

**DOCUMENTO DI CONSENSO SULLE
PROCEDURE DIAGNOSTICHE
PREOPERATORIE NELLE LESIONI
MAMMARIE**

Versione luglio 2016

A cura di:

Simonetta Bianchi (Anatomia Patologica AOU Careggi, Firenze);

Francesca Caumo (U.O. Radiologia, Centro Prevenzione Senologica Azienda ULSS n° 20 Verona);

Duilio Della Libera (U.O. Anatomia Patologica, Azienda ULSS n° 2 Feltre - BL);

Alfonso Frigerio (Centro regionale Screening mammografico – Torino);

Doralba Morrone (Struttura Complessa di Senologia Clinica, Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (ISPO) Firenze);

Francesca Pietribiasi (Anatomia Patologica ASL TO5);

Adriana Paduos (Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica Torino),

Antonio Ponti (Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica Torino);

Antonio Rizzo (U.O. Anatomia Patologica ULSS Asolo (Tv);

Gianni Saguatti (U.O. di Senologia AUSL Bologna).

PREMESSA

Dalla seconda metà degli anni '90 (Distante V et al, Eur J Cancer 2004) il Gruppo Italiano per lo screening mammografico (GISMa), con l'Osservatorio Nazionale Screening e il coordinamento del CPO Piemonte, conduce ogni anno una survey cosiddetta SQTm, dal nome dell'applicativo informatico (www.gtweb.it/sqtm) utilizzato per la registrazione e l'analisi dei dati, sulla diagnosi e la terapia dei casi screen detected, i cui risultati vengono pubblicati con regolarità (Ponti A et al, Epi Prev 2015). SQTm custodisce 51418 cancro e lesioni benigne della mammella operati nel periodo 2000-2014, vale a dire circa la metà dei casi screen detected in Italia nello stesso periodo. La datawarehouse è a disposizione dei ricercatori del GISMa interessati ad approfondire specifici problemi e a contribuire alla letteratura scientifica.

Da questa fonte sono state tratte le informazioni su 13148 lesioni operate della mammella (carcinomi invasivi, DCIS, lesioni intraepiteliali e lesioni benigne) diagnosticate allo screening nel triennio 2012-2014 in sette Regioni in donne di età 45-74, avendo escluso i casi trattati con chemioterapia neoadiuvante, allo scopo di descrivere la pratica della diagnosi preoperatoria e in particolare la gestione dei B3.

Il 54.7% dei 13148 casi è stato sottoposto a prelievo con ago sottile per ottenere una diagnosi preoperatoria citologica. Solo leggermente inferiore (53.2%, n=6995) è la proporzione di casi sottoposti anche o esclusivamente a needle core biopsy (NCB) per ottenere una diagnosi preoperatoria istologica o microistologica. Delle 6995 NCB, 959 (13.7%) hanno avuto diagnosi di B3, mentre 78.0% sono state classificate come B5, 3.2% come B4 e 5.1% come B1 o B2. La distribuzione della proporzione di B3 per Regione è illustrata in **Tabella 1**.

A tutte queste lesioni è stata data indicazione chirurgica: eventuali B3 indirizzate alla sola sorveglianza non sono comprese in questo data set. La diagnosi post operatoria è illustrata in **Tabella 2**, dalla quale 58 lesioni (6.0%) sono state escluse perché la diagnosi era ignota.

Il valore predittivo positivo di una diagnosi di B3 è il 26.7% per tutti i tumori maligni e scende al 8.9% se si considerano solo i carcinomi invasivi.

