definito con o senza componenti cistiche o una piccola massa all'interno di un dotto dilatato. Alla risonanza magnetica, le lesioni papillari possono apparire come masse singole o multiple dai margini netti ma anche irregolari caratterizzate da intensa impregnazione contrastografica, spesso associate a dotti dilatati. La diagnosi differenziale tra le lesioni benigne e quelle con atipie o maligne è difficile [39].

A seconda della modalità di identificazione della lesione, l'agobiopsia può essere effettuata con guida ecografica, mammografica (stereotassica o con Tomosintesi) o - meno frequentemente - in risonanza magnetica, impiegando aghi CNB o VAB.

Criteri istologici: Le lesioni papillari costituiscono un gruppo eterogeneo di lesioni che nella maggioranza dei casi rientra nella categoria B3. All'imaging i papillomi intraduttali variano per dimensioni e presentazione, da lesioni cistiche a masse calcifiche. Come indicato dalla WHO 2019 si distinguono: a) papillomi (se di dimensioni inferiori a 2 mm e completamente escissi possono essere classificati come B2); b) lesioni papillari con atipia (AIDEP/ADH e/o LN che rientrano nella categoria B3); c) lesioni papillari con CDIS associato (in questo caso rientrano nella categoria B5). La lesione papillare intraduttale con marcati aspetti proliferativi sclerosanti (c.d adenoma duttale) rientra nella categoria B3.

Rischio di upgrade su pezzo operatorio: La presenza di ADH è un forte predittore di upgrade della PL a carcinoma sia in situ che infiltrante. Il rischio di upgrade è infatti < 10% in assenza di atipia o ADH e aumenta al 27-36% nelle PL con ADH.

Raccomandazioni: una lesione papillare visibile all'imaging può andare incontro a VAB escissionale (VAE). In presenza di atipia è raccomandata la successiva escissione chirurgica, in assenza di atipia se la lesione è completamente asportata può andare incontro a follow-up. Se la lesione papillare non può essere completamente asportata con VAE richiede l'escissione chirurgica (cfr. Tab. 1).

LESIONE FOCALE SCLEROELASTOTICA/RADIAL SCAR (RS)/LESIONE SCLEROSANTE COMPLESSA

Caratteri radiologici: identificata tipicamente alla mammografia e alla tomosintesi come area di distorsione architettónica o lesione stellata con un centro radiotrasparente, talora associata a calcificazioni. L'aspetto ecografico di tale lesione è variabile e va dall'assenza di una

chiara correlazione alla identificazione di una massa ipoecogena a morfologia irregolare e margini indistinti o di un'area ipoecogena senza massa associata a cono d'ombra posteriore. Anche in risonanza magnetica l'aspetto della lesione focale scleroelastotica/radial scar è variabile e aspecifico, anche dopo la somministrazione di MdC [40].

A seconda della modalità di identificazione della lesione, l'agobiopsia può essere effettuata con guida ecografica, mammografica (stereotassica o con Tomosintesi) o - meno frequentemente - in risonanza magnetica, impiegando aghi CNB o VAB

Criteri istologici: La RS è caratterizzata morfologicamente da un core fibroelastotico centrale che intrappola strutture ghiandolari distorte che possono perdere il mioepitelio e strutture ghiandolari cistiche o iperplastiche alla periferia. È fondamentale escludere la presenza di atipie (AIDEP/ADH e/o LN). Fattori che influenzano la decisione terapeutica nelle RS senza atipia sono costituiti fundamentalmente dalle dimensioni della lesione (> 1 cm).

Raccomandazioni: se la RS è visibile all'imaging ed ha dimensioni < 1/1,5 cm, può andare incontro a VAB escissionale (VAE) e successivo follow-up (cfr. Tab. 1). In presenza di atipie è indicata la chirurgia escissionale.

LESIONI MUCOCELE-LIKE (ML)

Caratteri radiologici: le lesioni mucocele-like appaiono alla mammografia come opacità a carattere nodulare di aspetto benigno, talora con grossolane calcificazioni nel contesto, mentre all'ecografia come formazioni nodulari a margini generalmente netti ma con ecostruttura eterogenea, con o senza calcificazioni. Radiologicamente la diagnosi differenziale è difficile differenziare ed è necessaria una agobiopsia per la conferma della diagnosi [41].

La biopsia è generalmente effettuata con guida ecografica, impiegando aghi CNB o VAB

Criteri istologici e rischio di upgrade: le lesioni mucocele-like sono costituite istologicamente da stravasi di muco acellulato nello stroma mammario, generalmente in corrispondenza di un dotto rotto. Possono associarsi a carcinoma mucinoso. Il rischio di upgrade è basso (< 2% nella ML pura) e legato alla presenza di lesioni atipiche nel parenchima circostante (FEA, AIDEP/ADH, LN).

Raccomandazioni: se la diagnosi è condotta su NCB e non si evidenziano atipie [42-44], può essere presa in considerazione la VAB escissionale (VAE). In presenza di atipia è indicata la chirurgia escissionale.

La RS è caratterizzata morfologicamente da un core fibroelastotico centrale che intrappola strutture ghiandolari distorte

Le lesioni mucocele-like sono costituite istologicamente da stravasi di muco acellulato nello stroma mammario, generalmente in corrispondenza di un dotto rotto

Per tali lesioni è
suggerita l'escissione
chirurgica

LESIONI RARE

Le linee guida inglesi [11] consigliano di classificare nella categoria B3 lesioni di raro riscontro, quando individuate tramite NCB o quando non risultano completamente escisse alla VAB. Tra queste rientrano l'adenomioepitelioma, l'adenosi microghiandolare, lesioni a cellule fusate come la fibromatosi e alcune lesioni vascolari di non univoca interpretazione. Per tali lesioni è suggerita l'escissione chirurgica.

MANAGEMENT

La diagnosi preoperatoria di B3 impone sempre la **discussione multidisciplinare**, in quanto non tutte le lesioni B3 richiedono il ricorso all'intervento chirurgico.

In genere, in linea con quanto ribadito nella seconda e terza Consensus Conference Europea [4, 24] e nelle Linee Guida Inglesi [1] ed EUSOMA (23), lesioni molto piccole (≤ 2 TDLU), completamente rimosse con metodiche VAB (previo adeguato controllo radiologico post bioptico) non trovano indicazione alla chirurgia, qualora venga accertata la completa concordanza tra dati radiologici ed istologici e previa verifica dei dati clinici e anamnestici della paziente.

Oltre al grado di sospetto espresso in BI-RADS, particolarmente dopo VAB risulta fondamentale valutare nella mammografia post-biopsia la presenza di microcalcificazioni residue [45].

Va sottolineato che, dopo diagnosi di B3 su materiale ottenuto mediante NCB o VAB 11 G, l'introduzione di una VAB di seconda linea (con ago 8-7 gauge) di tipo "escissionale" (VAE) consente di giungere ad una definizione diagnostica di B2 o B5 in una buona percentuale di casi, riducendo quindi il numero di lesioni B3 da portare ad intervento chirurgico [1, 46].

Nel caso di VAE con conferma radiologica dell'escissione del target non è raccomandato aggiungere la categoria diagnostica, in quanto la VAE è da considerarsi in questi selezionati casi sovrapponibile ad una chirurgia escissionale [1].

È opportuno che il radiologo che esegue la biopsia lasci una clip di reperi amagnetica, soprattutto quando la lesione risulta completamente escissa o poco visibile. È inoltre opportuno, che in fase preoperatoria, vengano eseguiti i radiogrammi ortogonali della mammella, onde valutare eventuali microcalcificazioni residue ed il corretto posizionamento della clip o eventuali sue dislocazioni che dovranno essere opportunamente evidenziate e discusse in fase preoperatoria [45].

Riguardo il follow-up delle pazienti dopo diagnosi di B3, le raccomandazioni Senonetwork [47] sostengono che, trattandosi

La diagnosi
preoperatoria di B3
impone sempre la
discussione
multidisciplinare, in
quanto non tutte le
lesioni B3 richiedono
il ricorso all'intervento
chirurgico

nella maggior parte delle situazioni di “donne a rischio intermedio” (da verificare mediante anamnesi familiare e personale), il follow-up previsto dovrebbe essere a cadenza annuale e di durata non inferiore a 10 anni [45].