Tabella 1

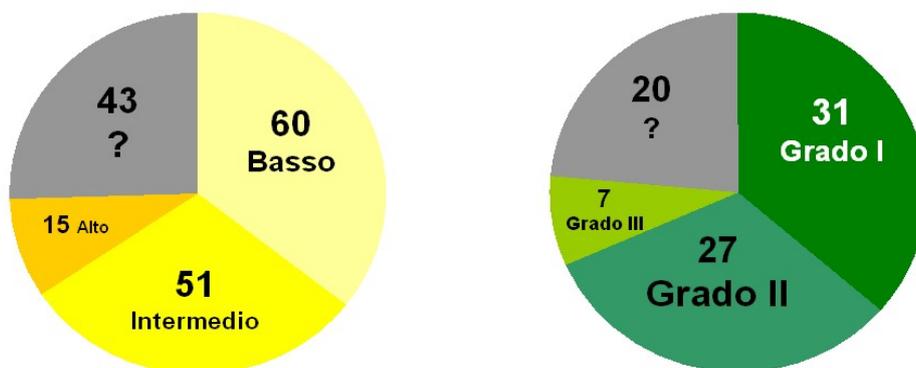
Regione	B3	B1-5	% B3
Emilia Romagna	448	3208	14.0%
Friuli Venezia Giulia (Trieste)	6	57	10.5%
Lazio	38	572	6.6%
Lombardia (Milano)	31	582	5.3%
Piemonte	419	2390	17.5%
Toscana (Firenze)	12	124	9.7%
Valle d'Aosta	5	60	8.3%
TOTALE	959	6993	13.7%

Tabella 2

Benigni (38.8%)	350	Tessuto normale	9
		Cisti	8
		Fibroadenoma	57
		Lesioni colonnari senza atipie	9
		Modificazioni fibrocistiche	25
		Ectasie duttali	38
		Papillomi	3
		Filloide benigno	69
		Radial scar	16
		Altro tipo benigno	19
Intraepiteliali (33.0%)	297	LIN1	24
		LIN2	38
		DIN1a (FEA)	59
		DIN1b (ADH)	172
		Lesione papillare atipica	1
		Altro tipo intraepiteliale	3
In situ (18.8%)	169	Duttale NOS	4
		D. cribriforme	37
		D. solido	31
		D. micro papillare	11
		D. papillare	9
		Altro	18
		Ignoto	59
Invasivi (9.4%)	85	Duttale NOS	45
		Lobulare	7
		Tubulare	8
		Altro	6
		Ignoto	19

La distribuzione dei 169 DCIS (a sx) e degli 85 tumori invasivi (a dx) per grado nucleare e per grado secondo Elston-Ellis, rispettivamente, è illustrata come *pie chart* nella **Figura 1**. La percentuale di grado elevato è molto minore, sia nei DCIS sia nei tumori invasivi, di quanto normalmente si osserva nelle serie di casi di screening.

Figura 1



Quanto ha influito l'*imaging* a determinare la decisione di prescrivere la chirurgia per questi casi? Dei B3 il 6.8% era R5 e il 38.0% R4; 3.7% U5 e 23.0% U4.

Il 31.5% presentava alla mammografia microcalcificazioni, in un terzo circa dei casi con caratteristiche puntiformi – pulverulente, una tipologia molto più frequente nei B3 che nei B5 (3%). Per quanto riguarda il restante pattern radiologico, nel 46% dei B3 vs 25% dei B5 non ve ne è alcuno significativo, nel 14% dei B3 vs 5% dei B5 è opacità regolare, nel 15% vs 33% è opacità irregolare. La distorsione si attesta all'11% in entrambe.

In sintesi:

- il prelievo con ago sottile è ancora molto utilizzato per la diagnosi pre-operatoria dei casi screen detected in Italia;
- nei casi in cui viene utilizzata la needle core biopsy, i B3 rappresentano il 14% di tutte le diagnosi, ma la variabilità regionale è molto elevata (range 5% - 18%);
- raramente il quadro mammografico o ecografico rappresenta il motivo principale dell'indicazione chirurgica nei B3 (R5 o U5 < 10%), ma in un terzo / un quarto dei casi concorre alla decisione (R4 o U4). Nella maggioranza dei casi di B3 la prescrizione terapeutica dipende esclusivamente dal giudizio istopatologico pre-operatorio;
- le lesioni B3 operate sono in un quarto dei casi tumori maligni, ma i tumori in situ e quelli di basso grado sono nettamente prevalenti.

Questi dati insieme a quelli derivanti da una revisione della letteratura hanno indotto una riflessione multidisciplinare in sede GISMa che è sfociata nella preparazione di questo documento.