L'importanza della comunicazione e di un approccio “patient-centered” nel contesto delle lesioni B3 è stata sottolineata dalle recenti linee guida europee (23). Lo specialista in questi casi è chiamato a descrivere due tipi di rischio: sottostadiazione e rischio a lungo termine. Il grado di incertezza, inoltre è aumentato dal livello e dalla qualità delle evidenze disponibili. E' dimostrato che le informazioni di natura quantitativa incrementano la fiducia e la trasparenza nella comunicazione tuttavia, la comprensione di dati e informazioni sui diversi tipi di rischio (hazard ratio- può essere difficile per alcune pazienti. Si suggerisce dunque di elaborare strumenti validati di comunicazione (decision aids) da impiegare nelle fasi diagnostiche, pre-operatorie e nel follow-up.

Per presentare informazioni quantitative si consiglia di descrivere sempre la possibilità che un evento si realizzi usando percentuali (o meglio frequenze naturali) in uno specifico intervallo di tempo. Es.: 15 donne su 100 che hanno avuto una diagnosi di neoplasia lobulare sviluppano una neoplasia nella stessa mammella in 15 anni), e utilizzare denominatori coerenti con la popolazione alla quale il rischio si applica. (Es. “l'iperplasia duttale atipica è diagnosticata in 3.3 su 10.000 mammografia di screening”).

E' molto importante inoltre spiegare che anche in caso di upgrade con diagnosi B5, il rischio di trovarsi in una condizione che rappresenti un pericolo per la vita è minimo. Ad esempio i dati del SEER database relativi al carcinoma lobulare in situ descrivono tassi di sopravvivenza a 1-5 e 10 anni di rispettivamente del 99.7%, 96.7% e 91.7% [48]

	Diagnosi con NCB	Diagnosi con VAB
ADH	Escissione chirurgica	VAB escissionale (VAE) adottabile se la lesione non supera i 15 mm l'escissione chirurgica è preferibile se la lesione è di maggiori dimensioni
FEA	VAB escissionale per completa rimozione della lesione	È giustificato follow-up se la lesione risulta completamente escissa
LN	Escissione chirurgica o VAB escissionale se individuabile all'imaging	Escissione chirurgica o follow-up se la lesione risulta completamente escissa
LP	VAB escissionale	
PT	Escissione chirurgica con margini liberi	È giustificato follow-up se PT benigno completamente escisso
RS	VAB o escissione chirurgica se lesione visibile	È giustificato follow-up se la lesione risulta completamente escissa

Tabella 1 da: Rageth et al [4]. riadattata

LN solo di tipo classico; LN florido/pleomorfo, esteso o con necrosi va classificato B5.

LP con atipia: tale lesione va classificata come FEA o ADH (AIDEP) secondo il tipo di atipia presente.

B4: LESIONE SOSPETTA.

Questa categoria comprende i casi in cui seppure sia presente un forte sospetto di malignità (Valore Predittivo Positivo pari o superiore all'80%) la diagnosi di neoplasia non può essere formulata con certezza o per l'esiguità del materiale in esame (ad es. singole ghiandole atipiche al bordo di un frustolo) o per la presenza di modificazioni artefattuali del tessuto (ad es. crushing, scarsa fissazione, infarcimento emorragico) che ne impediscono la corretta interpretazione morfologica.

Le linee guida inglesi suggeriscono l'utilizzo della categoria B4 anche in alcune specifiche situazioni come in presenza di minuti focolai neoplastici sospetti per carcinoma invasivo in cui non sia possibile effettuare una valutazione immunohistochimica né tantomeno una determinazione recettoriale [11].

Seppure sia presente un forte sospetto di malignità la diagnosi di neoplasia non può essere formulata con certezza o per l'esiguità del materiale in esame o per la presenza di modificazioni artefattuali del tessuto

La diagnosi preoperatoria B4 richiede ulteriori approfondimenti istologici (ripetizione della biopsia mediante VAB o biopsia escissionale diagnostica) e, tranne dopo una diagnosi B4 di tumore filloide, non deve costituire un'indicazione diretta all'intervento chirurgico definitivo.

B5: LESIONE NEOPLASTICA MALIGNA.

Questa categoria diagnostica indica le lesioni inequivocabilmente maligne, comprende le diverse forme di carcinoma duttale in situ ed infiltrante e le neoplasie di meno frequente riscontro quali il fillode maligno, sarcomi, linfomi e i tumori metastatici.

In particolare, nelle VAB è indicato specificare il numero dei frustoli in cui la neoplasia è presente e misurare la dimensione massima (in mm) della neoplasia.

Le linee guida inglesi [11] suggeriscono l'ulteriore distinzione della categoria B5 in B5a, B5b and B5c per i carcinomi. La categoria B5a comprende il DCIS con i tre gradi di differenziazione [20] e il LCIS pleomorfo. Anche il carcinoma papillare incapsulato ed il carcinoma solido-papillare, in assenza di aspetti invasivi, devono essere inclusi in questa categoria, poiché non è possibile su biopsia stabilire la natura infiltrante o meno della lesione.

In circa il 20% dei casi con diagnosi preoperatoria di carcinoma in situ si riscontra all'esame istologico definitivo la presenza di una componente infiltrante contigua a quella in situ [49].

La categoria B5b comprende oltre ai carcinomi infiltranti anche le neoplasie infiltranti di meno frequente riscontro come il fillode maligno, sarcomi, linfomi e i tumori metastatici. La diagnosi istologica preoperatoria consente nella maggior parte dei casi di stabilire la presenza di focolai d'infiltrazione e di precisare l'istotipo e il grado di differenziazione della neoplasia. In presenza di linfomi e sarcomi, il ricorso ai marcatori immunohistochimici ne consente la precisa tipizzazione.

La categoria B5c si riferisce ai rari casi in cui sul materiale bioptico non è possibile distinguere con certezza se un carcinoma è in situ o infiltrante. Viene utilizzata quando nella biopsia è presente solo carcinoma con scarsissimo stroma circostante o in presenza di CDIS con rare cellule atipiche nello stroma dove, per sovrapposta flogosi o modificazioni artefattuali, non è possibile individuare chiaramente la presenza di infiltrazione stromale.

Questa categoria diagnostica indica le lesioni inequivocabilmente maligne e comprende le diverse forme di carcinoma duttale in situ ed infiltrante e le neoplasie di meno frequente riscontro quali il fillode maligno, sarcomi, linfomi e i tumori metastatici.

Fattori prognostici e predittivi nel carcinoma invasivo

Nei carcinomi infiltranti è in genere possibile indicare l'istotipo prevalente e il grado di differenziazione.

La concordanza inter-osservatore riportata dai controlli di qualità inglesi tra l'istotipo preoperatorio e definitivo è massima per alcuni istotipi (mucinoso, lobulare) e più ridotta per altri (midollare, misto) [50].

L'identificazione dell'istotipo lobulare, eventualmente ricorrendo anche all'utilizzo immunohistochimico della E-caderina e/o p120 è particolarmente importante in quanto può costituire l'indicazione all'esecuzione della RM preoperatoria, utile nell'identificare un'eventuale multifocalità della lesione e conseguentemente consentire di pianificare il più adeguato trattamento terapeutico (mastectomia vs chirurgia conservativa) [51].

In fase preoperatoria non è possibile la diagnosi definitiva di **carcinoma microinvasivo** che, per definizione, richiede la valutazione della neoplasia nella sua totalità. Tuttavia, è importante riportare nella diagnosi preoperatoria la presenza di focolai di microinvasione stromale (presenza di singole cellule neoplastiche infiltranti lo stroma; infiltrazione < 1mm), tale dato può costituire in sede multidisciplinare l'indicazione all'esecuzione della biopsia del linfonodo sentinella. In presenza di focolai di microinvasione stromale è indicata la seriazione del blocchetto e la ricerca immunohistochimica delle citocheratine, per escludere la presenza di eventuali focolai infiltrativi di maggiori dimensioni.

La precisa concordanza tra il **grado** del carcinoma infiltrante nella biopsia preoperatoria rispetto all'esame istologico definitivo viene raggiunta il circa il 70% dei casi [52, 53].

In riferimento ai tre parametri (formazione tubuli e ghiandole, pleomorfismo nucleare e conta mitotica) previsti dallo score di Elston Ellis [54], il grado nucleare risulta il più attendibile in fase preoperatoria, mentre ci possono essere variazioni riguardanti in particolare la conta mitotica, che possono comportare una sottostima (in genere di un livello; ad es. G2 vs G3) rispetto all'esame istologico definitivo [11]. Questo dato deve essere noto al team multidisciplinare, specificare il grado della neoplasia è infatti particolarmente importante per le decisioni terapeutiche riguardanti la chemioterapia neoadiuvante (NAC) (Linee guida inglesi - livello di evidenza B: il grado del tumore invasivo è fattore prognostico e predittivo di risposta alla terapia) [11].

Nella refertazione preoperatoria è attualmente consigliata la valutazione dell'infiltrato linfocitario stromale intratumorale, tumor-infiltrating lymphocytes **TILs** [55], particolarmente importante quando i

In fase preoperatoria non è possibile la diagnosi definitiva di carcinoma microinvasivo che, per definizione, richiede la valutazione della neoplasia nella sua totalità

carcinomi triplo negativi o HER-2 positivi vanno incontro a NAC [56]. Nelle agobiopsie la quantificazione dei TILs va condotta a 20-40X con oculare 10X. Grazie anche alle raccomandazioni di consensus scoring, la concordanza riportata nella valutazione preoperatoria dei TIL risulta buona (63%) [57].

Nella refertazione preoperatoria la presenza d'invasione vascolare è **necessario** sia specificata, quando inequivocabile [9].

Il materiale biotico da CNB è idoneo alla **valutazione dei biomarcatori**, la cui determinazione è indispensabile in caso di chemioterapia neoadiuvante.

(Level of evidence IA – steroid receptor status predicts response to endocrine therapies.)

(Level of evidence IA – Overexpression of HER2 predicts response to HER2 targeted treatments.)

Per la determinazione dei recettori ormonali e di HER2 è necessario seguire le rispettive linee guida ASCO CAP [58-60].

Per quanto riguarda la determinazione di Ki-67, sebbene esistano abbondanti studi che ne supportano il valore prognostico, la validazione clinica si è dimostrata difficile, in special modo per la definizione di un utile cut-off e l'elevata variabilità interosservatore. Alti e bassi valori di questo marcatore hanno comunque dimostrato di essere riproducibili e clinicamente utili [61]. Secondo l'ultimo aggiornamento dell'IKWG, il Ki67 ha utilità clinica predittiva, in carcinomi ormono-positivi ed HER2 negativi, con cut offs: $\leq 5\%$ e $\geq 30\%$ [62].

Secondo uno studio condotto dall'International Ki67 Working Group (IKWG), la metodica di valutazione del ki67 su biopsia gravata dalla minore variabilità interosservatore è la media su 4 campi ad alto ingrandimento di 100 cellule circa, considerati rappresentativi dopo una rapida valutazione dell'intera sezione [63].

I sistemi automatizzati di analisi di immagine digitale mostrano risultati molto promettenti ma devono essere standardizzati e clinicamente validati.

Data l'eterogeneità del carcinoma mammario, i marcatori immunoistochimici hanno maggior significatività quanto più la neoplasia è rappresentata nel materiale agobiotico; è pertanto consigliabile ripetere, in tutto o in parte, la valutazione dei biomarcatori all'esame istologico definitivo qualora la quantità di tessuto neoplastico presente nella diagnosi preoperatoria sia scarso e in tutti i casi in cui ci sia discordanza tra l'aspetto istologico preoperatorio e quello definitivo.

Data l'eterogeneità del carcinoma mammario, i marcatori immunoistochimici hanno maggior significatività quanto più la neoplasia è rappresentata nel materiale agobiotico

In particolare, se il bioprofilo è stato già eseguito su materiale agobiottico se ne consiglia la ripetizione nel pezzo operatorio nei seguenti casi:

- Tumore morfologicamente diverso /eterogeneo/ o con G diverso rispetto alla biopsia;
- Eseguita Tp NAC;
- Scarsa quantità di componente invasiva nella biopsia;
- HER2 e/o profili biologici con risultati insoliti IIC/ISH;
- Biopsia con valore HER2 equivoco “negativo”;
- Ki67 nella maggior parte dei casi;
- ER < 30%;
- PR <20%;
- HER2: sempre se SCORE 0 su biopsia;
- Tumori estesi (> 3 cm).

Tumori Multipli

Si raccomanda che tutti i focolai sospetti per tumore infiltrante vengano sottoposti a CNB (Early breast cancer) ESMO Clinical Practice Guidelines 2019 – Level of evidence I A) [64]. Altrimenti, occorre sapere quale tumore è stato biopsiato (è necessario posizionare un reperi amagnetico nel focolaio che è stato biopsiato).

Si raccomanda di eseguire il bioprofilo su tutti i tumori infiltranti biopsiati se con grading o istotipo differenti, oppure nei casi in cui le neoplasie siano di alto grado (G3)(75).

Nel caso il linfonodo metastatico sincrono presenti morfologia/ istotipo e/o grading differenti alla neoplasia mammaria, potrebbe essere considerata utile la valutazione dei fattori prognostici in entrambe le sedi [65-69], in particolare nei casi eleggibili a trattamento neoadiuvante.

Requisiti specifici per la diagnosi finalizzata al trattamento neoadiuvante

Il Patologo deve ricevere notizie cliniche complete e precise riguardo alla sede e alle dimensioni della/e lesione/i accompagnate da copia dei referti strumentali (mammografia, ecografia, RM).

È necessario che vi sia almeno una core/cm di tumore. In caso di tumori > 2 cm i prelievi vanno eseguiti in aree diverse del tumore. Preferibilmente 5-6 prelievi diagnostici con ago 14 G.

Se è presente un unico frustolo diagnostico, è preferibile ripetere l'agobiopsia.

I frustoli vanno fissati immediatamente in formalina neutra tamponata per un tempo non inferiore alle 6 e non superiore alle 72 ore.

Su tutti i tumori infiltranti biopsiati con grading o istotipo differenti oppure nei casi in cui le neoplasie siano di alto grado, si raccomanda di eseguire il bioprofilo.

Sul referto istologico che precede il trattamento chemioterapico neoadiuvante o la terapia sistemica primaria vanno riportati:

numero di frustoli diagnostici;

istotipo;

grado istologico (o grado nucleare);

cellularità (espressa come % di area del letto tumorale occupata dal carcinoma invasivo);

presenza o assenza di invasione vascolare, se valutabile;

necrosi se presente;

presenza di carcinoma in situ;

infiltrato linfocitario stromale espresso in % rispetto alle cellule stromali complessive intratumorali (nei carcinomi TN e HER2+);

ER, PgR, Ki-67 ed HER2*

In presenza di frustoli con cute indicarne l'eventuale infiltrazione, ulcerazione, invasione vascolare dermica.

* Per quanto riguarda la refertazione di HER2, si sottolinea l'importanza di esplicitare oltre allo score (0,1+,2+,3+) nel referto la % di cellule positive, il pattern di positività, l'intensità (lieve, moderata, intensa) e le specifiche del test utilizzato (clone, piattaforma).

Per garantire l'attendibilità e la riproducibilità della diagnostica preoperatoria è fondamentale l'adesione a programmi di qualità regionali, nazionali e/o internazionali [1, 10].

La tipizzazione dei linfonodi è raccomandata da alcune linee guida (ASCO, NCCN etc.). Indipendentemente dalla tecnica utilizzata è raccomandato il posizionamento di una clip all'interno del linfonodo patologico.

In pazienti cN+ pre-terapia sistemica primaria che dopo trattamento diventano cN0, alcune evidenze suggeriscono che l'identificazione e l'asportazione del linfonodo sottoposto a biopsia possa ridurre il FNR ben al di sotto del 10% (valore soglia mutuato dagli studi storici sul linfonodo sentinella B32 e Veronesi nel setting early stage). Il reperimento del linfonodo marcato con clip può essere però tecnicamente difficoltoso o richiedere dispositivi ad hoc. In particolare, la tecnica TAD riduce il FNR al 4,2% con un tasso di identificazione prossimo al 100% [70]. In alternativa l'utilizzo di una doppia metodica di identificazione (tracciante radiometabolico e colorante vitale) e l'asportazione di almeno 3 linfonodi è efficace nella riduzione del tasso di falsi negativi al di sotto del 10% [71]. Più recentemente lo studio SenTa (73), un registro prospettico che coinvolge 50 centri ha mostrato un successo di TAD nel 86.9% dei casi con un tasso di falsi negativi del 4.3 %. Questi risultati dimostrano l'utilità della TAD e trovano conferma in una recente serie retrospettiva italiana nella quale circa il 25% dei linfonodi con clip non erano linfonodi sentinella (74).

In caso di tumori superiori a 2 cm, i prelievi vanno eseguiti in aree diverse del tumore. Preferibilmente dovranno essere 5-6 prelievi diagnostici con ago 14 G.