1. INTRODUZIONE

L'inquadramento diagnostico della patologia mammaria fornito da procedure biotiche minimamente invasive, è propedeutico alla corretta programmazione del trattamento terapeutico. Fino a qualche anno fa l'agoaspirato con ago sottile (FNA), coadiuvato da un adeguato supporto clinico e radiologico strumentale, costituiva una procedura di semplice e di rapida esecuzione, ben

tollerata dalla paziente, a basso costo che permetteva una diagnosi accurata nella grande maggioranza dei casi di lesioni mammarie “sintomatiche”. L’introduzione e la diffusione delle metodiche di screening, unitamente alla definizione di un nuovo spettro di lesioni mammarie screen detected, ha introdotto nuove metodiche di indagine biotica minimamente invasiva (Minimal Invasive Biopsy/MIB) basate sull’utilizzo di aghi di maggior diametro (Needle Core Biopsy/NCB), talora supportati da procedure automatizzate e informatizzate (VAB Vacuum Assisted Biopsy / VAB 3D). L’utilizzo delle metodiche MIB limita le indicazioni della FNA, consigliando il passaggio dalla citologia alla microistologia, al fine di incrementare la specificità e la sensibilità diagnostica. Tali metodiche infatti hanno permesso di ridurre gli esami inadeguati, di definire in modo conclusivo la natura benigna di molte lesioni proliferative mammarie, di chiarire il significato biologico delle microcalcificazioni e, nell’ambito delle neoplasie maligne, la distinzione fra forme preinvasive e invasive con particolare interesse per le neoplasie lobulari, talora con il ricorso a metodiche ancillari immunoistochimiche e di ibridazione in situ (FISH/CISH), utili e necessarie a stabilire profili immunofenotipici necessari a trattamenti chemioterapeutici adiuvanti.

2. USO DELLE TECNICHE DIAGNOSTICHE PREOPERATORIE

L’utilizzo delle tecniche di MIB in patologia mammaria richiede un processo continuo di controllo della qualità diagnostica che si ottiene con un approccio multidisciplinare e la condivisione dell’orientamento e delle criticità diagnostiche.

In questa visione si è reso necessario definire protocolli operativi per il trattamento dei campioni biotici e operatori con l’adozione di definite check-list per i report clinico-patologici che garantiscano un numero adeguato e sufficiente di elementi diagnostici (minimal data set), la conoscenza dell’inquadramento strumentale radiologico e l’utilizzo di un sistema diagnostico con categorie definite secondo le indicazioni europee. Auspicabile la correlazione fra i dati strumentali radiologici, patologici e, nel caso di intervento, operatori.

In generale l’approccio multidisciplinare dovrebbe costituire la regola in caso di lesioni screen detected al fine di incrementare la sensibilità diagnostica, riducendo di pari passo inadeguati e falsi negativi. La conoscenza della categoria diagnostica radiologica ed ecotomografica infatti è in grado, correlando il dato morfologico atteso con il quadro istologico del campione microistologico in esame, di verificarne l’adeguatezza e la rappresentatività.

Ogni campione ottenuto con metodiche cito-istologiche dovrebbe essere corredato dai dati clinico-strumentali, anamnesi personale, dati radiologici ed ecotomografici compreso il tipo della lesione (massa, addensamento parenchimale, distorsione parenchimale, microcalcificazioni), topografia della biopsia (lateralità e quadrante mammario), tecnica utilizzata, numero di campioni ottenuti, presenza di microcalcificazioni in base alla radiografia dei frustoli da MIB (vedi allegati 1 e 2) e la percentuale di massa (solitamente distorsione) o calcificazioni residue nel caso di approccio sotto guida stereotassica.

3. SCELTA DELLA TECNICA DI CAMPIONAMENTO

Nella valutazione diagnostica preoperatoria di una lesione mammaria clinicamente evidente o screen detected assume fondamentale importanza la scelta della tecnica di campionamento. In generale la metodica di prima istanza è rappresentata dalla biopsia percutanea preoperatoria

(NCB /VAB/ VAB3D), che consente di attuare una valutazione istopatologica e di approntare tutti gli approfondimenti diagnostici immunoistochimici a valore prognostico / predittivo.

In caso di ripetizione del prelievo risulta opportuno effettuare il campionamento mediante VAB, se precedentemente si era eseguito una NCB, al fine di ottenere un campione più rappresentativo da esaminare, ottenendo quindi una maggiore accuratezza della diagnosi patologica. Con l'introduzione della tomosintesi si è sviluppata la possibilità di eseguire prelievi biotici sotto guida 3D, metodica che consente di avere automaticamente la profondità della lesione ed effettuare prelievi più accurati e veloci. Altre metodiche, per esempio il *BLES (Breast Lesion Excision System)* di efficacia tuttora in via di definizione, potrebbero consentire, attraverso l'asportazione della lesione nella sua totalità, una più accurata analisi del campione e definizione diagnostica preoperatoria delle lesioni B3, ad incerto potenziale di malignità.

Nei casi in cui non ci sia una correlazione tra l'imaging e la categoria diagnostica istopatologica della MIB è auspicabile la ripetizione della MIB con sistemi VAB ed aghi 8-7 gauge.

La discussione multidisciplinare e l'eventuale ricorso a metodiche di imaging quali ad es. la Risonanza Magnetica con mdc, dato l'elevato VPN di tale indagine, consentiranno di formulare il giudizio definitivo per l'invio del caso a follow-up o all'opportuno trattamento. (1).

Saranno inviati a biopsia chirurgica escissionale i casi in cui per motivi tecnici o per scelta della paziente, non verrà eseguita la procedura di prelievo indicata.

In generale, il ricorso alla citologia agoaspirativa mediante ago sottile (FNA) va riservato principalmente alle lesioni mammarie formanti massa, che siano clinicamente o ecograficamente evidenti, o in prima istanza alla valutazione di linfadenopatie ascellari correlate. Il prelievo può presentare incertezze interpretative nei confronti delle neoplasie lobulari e delle lesioni proliferative mammarie con atipia. In questi casi è utile rivalutare il caso in sede multidisciplinare e procedere di comune accordo alla rivalutazione istologica.(FIG.2)

In generale l'accuratezza del prelievo con ago sottile (FNA) dipende dalla adeguatezza e rappresentatività della lesione indagata, da un adeguato allestimento (striscio, fissazione e colorazione) e da una corretta interpretazione diagnostica. In caso di preparati a bassa cellularità per sclerosi (fibroadenoma con sclerosi o adenosi sclerosante) o di neoplasie a cellule disperse (carcinoma lobulare), la FNA può portare ad un tasso di inadeguati del 10-15% (6, 7, 8, 9, 10, 11). La metodica talora tende a fornire preparati in cui le cellule presenti sono isolate dal contesto complessivo del tessuto. In particolare nelle lesioni con maggior diametro, in particolare se presumibilmente benigne, il prelievo con ago sottile potrebbe non consentire un adeguato campionamento e raccolta di materiale cellulare. Pertanto tale metodica presenta maggiori problemi rispetto alla microistologia, in relazione al quesito radiologico, in particolare per la diagnosi differenziale tra lesioni benigne proliferative e carcinomi ben differenziati (11, 12, 13, 14). Per tali motivi è richiesta un'adeguata preparazione professionale, la partecipazione conseguente a periodici controlli di qualità e la valutazione ed il raggiungimento degli standard richiesti dalle linee guida Europee (2006)(vedi paragrafo 4.6).

L'incertezza diagnostica che può così determinarsi, impone la rivalutazione del caso, con conseguente necessità della ripetizione del prelievo mediante MIB.