Un timing puntuale dalla diagnosi al trattamento deve essere contenuto entro le 8 settimane.

Le difficoltà diagnostiche sono riconducibili alla frammentazione della lesione, alla sua complessità e ad una valutazione parziale dovuta al campionamento.

Timing della Diagnosi

Recenti evidenze confermano l'importanza di un timing puntuale dalla diagnosi al trattamento che deve essere contenuto entro le 8 settimane (72). In particolare per le neoplasie triplo negative, appare opportuno che il trattamento inizi entro 4-6 settimane, suggerendo percorsi alternativi tra neoplasie particolarmente aggressive e neoplasie a carattere indolente (carcinoma tubulare/ carcinomi di grado 1)

Difficoltà diagnostiche e pitfalls nella diagnostica pre-operatoria

- Frammentazione della lesione. La possibilità di accedere all'imaging della lesione, il corretto allestimento del materiale bioptico e il confronto multidisciplinare sono di fondamentale ausilio.
- Complessità della lesione. Nella valutazione preoperatoria delle lesioni proliferative complesse mammarie, può essere necessario il ricorso alle tecniche immunoistochimiche e la seriazione del materiale.
- Valutazione parziale della lesione. Il parziale campionamento della lesione può comportare una sottostima della lesione stessa: circa il 20% dei carcinomi in situ, associati a microcalcificazioni, presenta focolai infiltrativi all'intervento chirurgico definitivo.

Difficoltà interpretative possono derivare da aspetti morfologici particolari quali:

Atipia epiteliale di minor grado

L'atipia lieve dell'epitelio dell'unità terminale duttulo-lobulare è uno dei problemi più comuni riscontrati nelle agobiopsie. È importante non sovrastimare minimi gradi di atipia che possono rappresentare UDH o metaplasia apocrina da classificare nella categoria B2. L'atipia a rischio di progressione (ADH) è una proliferazione clonale che sovraesprime il recettore degli estrogeni (ER) e presenta una parallela perdita di immunomarcatori basali (CK 5, CK 5/6, CK 14, p63). Questi marcatori immunoistochimici sono estremamente utili nella diagnostica di routine per differenziare l'ADH dalla iperplasia duttale di tipo usuale (UDH).

Atipia apocrina e CDIS apocrino

L'atipia apocrina soprattutto se associata a lesione sclerosante può essere di complessa interpretazione su NCB: nuclei voluminosi con nucleolo evidente possono essere sovrastimati ed interpretati come DCIS. Il DCIS apocrino puro è relativamente raro: in questi casi aspetti quali la fibrosi periduttale, l'infiltrato linfocitario, le mitosi e la necrosi comedonica possono aiutare la corretta interpretazione diagnostica.

Modificazioni simil-lattazionali

Modificazioni cistiche ipersecretorie pseudolattazionali possono essere

presenti anche a distanza dall'allattamento o da gravidanze sino alla postmenopausa. Il riconoscimento del pattern lobulare, dei vacuoli citoplasmatici e l'architettura tipicamente hobnail aiutano al corretto inquadramento diagnostico.

Adenosi microghiandolare

Nell'adenosi microghiandolare le cellule mioepiteliali non sono visualizzabili; i tubuli appaiono regolari, rotondi con lume aperto e costituiti da cellule con citoplasma chiaro, che all'immunoistochimica presentano positività per proteina S100 e catepsina-D, mentre sono negative per EMA, ER, PGR ed Her-2.

Proliferazioni stromali e lesioni a cellule fusate

Una proliferazione a cellule fusate può causare difficoltà interpretative diagnostiche nelle agobiopsie. Le modificazioni cicatriziali possono associarsi ad atipie citologiche. Miofibroblastoma e fibromatosi possono porre problemi di diagnosi differenziale con carcinomi metaplastici e a cellule fusate.

Modificazioni postradioterapiche

La radioterapia può indurre modificazioni citologiche con presenza di anisonucleosi ed atipie regressive dell'epitelio duttale e di cellule istiocitarie che possono simulare le cellule neoplastiche.

All'esame istologico definitivo condotto dopo biopsia preoperatoria può verificarsi:

- Asportazione totale della lesione in fase preoperatoria. Nelle lesioni di piccole dimensioni è possibile che non ci sia residuo neoplastico all'istologia definitiva. In questi casi è necessaria la caratterizzazione biologica della lesione sul materiale bioptico preoperatorio.
- Alterazioni sul tessuto residuo. La presenza di area di fibrosi cicatriziale con modificazioni regressive e flogosi cronica istiocitaria gigantomocellulare come da esiti di precedente biopsia è ormai di comune riscontro all'istologia definitiva: tali esiti possono dimostrare l'avvenuta exeresi dell'area evidenziata preoperatoriamente e quindi è opportuno descriverla nel referto.
- **Dislocazione** cellule epiteliali lungo il tragitto dell'ago e nei linfonodi regionali. Le manovre diagnostiche che comportano l'inserimento di un ago all'interno della lesione possono determinare dislocazione artefattuale di cellule epiteliali che vanno riconosciute ad es. nella valutazione del linfonodo sentinella e nella valutazione di eventuali focolai di microinfiltrazione carcinomatosa: l'assenza del mioepitelio, nel contesto di tessuto di granulazione con depositi di emosiderina e/o fibrosi riparativa devono essere segnalati nel referto ma interpretati come aspetti di pseudoinfiltrazione.
- La valutazione delle dimensioni della lesione neoplastica sottoposta ad agobiopsia preoperatoria, se effettuata unicamente sul tumore residuo dopo la biopsia, può portare ad una sottostima del T, come sottolineato dall'AJCC, VIII edition, 2018. In tali casi la dimensione

totale della lesione deve derivare dalla combinazione dell'imaging, della valutazione macroscopica e della misurazione su sezione istologica. Sommare la dimensione massima della lesione misurata istologicamente su agobiopsia a quella del tumore residuo può portare ad una sovrastima delle dimensioni della lesione. Per la valutazione del T, l'AJCC 2018 consiglia di adottare la dimensione massima del tumore misurato o su agobiopsia o sul pezzo operatorio definitivo, a meno che l'imaging non deponga per un tumore di maggiori dimensioni.