La **Biopsia percutanea preoperatoria** rappresenta una metodica diagnostica a buona tollerabilità, elevata sensibilità e specificità. Permette un'adeguata programmazione terapeutica consentendo nella maggioranza dei casi la diagnosi della natura della lesione. In questi casi evita di inviare al chirurgo lesioni mammarie benigne anche complesse per la possibilità di effettuare panel diagnostici immunoistochimici e molecolari. In caso di malignità consente in prima istanza di definire se la neoplasia è in situ o invasiva, oltre a caratterizzare al meglio la neoplasia in termini di istotipo, grading e fattori prognostico/predittivi anche biologici utili in caso di terapia

neoadiuvante (status dei recettori ormonali e di HER2, indici di proliferazione cellulare), di evitare il ricorso a esami intraoperatori e intraprendere una corretta programmazione terapeutica.

In generale il ricorso alla Needle Core Biopsy (NCB) si riserva a lesioni formanti massa, aree di opacità e addensamenti parenchimali o grossi cluster di microcalcificazioni. (FIG.3)

Cluster di microcalcificazioni dubbie o sospette (R3-R5), o aree di distorsione parenchimale vengono generalmente avviate all'agobiopsia con aspirazione automatica (VAB/VAB 3D) che consente l'asportazione sotto guida stereotassica di un'ampia area tessutale sede della lesione (15, 16) (FIG 4).

La **Needle Core Biopsy (NCB)** viene eseguita con dispositivi automatici mediante aghi di 12-18 gauge di diametro. Il più comunemente usato, anche per la buona quantità di tessuto che si ottiene, è il 14 G. L'esame di almeno cinque frustoli per lesioni formanti massa e dieci frustoli per microcalcificazioni sono il numero che presenta la più alta concordanza con la biopsia a cielo aperto (16a, 17). Inoltre, per i casi in cui sia necessario una terapia neoadiuvante, è opportuno che il campionamento sia costituito da almeno 4-6 frustoli prelevati da aree diverse della neoplasia (75), in particolare per neoplasie T2-T3 o nei casi di neoplasie multiple.

Le metodiche VAB di prima linea (11-9 gauge) e VAB di seconda linea (8-7 G) possono essere impiegate anche per la valutazione di aree mammarie con aspetti di distorsione parenchimale. La tecnica del prelievo prevede l'utilizzo di una guida bioptica (probe), posizionata e centrata con controllo mammografico stereotassico sull'area lesionale. La guida bioptica incorpora un canale che è in grado, effettuando una rotazione di 360° all'interno della lesione in pressione negativa, di eseguire un campionamento multiplo (da 6 a 24) su aree contigue asportando mediamente un cilindro di parenchima mammario in cui è compresa, seppur frazionata, la lesione. Generalmente vengono effettuati 12 prelievi, condotti su preordinate direttrici topografiche, idealmente riconducibili al quadrante di un orologio: sei prelievi in corrispondenza delle ore pari e sei prelievi in corrispondenza delle ore dispari. In presenza di microcalcificazioni, i frustoli vengono radiografati ed immediatamente posti in formalina tamponata al 10%. La metodica consente inoltre il posizionamento di una clip radio-opaca amagnetica come repere chirurgico per eventuali successivi interventi. La VAB presenta una notevole accuratezza diagnostica, in particolare nei carcinomi duttali in situ, aumentando la sensibilità nelle forme microinvasive associate al carcinoma duttale in situ DCIS (21). La diagnosi di DCIS su agobiopsie stereotassiche eseguite su cluster di microcalcificazioni sottende nel 20% dei casi (18, 21) un carcinoma invasivo nel successivo campione chirurgico.

La recente introduzione di una VAB di seconda linea (con ago 8-7 gauge) di tipo "escissionale" dopo una prima diagnosi di B1/B3/B4 ottenuto mediante ago di 14 o 11 gauge consentono di giungere ad una definizione diagnostica preoperatoria di B2 o B5 in una buona percentuale di casi, migliorando il valore predittivo negativo o positivo del percorso diagnostico preoperatorio (67). La VAB diagnostica (11 gauge) può quindi essere considerata la metodica di prima scelta in focolai di microcalcificazioni e distorsioni architetturali. La VAB "escissionale" troverebbe indicazione dopo una diagnosi di B1/B3/B4 su prelievo con ago 14 G o 11 G (67, 69).

L'interpretazione del materiale agobiottico richiede una consolidata esperienza e conoscenza della complessità delle lesioni mammarie. Inoltre, la diagnosi su agobiopsia, analogamente a quanto richiesto per la FNA, dovrebbe essere parte integrante dell'approccio multidisciplinare clinico-radiologico come da schema allegato.

Il risultato B1 o B2, in caso di sospetto clinico e/o radiologico, impone la necessità di ripetere il prelievo con VAB o VAB3D (sia che sia inadeguato o sia che risulti da manovra di prelievo errata).

Se ci si trova al cospetto di microcalcificazioni ad alto sospetto radiologico (R4,R5), in caso di esito B1 , B2 , B3 o B4 , il prelievo dovrà essere ripetuto mediante VAB di 2° linea , con aghi 8-7 G. Inoltre è sempre raccomandata, secondo linee guida, la diagnosi preoperatoria di C5/B5, per ottenere una corretta pianificazione del trattamento. Solo in caso di esito B2 si potrà decidere nell'ambito della valutazione multidisciplinare, per l'invio del caso a follow- up.

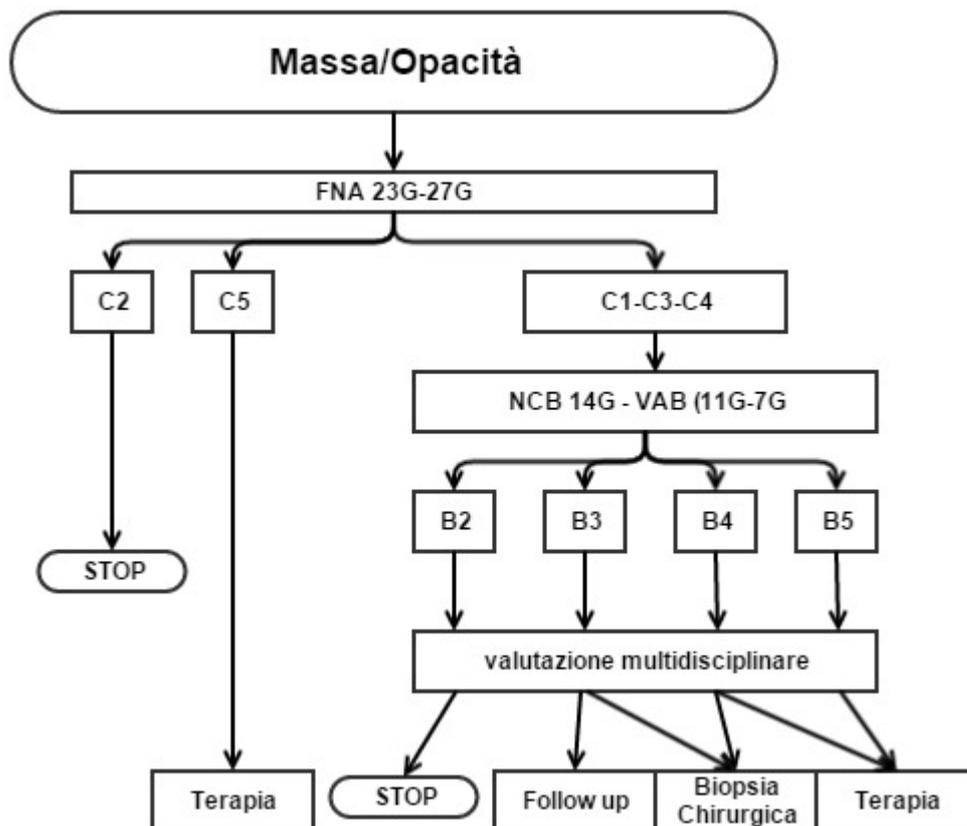


Figura 2: Flow chart percorso diagnostico preoperatorio per lesioni formanti massa/opacità