BIBLIOGRAFIA

1. *Public Health England NHS Breast Screening Programme - Clinical guidance for breast cancer screening assessment. NHSBSP Publication No 49: clinical guidelines for healthcare professionals screening women for breast cancer.* 2016: London.
2. Schunemann, H.J., D. Lerda, C. Quinn, M. Follmann, P. Alonso-Coello, P.G. Rossi, A. Lebeau, L. Nystrom, M. Broeders, L. Ioannidou-Mouzaka, S.W. Duffy, B. Borisch, P. Fitzpatrick, S. Hofvind, X. Castells, L. Giordano, C. Canelo-Aybar, S. Warman, R. Mansel, F. Sardanelli, E. Parmelli, A. Grawingholt, Z. Saz-Parkinson, and G. European Commission Initiative on Breast Cancer Contributor, *Breast Cancer Screening and Diagnosis: A Synopsis of the European Breast Guidelines (Supplemental Table, Recommendation 25).* *Ann Intern Med*, 2020. **172**(1): p. 46-56.
3. Tamaki, K., H. Sasano, T. Ishida, M. Miyashita, M. Takeda, M. Amari, N. Tamaki, and N. Ohuchi, *Comparison of core needle biopsy (CNB) and surgical specimens for accurate preoperative evaluation of ER, PgR and HER2 status of breast cancer patients.* *Cancer Sci*, 2010. **101**(9): p. 2074-9.
4. Rageth, C.J., E.A.M. O'Flynn, K. Pinker, R.A. Kubik-Huch, A. Mundinger, T. Decker, C. Tausch, F. Dammann, P.A. Baltzer, E.M. Fallenberg, M.P. Foschini, S. Dellas, M. Knauer, C. Malhaire, M. Sonnenschein, A. Boos, E. Morris, and Z. Varga, *Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions).* *Breast Cancer Res Treat*, 2019. **174**(2): p. 279-296.
5. Sharma, N., E. Cornford, S. Cheung, H. Price, and O. Kearins, *The impact of vacuum-assisted excision in the management of indeterminate B3 lesions in the NHS Breast Screening Programme in England.* *Clin Radiol*, 2021. **76**(6): p. 470 e23-470 e29.
6. *Writing Group of the National Quality Assurance Coordinating Group for Breast Screening Pathology. Guidance. Breast screening: quality assurance guidelines for breast pathology services.* 2020; Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/breast-screening-quality-assurance-guidelines-for-breast-pathology-services/breast-screening-quality-assurance-guidelines-for-screening-pathology-services#regional-delivery-of-breast-pathology-quality-and-quality-assurance-qa-visits>.
7. Ellis, I.O., S. Al-Sam, N. Anderson, P. Carder, R. Deb, A. Girling, S. Hales, A. Hanby, M. Ibrahim, A.H.S. Lee, R. Liebmann, E. Mallon, S.E. Pinder, E. Provenzano, C. Quinn, E. Rakha, D. Rowlands, T. Stephenson, and C.A. Wells, *Pathology reporting of breast disease in surgical excision specimens incorporating the dataset for histological reporting of breast cancer.* 2016, The Royal College of Pathologists: London. p. 1-160.
8. Amendoeira, I., N. Apostolikas, J.P. Bellocq, S. Bianchi, W. Boecker, B. Borisch, G. Bussolati, C.E. Connolly, G. Cserni, T. Decker, P. Dervan, M. Drijkoningen, I.O. Ellis, C.W. Elston, V. Eusebi, D. Faverly, P. Heikkila, R. Holland, H. Kerner, J. Kulka, J. Jacquemier, M. Lacerda, J. Martinez-Penuela, C. De Miguel, H. Nordgren, J.L. Peterse, F. Rank, P. Regitnig, A. Reiner, A. Sapino, B. Sigal-Zafrani, A.M. Tanous, S. Thorstenson, E. Zozaya, and C.A. Wells, *Cytological and histological non-operative procedures, in European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*, N. Perry, et al., Editors. 2006, Office for Official Publications of the European Communities: Luxembourg. p. 221-249.
9. Bilous, M., *Breast core needle biopsy: issues and controversies.* *Mod Pathol*, 2010. **23 Suppl 2**: p. S36-45.
10. Biganzoli, L., F. Cardoso, M. Beishon, D. Cameron, L. Cataliotti, C.E. Coles, R.C. Delgado Bolton, M.D. Trill, S. Erdem, M. Fjell, R. Geiss, M. Goossens, C. Kuhl, L. Marotti, P. Naredi, S. Oberst, J. Palussiere, A. Ponti, M. Rosselli Del Turco, I.T. Rubio, A. Sapino, E. Senkus-Konefka, M. Skelin, B. Sousa, T. Saarto, A. Costa, and P. Poortmans, *The requirements of a specialist breast centre.* *Breast*, 2020. **51**: p. 65-84.
11. Lee, A.H.S., P. Carder, R. Deb, I.O. Ellis, M. Howe, J.A. Jenkins, and S.E. Pinder, *Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening.* 2021, The Royal College of Pathologists: London.
12. Collins, L.C., J.L. Connolly, D.L. Page, R.A. Goulart, E.D. Pisano, L.L. Fajardo, W.A. Berg, D.J. Caudry, B.J. McNeil, and S.J. Schnitt, *Diagnostic agreement in the evaluation of image-guided breast core needle*

- biopsies: results from a randomized clinical trial*. Am J Surg Pathol, 2004. **28**(1): p. 126-31.
13. Trocchi, P., H.J. Holzhausen, T. Loning, W. Bocker, A. Schmidt-Pokrzywniak, C. Thomssen, A. Kluttig, and A. Stang, *Intraobserver Agreement on Histopathologic Evaluations of Core Breast Biopsies*. Breast J, 2017. **23**(2): p. 215-219.
 14. Rakha, E.A., A.H. Lee, J.A. Jenkins, A.E. Murphy, L.J. Hamilton, and I.O. Ellis, *Characterization and outcome of breast needle core biopsy diagnoses of lesions of uncertain malignant potential (B3) in abnormalities detected by mammographic screening*. Int J Cancer, 2011. **129**(6): p. 1417-24.
 15. Bianchi, S., S. Caini, G. Renne, E. Cassano, D. Ambrogetti, M.G. Cattani, G. Saguatti, M. Chiaramondia, E. Bellotti, R. Bottiglieri, A. Ancona, Q. Piubello, S. Montemezzi, G. Ficarra, C. Mauri, F.A. Zito, V. Ventrella, P. Baccini, M. Calabrese, D. Palli, and V.S. Group, *Positive predictive value for malignancy on surgical excision of breast lesions of uncertain malignant potential (B3) diagnosed by stereotactic vacuum-assisted needle core biopsy (VANCB): a large multi-institutional study in Italy*. Breast, 2011. **20**(3): p. 264-70.
 16. Chuba, P.J., M.R. Hamre, J. Yap, R.K. Severson, D. Lucas, F. Shamsa, and A. Aref, *Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data*. J Clin Oncol, 2005. **23**(24): p. 5534-41.
 17. Wells, C.A., I. Amendoeira, J.P. Belloq, S. Bianchi, W. Boecker, B. Borisch, B. Bruun Rasmussen, G.M. Callagy, E. Chmielik, A. Cordoba, G. Cserni, T. Decker, J. DeGaetano, M. Drijkoningen, I.O. Ellis, D.R. Faverly, M.P. Foschini, S. Frkovic -Grazio, D. Grabau, P. Heikkilä, E. Iacovou, J. Jacquemier, H. Kaya, J. Kulka, M. Lacerda, I. Liepniece-Karele, J. Martinez-Penuela, C.M. Quinn, F. Rank, P. Regitnig, A. Reiner, A. Sapino, T. Tot, P.J. Van Diest, Z. Varga, J. Wesseling, V. Zolota, and E. Zozaya-Alvarez, *S2: Pathology update. Quality assurance guidelines for pathology, in European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition, Supplements*, B.M. Perry N, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L (eds.). European Commission, Office for Official Publications of the European Union, Editor. 2013: Luxembourg. p. 73-120.
 18. Brem, R.F., *Management of Breast Atypical Ductal Hyperplasia: Now and the Future*. Radiology, 2020. **294**(1): p. 87-88.
 19. Schiaffino, S., M. Calabrese, E.F. Melani, R.M. Trimboli, A. Cozzi, L.A. Carbonaro, G. Di Leo, and F. Sardanelli, *Upgrade Rate of Percutaneously Diagnosed Pure Atypical Ductal Hyperplasia: Systematic Review and Meta-Analysis of 6458 Lesions*. Radiology, 2020. **294**(1): p. 76-86.
 20. *WHO Classification of Tumours - 5th Edition - Breast Tumours*. 2019, Lyon: IARC.
 21. Perry, N., M. Broeders, C. de Wolf, S. Tornberg, R. Holland, and L. von Karsa, *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document*. Ann Oncol, 2008. **19**(4): p. 614-22.
 22. von Karsa, L. and S. Arrossi, *Development and implementation of guidelines for quality assurance in breast cancer screening: the European experience*. Salud Publica Mex, 2013. **55**(3): p. 318-28.
 23. Rubio, I.T., L. Wyld, L. Marotti, A. Athanasiou, P. Regitnig, G. Catanuto, J.W. Schoones, M. Zambon, J. Camps, D. Santini, J. Dietz, F. Sardanelli, Z. Varga, M. Smidt, N. Sharma, A.M. Shaaban, and F. Gilbert, *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*. Eur J Surg Oncol, 2024. **50**(1): p. 107292.
 24. Elfgen, C., C. Leo, R.A. Kubik-Huch, S. Muenst, N. Schmidt, C. Quinn, S. McNally, P.J. van Diest, R.M. Mann, Z. Bago-Horvath, M. Bernathova, P. Regitnig, M. Fuchsjager, D. Schwegler-Guggemos, M. Maranta, S. Zehbe, C. Tausch, U. Guth, E.M. Fallenberg, S. Schrading, A. Kothari, M. Sonnenschein, G. Kampmann, J. Kulka, J.C. Tille, M. Korner, T. Decker, S.F. Lax, M. Daniaux, V. Bjelic-Radisic, S. Kacerovsky-Strobl, R. Condorelli, M. Gnant, and Z. Varga, *Third International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions)*. Virchows Arch, 2023. **483**(1): p. 5-20.
 25. Solorzano, S., B. Mesurole, A. Omeroglu, M. El Houry, E. Kao, A. Aldis, and S. Meterissian, *Flat*