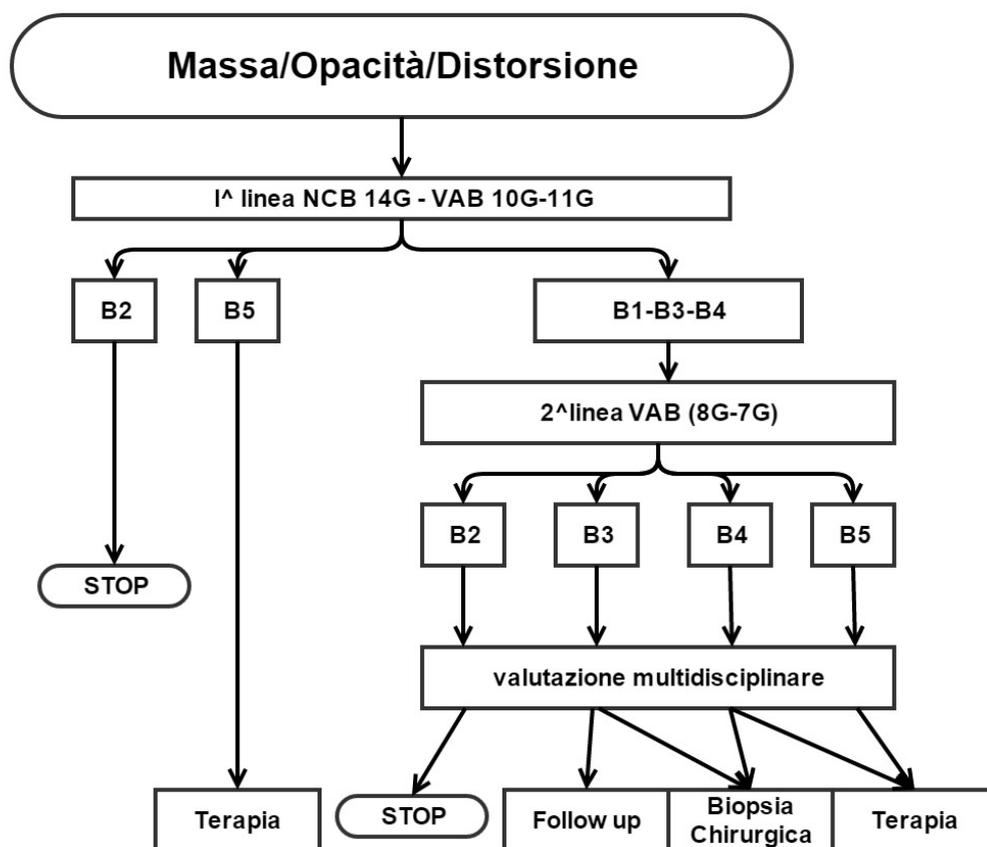


Figura 3: Flow chart percorso diagnostico preoperatorio per lesioni formanti massa/opacità/distorsione