- epithelial atypia of the breast: pathological-radiological correlation.* AJR Am J Roentgenol, 2011. **197**(3): p. 740-6.
26. Berg, W.A., H.E. Mrose, and O.B. Ioffe, *Atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ at core-needle breast biopsy.* Radiology, 2001. **218**(2): p. 503-9.
27. Hartmann, L.C., A.C. Degnim, R.J. Santen, W.D. Dupont, and K. Ghosh, *Atypical hyperplasia of the breast--risk assessment and management options.* N Engl J Med, 2015. **372**(1): p. 78-89.
28. Tavassoli, F.A., P. Devilee, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, and International Academy of Pathology, *Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs.* World Health Organisation classification of tumours. 2003, Lyon: International Agency for Research on Cancer. 432 p.
29. Tavassoli, F.A., *Lobular neoplasia: evolution of its significance and morphologic spectrum.* Int J Surg Pathol, 2010. **18**(3 Suppl): p. 174S-177S.
30. Calhoun, B.C. and L.C. Collins, *Recommendations for excision following core needle biopsy of the breast: a contemporary evaluation of the literature.* Histopathology, 2016. **68**(1): p. 138-51.
31. Szynglarewicz, B., P. Kasprzak, A. Halon, and R. Matkowski, *Lobular carcinoma in situ of the breast - correlation between minimally invasive biopsy and final pathology.* Arch Med Sci, 2017. **13**(3): p. 617-623.
32. Muller, K.E., E. Roberts, L. Zhao, and J.M. Jorns, *Isolated Atypical Lobular Hyperplasia Diagnosed on Breast Biopsy: Low Upgrade Rate on Subsequent Excision With Long-Term Follow-up.* Arch Pathol Lab Med, 2018. **142**(3): p. 391-395.
33. Susnik, B., D. Day, E. Abeln, T. Bowman, J. Krueger, K.K. Swenson, M.L. Tsai, M.L. Bretzke, and T.J. Lillemoe, *Surgical Outcomes of Lobular Neoplasia Diagnosed in Core Biopsy: Prospective Study of 316 Cases.* Clin Breast Cancer, 2016. **16**(6): p. 507-513.
34. Sullivan, M.E., S.A. Khan, Y. Sullu, C. Schiller, and B. Susnik, *Lobular carcinoma in situ variants in breast cores: potential for misdiagnosis, upgrade rates at surgical excision, and practical implications.* Arch Pathol Lab Med, 2010. **134**(7): p. 1024-8.
35. Flanagan, M.R., M.H. Rendi, K.E. Calhoun, B.O. Anderson, and S.H. Javid, *Pleomorphic Lobular Carcinoma In Situ: Radiologic-Pathologic Features and Clinical Management.* Ann Surg Oncol, 2015. **22**(13): p. 4263-9.
36. Fasola, C.E., J.J. Chen, K.C. Jensen, K.H. Allison, and K.C. Horst, *Characteristics and clinical outcomes of pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast.* Breast J, 2018. **24**(1): p. 66-69.
37. Plaza, M.J., C. Swintelski, H. Yaziji, M. Torres-Salichs, and L.E. Esserman, *Phyllodes tumor: review of key imaging characteristics.* Breast Dis, 2015. **35**(2): p. 79-86.
38. Lerwill, M.F., A.H.S. Lee, and P.H. Tan, *Fibroepithelial tumours of the breast-a review.* Virchows Arch, 2022. **480**(1): p. 45-63.
39. Eiada, R., J. Chong, S. Kulkarni, F. Goldberg, and D. Muradali, *Papillary lesions of the breast: MRI, ultrasound, and mammographic appearances.* AJR Am J Roentgenol, 2012. **198**(2): p. 264-71.
40. Cohen, M.A. and M.S. Newell, *Radial Scars of the Breast Encountered at Core Biopsy: Review of Histologic, Imaging, and Management Considerations.* AJR Am J Roentgenol, 2017. **209**(5): p. 1168-1177.
41. Dang, B.Q., B. Miles, P. Young, J. He, and Q.D. Nguyen, *Mucocele-Like Lesion of the Breast.* Cureus, 2023. **15**(4): p. e37829.
42. Rakha, E.A., A.M. Shaaban, S.A. Haider, J. Jenkins, S. Menon, C. Johnson, R. Yamaguchi, A. Murphy, J. Liston, E. Cornford, L. Hamilton, J. James, I.O. Ellis, and A.H. Lee, *Outcome of pure mucocele-like lesions diagnosed on breast core biopsy.* Histopathology, 2013. **62**(6): p. 894-8.
43. Gibreel, W.O. and J.C. Boughey, *Mucocele-Like Lesions of the Breast: Rate of Upstaging and Cancer Development.* Ann Surg Oncol, 2016. **23**(12): p. 3838-3842.
44. Meares, A.L., R.D. Frank, A.C. Degnim, R.A. Vierkant, M.H. Frost, L.C. Hartmann, S.J. Winham, and D.W. Visscher, *Mucocele-like lesions of the breast: a clinical outcome and histologic analysis of 102 cases.* Hum Pathol, 2016. **49**: p. 33-8.
45. Bucchi, L., P. Belli, E. Benelli, D. Bernardi, B. Brancato, M. Calabrese, L.A. Carbonaro, F. Caumo, B.

- Cavallo-Marincola, P. Clauser, C. Fedato, A. Frigerio, V. Galli, L. Giordano, P. Golinelli, G. Mariscotti, L. Martincich, S. Montemezzi, D. Morrone, C. Naldoni, A. Paduos, P. Panizza, F. Pediconi, F. Querci, A. Rizzo, G. Saguatti, A. Tagliafico, R.M. Trimboli, C. Zuiani, and F. Sardanelli, *Recommendations for breast imaging follow-up of women with a previous history of breast cancer: position paper from the Italian Group for Mammography Screening (GISMa) and the Italian College of Breast Radiologists (ICBR) by SIRM*. *Radiol Med*, 2016. **121**(12): p. 891-896.
46. Strachan, C., K. Horgan, R.A. Millican-Slater, A.M. Shaaban, and N. Sharma, *Outcome of a new patient pathway for managing B3 breast lesions by vacuum-assisted biopsy: time to change current UK practice?* *J Clin Pathol*, 2016. **69**(3): p. 248-54.
47. *Raccomandazioni Senonetwork di Buona Pratica Clinica - LESIONI B3*. 2020; Available from: <https://www.senonetwork.it/it/raccomandazioni/1-3798-1-#>.
48. Wong, S.M., T. King, J.F. Boileau, W.T. Barry, and M. Golshan, *Population-Based Analysis of Breast Cancer Incidence and Survival Outcomes in Women Diagnosed with Lobular Carcinoma In Situ*. *Ann Surg Oncol*, 2017. **24**(9): p. 2509-2517.
49. Lee, C.H., D. Carter, L.E. Philpotts, M.E. Couce, L.J. Horvath, R.C. Lange, and I. Tocino, *Ductal carcinoma in situ diagnosed with stereotactic core needle biopsy: can invasion be predicted?* *Radiology*, 2000. **217**(2): p. 466-70.
50. Ellis, I.O., D. Coleman, C. Wells, S. Kodikara, E.M. Paish, S. Moss, S. Al-Sam, N. Anderson, L. Bobrow, I. Buley, C.E. Connolly, N.S. Dallimore, S. Hales, A. Hanby, S. Humphreys, F. Knox, J. Lowe, J. Macartney, R. Nash, D. Parham, J. Patnick, S.E. Pinder, C.M. Quinn, A.J. Robertson, J. Shrimankar, R.A. Walker, and R. Winder, *Impact of a national external quality assessment scheme for breast pathology in the UK*. *J Clin Pathol*, 2006. **59**(2): p. 138-45.
51. El Sharouni, M.A., E.L. Postma, G.L. Menezes, M.A. van den Bosch, R.M. Pijnappel, A.J. Witkamp, C.C. van der Pol, H.M. Verkooijen, and P.J. van Diest, *High Prevalence of MRI-Detected Contralateral and Ipsilateral Malignant Findings in Patients With Invasive Ductolobular Breast Cancer: Impact on Surgical Management*. *Clin Breast Cancer*, 2016. **16**(4): p. 269-75.
52. Harris, G.C., H.E. Denley, S.E. Pinder, A.H. Lee, I.O. Ellis, C.W. Elston, and A. Evans, *Correlation of histologic prognostic factors in core biopsies and therapeutic excisions of invasive breast carcinoma*. *Am J Surg Pathol*, 2003. **27**(1): p. 11-5.
53. Rakha, E.A. and I.O. Ellis, *An overview of assessment of prognostic and predictive factors in breast cancer needle core biopsy specimens*. *J Clin Pathol*, 2007. **60**(12): p. 1300-6.
54. Elston, C.W. and I.O. Ellis, *Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up*. *Histopathology*, 1991. **19**(5): p. 403-10.
55. Salgado, R., C. Denkert, S. Demaria, N. Sirtaine, F. Klauschen, G. Pruneri, S. Wienert, G. Van den Eynden, F.L. Baehner, F. Penault-Llorca, E.A. Perez, E.A. Thompson, W.F. Symmans, A.L. Richardson, J. Brock, C. Criscitiello, H. Bailey, M. Ignatiadis, G. Floris, J. Sparano, Z. Kos, T. Nielsen, D.L. Rimm, K.H. Allison, J.S. Reis-Filho, S. Loibl, C. Sotiriou, G. Viale, S. Badve, S. Adams, K. Willard-Gallo, S. Loi, and T.W.G. International, *The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014*. *Ann Oncol*, 2015. **26**(2): p. 259-71.
56. Burstein, H.J., G. Curigliano, S. Loibl, P. Dubsy, M. Gnant, P. Poortmans, M. Colleoni, C. Denkert, M. Piccart-Gebhart, M. Regan, H.J. Senn, E.P. Winer, B. Thurlimann, and C. Members of the St. Gallen International Consensus Panel on the Primary Therapy of Early Breast, *Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019*. *Ann Oncol*, 2019. **30**(10): p. 1541-1557.
57. Khoury, T., X. Peng, L. Yan, D. Wang, and V. Nagrle, *Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer: Evaluating Interobserver Variability, Heterogeneity, and Fidelity of Scoring Core Biopsies*. *Am J Clin Pathol*, 2018. **150**(5): p. 441-450.

58. Allison, K.H., M.E.H. Hammond, M. Dowsett, S.E. McKernin, L.A. Carey, P.L. Fitzgibbons, D.F. Hayes, S.R. Lakhani, M. Chavez-MacGregor, J. Perlmutter, C.M. Perou, M.M. Regan, D.L. Rimm, W.F. Symmans, E.E. Torlakovic, L. Varella, G. Viale, T.F. Weisberg, L.M. McShane, and A.C. Wolff, *Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update*. J Clin Oncol, 2020. **38**(12): p. 1346-1366.
59. Wolff, A.C., M.E.H. Hammond, K.H. Allison, B.E. Harvey, P.B. Mangu, J.M.S. Bartlett, M. Bilous, I.O. Ellis, P. Fitzgibbons, W. Hanna, R.B. Jenkins, M.F. Press, P.A. Spears, G.H. Vance, G. Viale, L.M. McShane, and M. Dowsett, *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update*. J Clin Oncol, 2018. **36**(20): p. 2105-2122.
60. Wolff, A.C., M.R. Somerfield, M. Dowsett, M.E.H. Hammond, D.F. Hayes, L.M. McShane, T.J. Saphner, P.A. Spears, and K.H. Allison, *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO-College of American Pathologists Guideline Update*. J Clin Oncol, 2023. **41**(22): p. 3867-3872.
61. Duffy, M.J., N. Harbeck, M. Nap, R. Molina, A. Nicolini, E. Senkus, and F. Cardoso, *Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM)*. Eur J Cancer, 2017. **75**: p. 284-298.
62. Nielsen, T.O., S.C.Y. Leung, D.L. Rimm, A. Dodson, B. Acs, S. Badve, C. Denkert, M.J. Ellis, S. Fineberg, M. Flowers, H.H. Kreipe, A.V. Laenkholm, H. Pan, F.M. Penault-Llorca, M.Y. Polley, R. Salgado, I.E. Smith, T. Sugie, J.M.S. Bartlett, L.M. McShane, M. Dowsett, and D.F. Hayes, *Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group*. J Natl Cancer Inst, 2021. **113**(7): p. 808-819.
63. Leung, S.C.Y., T.O. Nielsen, L. Zabaglo, I. Arun, S.S. Badve, A.L. Bane, J.M.S. Bartlett, S. Borgquist, M.C. Chang, A. Dodson, R.A. Enos, S. Fineberg, C.M. Focke, D. Gao, A.M. Gown, D. Grabau, C. Gutierrez, J.C. Hugh, Z. Kos, A.V. Laenkholm, M.G. Lin, M.G. Mastropasqua, T. Moriya, S. Nofech-Mozes, C.K. Osborne, F.M. Penault-Llorca, T. Piper, T. Sakatani, R. Salgado, J. Starczynski, G. Viale, D.F. Hayes, L.M. McShane, and M. Dowsett, *Analytical validation of a standardized scoring protocol for Ki67: phase 3 of an international multicenter collaboration*. NPJ Breast Cancer, 2016. **2**: p. 16014.
64. Cardoso, F., S. Kyriakides, S. Ohno, F. Penault-Llorca, P. Poortmans, I.T. Rubio, S. Zackrisson, E. Senkus, and E.G.C.E.a. clinicalguidelines@esmo.org, *Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-updagger*. Ann Oncol, 2019. **30**(8): p. 1194-1220.
65. Santinelli, A., E. Pisa, D. Stramazzotti, and G. Fabris, *HER-2 status discrepancy between primary breast cancer and metastatic sites. Impact on target therapy*. Int J Cancer, 2008. **122**(5): p. 999-1004.
66. Kinoe, H., K. Yamanouchi, S. Kuba, M. Morita, C. Sakimura, K. Kanetaka, M. Takatsuki, K. Abe, H. Yano, M. Matsumoto, R. Otsubo, N. Hayashida, T. Nagayasu, and S. Eguchi, *Discordance of hormone receptor, human epidermal growth factor receptor-2, and Ki-67 between primary breast cancer and synchronous axillary lymph node metastasis*. J BUON, 2018. **23**(7): p. 60-66.
67. Zhao, S., L. Xu, W. Liu, C. Lv, K. Zhang, H. Gao, J. Wang, and R. Ma, *Comparison of the expression of prognostic biomarkers between primary tumor and axillary lymph node metastases in breast cancer*. Int J Clin Exp Pathol, 2015. **8**(5): p. 5744-8.
68. Xi, X., X.W. Huang, H.Z. Yuan, C. He, J. Ni, and F.L. Yang, *Biomarker heterogeneity between primary breast cancer and synchronous axillary lymph node metastases*. Oncol Lett, 2020. **20**(5): p. 273.
69. Marletta, S., A. Giorlandino, E. Cavallo, M. Dello Spedale Venti, G. Leone, M.G. Tranchina, L. Gullotti, C.L. Bonanno, G. Spoto, G. Falzone, I. Tornabene, C. Trovato, M.M. Baron, G. Di Mauro, L. Falsaperna, G. Angelico, S. Pafumi, and A. Rizzo, *Discordance of Biomarker Expression Profile between Primary Breast Cancer and Synchronous Axillary Lymph Node Metastasis in Preoperative Core Needle Biopsy*. Diagnostics (Basel), 2024. **14**(3).
70. Caudle, A.S., W.T. Yang, S. Krishnamurthy, E.A. Mittendorf, D.M. Black, M.Z. Gilcrease, I. Bedrosian, B.P. Hobbs, S.M. DeSnyder, R.F. Hwang, B.E. Adrada, S.F. Shaitelman, M. Chavez-MacGregor, B.D. Smith, R.P. Candelaria, G.V. Babiera, B.E. Dogan, L. Santiago, K.K. Hunt, and H.M. Kuerer, *Improved*

- Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection.* J Clin Oncol, 2016. **34**(10): p. 1072-8.
71. Kuehn, T., I. Bauerfeind, T. Fehm, B. Fleige, M. Hausschild, G. Helms, A. Lebeau, C. Liedtke, G. von Minckwitz, V. Nekljudova, S. Schmatloch, P. Schrenk, A. Staebler, and M. Untch, *Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study.* Lancet Oncol, 2013. **14**(7): p. 609-18.
72. A.A. Wiener, Bret M. Hanlon, JR. Schumacher, *Reexamining Time From Breast Cancer Diagnosis to Primary Breast Surgery* JAMA Surg. 2023;158(5):485-492
73. Kuemmel, S, H Joerg, Rueland, A; Seiberling, C; Harrach, H Schindowski, D; Lubitz, J; Hellerhoff, K Ankel, C; Graßhoff, S; Deuschle, P; Hanf, V; Belke, K; Dall, P; Dorn, J; Kaltenecker, G; Kuehn, T; Beckmann, U; Potenberg, J; Blohmer, J; Kostara, A; Breit, E; Holtschmidt, J; Traut, E; Reinisch, M *A Prospective, Multicenter Registry Study to Evaluate the Clinical Feasibility of Targeted Axillary Dissection (TAD) in Node-positive Breast Cancer Patients* Annals of Surgery, 2022. 276(5):p e553-e562
74. Costarelli L, Arienzo F, Broglia L, La Pinta M, Scavina P, Zarba Meli E, Helena M, Colavito, Ascarelli A, Campagna D, Mastropietro T, Manna E, Amato M, Damiana A, Andrulli, Schiavone A, Minelli M & Fortunato L *Clipping a Positive Lymph Node Improves Accuracy of Nodal Staging After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Patients, but Does It Drive Management Changes?* Annals of Surgical Oncology 2024 DOI <https://doi.org/10.1245/s10434-024-15052-y>
75. C. Scatena, E. Lemmi, A. Cremonini, A. Bello, L. Alessandrini, E. Orvieto, E. Sajjadi, B. Cerbelli, V. Mancini, C. Rossi, M. Pedriali, P. Querzoli, A. Ravarino, A.G. Giannone, G. Tuccari, A. Rizzo, V. Vezzosi, M.P. Foschini, B. Bendinelli, A.G. Naccarato,
- 16 Oral - Heterogeneity of ER, PgR, HER2 and Ki67 in multifocal/multicentric breast cancer with a single histotype and same grade: implications for pathologists and oncologists from a large multi-institutional series, European Journal of Cancer, Volume 200, Supplement 1, 2024, 113619, ISSN 0959-8049, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.113619>

Allegato 1

RICHIESTA DI ESAME AGOBIOPTICO DELLA MAMMELLA (CNB-VAB)

Esame n	
Cognome	Nome Data di nascita
Indirizzo: via n. Città ULSS N.	
T.S. <input type="checkbox"/>	Provenienza della richiesta

SEDE <input type="checkbox"/> Destra <input type="checkbox"/> Sinistra
Quadrante

<u>TIPOLOGIA DEL CAMPIONE</u>
<input type="checkbox"/> Agobiopsia CNB (n°, dimensioni))
<input type="checkbox"/> Agobiopsia VAB (n°, dimensioni))
<input type="checkbox"/> Agobiopsia VAE (n°, dimensioni))
<u>TECNICA DI PRELIEVO</u>
<input type="checkbox"/> Manuale <input type="checkbox"/> Ecografica <input type="checkbox"/> Stereotassica
<u>ASPETTO RADIOLOGICO</u>
<input type="checkbox"/> Microcalcificazioni <input type="checkbox"/> Distorsione/Addensamento <input type="checkbox"/> Opacità/Nodulo
<u>ASPETTO ECOGRAFICO</u>
<input type="checkbox"/> Microcalcificazioni <input type="checkbox"/> Distorsione/Addensamento <input type="checkbox"/> Nodulo
<u>CLASSIFICAZIONE MAMMOGRAFICA – ECOGRAFICA (classif BI-RADS – ACR)</u>
<input type="checkbox"/> BI-RADS 4a <input type="checkbox"/> BI-RADS 4b <input type="checkbox"/> BI-RADS 4c <input type="checkbox"/> BI-RADS 5
NOTIZIE CLINICHE E STRUMENTALI:
Dimensioni lesione
Precedenti esami istologici mammari e non (altre neoplasie in anamnesi) e relativa diagnosi:
<input type="checkbox"/> Radiografia del campione disponibile

DATA

MEDICO

Controllo di qualità

Definizione

I controlli di qualità, come di seguito illustrati, sono da intendersi non come una valutazione della qualità del laboratorio ma come valutazione clinica dell'efficacia della core biopsy.

Sensibilità assoluta	Numero di carcinomi (B5) espresso come % del totale dei carcinomi verificati
Sensibilità completa	Numero di carcinomi non B1,B2 espresso come % del totale dei carcinomi verificati
Specificità	Numero di lesioni benigne correttamente identificate (numero di B2 meno i falsi negativi) espresso come % del totale delle lesioni benigne campionate
Valore predittivo positivo di B5	Numero di carcinomi correttamente identificati (numero di B5 meno i falsi positivi) espresso come % del totale dei B5
Valore predittivo positivo di B4	Numero di carcinomi identificati come sospetti (numero di B4 meno i falsi sospetti) espresso come % del totale dei B4
Valore predittivo positivo di B3	Numero di carcinomi identificati come B3 meno il numero di B3 benigni espresso come % del totale dei B3
Falsi negativi	Caso diagnosticato B2 che nell'arco di 3 anni si dimostra essere un carcinoma (qs parametro include necessariamente alcuni casi dove è stata campionata un'area diversa da quella che svilupperà in seguito il cancro che in questo caso può essere definito "cancro intervallo")
Falsi positivi	Caso diagnosticato come positivo (B5) che alla chirurgia risulta una lesione benigna (compresa l'iperplasia atipica)
Tasso di falsi negativi	Numero di fasi negativi espresso come % del totale dei carcinomi campionati
Tasso di falsi positivi	Numero di falsi positivi espresso come % del totale dei carcinomi campionati
Tasso di inadeguati	Numero di inadeguati (B1) espresso come % del totale dei casi campionati

Modalità di calcolo dei parametri di Qualità

ISTOLOGIA	B5	B4	B3	B2	B1	Totale
Tot. maligni	Cella1	Cella2	Cella3	Cella4	Cella5	Cella6
Infiltranti	Cella7	Cella8	Cella9	Cella10	Cella11	Cella12
Non inf.	Cella13	Cella14	Cella15	Cella16	Cella17	Cella18
Tot. benigni	Cella 19	Cella20	Cella21	Cella22	Cella23	Cella24
No istologia	Cella25	Cella26	Cella27	Cella28	Cella29	Cella30
Totale	Cella31	Cella32	Cella33	Cella34	Cella35	Cella36

Dalla tavola citata nella pagina precedente si procede al calcolo della sensibilità e specificità in % utilizzando le formule seguenti in cui i numeri corrispondono al **numero della cella**

SENSIBILITÀ ASSOLUTA	$\frac{(1+25)}{(6+25)} \times 100$
SENSIBILITÀ COMPLETA	$\frac{(1+2+3+25)}{6+25} \times 100$
SPECIFICITÀ (solo biopsie)	$\frac{22}{24} \times 100$
SPECIFICITÀ COMPLETA	$\frac{(22+28)}{24+27+28+29} \times 100$
VALORE POSITIVO PREDITTIVO (B5)	$\frac{(31-19)}{31} \times 100$
VALORE PREDITTIVO POSITIVO (B4)	$\frac{2}{(32-26)} \times 100$
VALORE PREDITTIVO POSITIVO (B3)	$\frac{3}{33} \times 100$
VALORE PREDITTIVO NEGATIVO (B2)	$\frac{(34-4)}{34} \times 100$
TASSO DI FALSI NEGATIVI (escluso inadeguati)	$\frac{4}{(6+25)} \times 100$
TASSO DI FALSI POSITIVI	$\frac{19}{(6+25)} \times 100$
TASSO DI INADEGUATI	$\frac{35}{36} \times 100$
TASSO DI INADEGUATI con diagnosi di carcinoma	$\frac{5}{(6+25)} \times 100$
TASSO DI B3	$\frac{33}{36} \times 100$
TASSO DI B4	$\frac{32}{36} \times 100$
TASSO DI SOSPETTI (B3+B4)	$\frac{(32+33)}{36} \times 100$

Indicatori e minimi standard suggeriti per le agobiopsie

	minimo	Desiderato	Media (NHSBSP-UK)
SENSIBILITA' ASSOLUTA	>70%	>80%	76.4%
SENSIBILITA' COMPLETA	>80%	>90%	84.5%
SPECIFICITA' (inclusi casi non biopsiati)	>75%	>85%	81.2%
VALORE PREDITTIVO POSITIVO	>99%	>99.5%	100%
TASSO DI FALSI POSITIVI	<0.5%	<0.1%	0%
TASSO DI PERDITA DI ca (B1+B2)	<15%	<10%	15.1%
TASSO DI SOSPETTI	<10%	<5%	4.8%

Tutti questi dati dipendono in larga parte dalla tecnica utilizzata per il campionamento e dall'esperienza di lettura del patologo).

Editing e Grafica

1993
30
ANNI
2023

COLLAGE S.p.A.