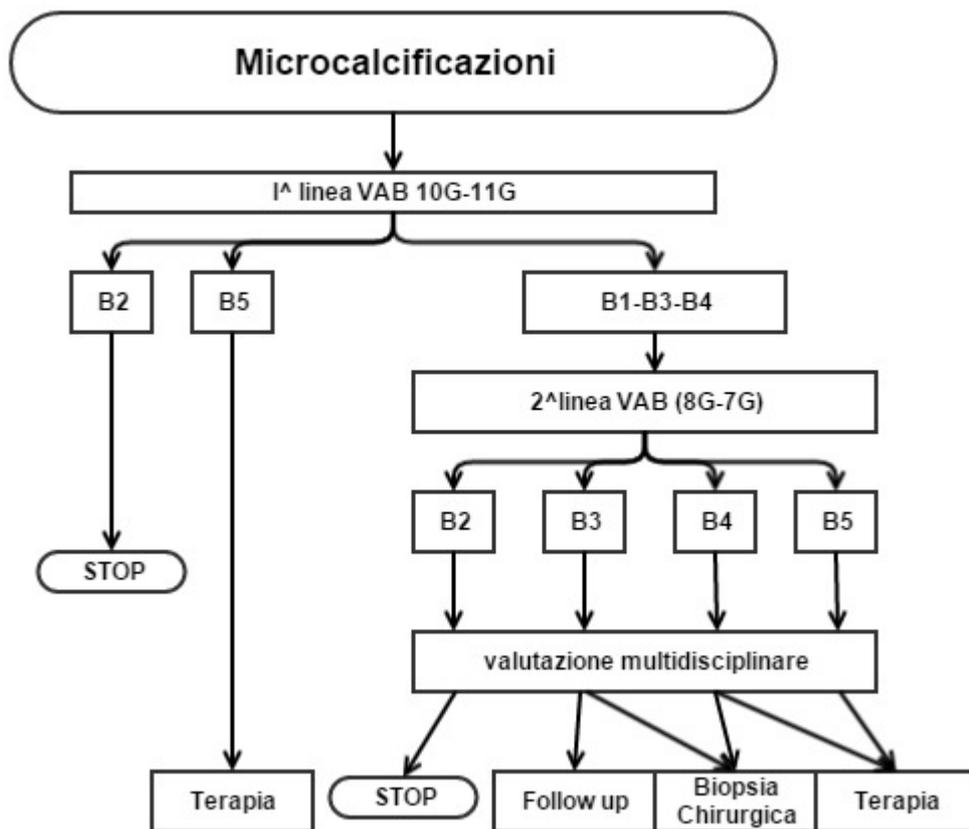


Figura 4 Flow-chart percorso preoperatorio per micro calcificazioni

4. DIAGNOSTICA ISTOLOGICA: REFERTAZIONE DELLE AGOBIOPSIE (NCB /VAB/VAB3D)

Una corretta interpretazione del materiale ottenuto mediante agobiopsia richiede la conoscenza dei dettagli clinici e strumentali (mammografia/ecografia) attraverso un opportuno schema di richiesta (allegati 1 e 2) in cui siano indicati:

- L'unità operativa da cui proviene il materiale
- La lateralità, indicata per esteso evitando contrazioni o abbreviazioni
- Il quadrante
- La categoria di classificazione radiologica sec. BIRADS (R/U)
- L'aspetto radiologico
- La tecnica di localizzazione
- Il numero dei frustoli
- La presenza di calcificazioni

Le biopsie eseguite per microcalcificazioni devono essere necessariamente radiografate affinché si abbia la conferma radiologica della adeguatezza del prelievo. La radiografia deve accompagnare i campioni biotici. Le modalità di fissazione del tessuto devono basarsi su procedure standard evitando fissativi in grado di dissolvere le calcificazioni.

Per garantire una corretta valutazione dei parametri immunofenotipici e molecolari, necessari per la corretta definizione dei protocolli terapeutici, è indispensabile che le biopsie vengano poste in fissativo immediatamente dopo la radiografia dei frustoli. Si raccomanda di mettere al massimo 4 frustoli da NCB per cassetta e 2 frustoli da VAB per cassetta e poste in formalina neutra tamponata (pH intorno a 7) al 10% e consegnate al Laboratorio di Anatomia Patologica nel più breve tempo.

Per ogni blocchetto così ottenuto, nel caso di microcalcificazioni, viene allestito un preparato istologico (vetrino) con tre sezioni in E.E. (ematossilina-eosina) a tre diversi livelli separati da 40 micron. Se nel preparato istologico non si evidenziano le microcalcificazioni, il blocchetto viene seriato. È opportuno ricordare come le microcalcificazioni di ossalato di calcio non sono generalmente visibili con la colorazione ematossilina eosina; si consiglia in questi casi la visione senza condensatore e a diaframma chiuso o in luce polarizzata, prima della seriatura del blocchetto.

Nell'organizzazione dei percorsi diagnostici è opportuno che i diversi operatori coinvolti nella gestione dei campioni tissutali concordino gli accorgimenti organizzativi atti a garantirne una fissazione immediata, adeguata e completa riducendo i tempi di ischemia fredda del campione ed evitando nel contempo una overfissazione del campione. Si raccomanda infine, se necessario, di predisporre dei cicli opportuni di processazione e inclusione che tengano conto della peculiarità del campione biotico e delle tematiche associate all'espressione antigenica (fasi di fissazione alcoolica vs espressione HER2).

4.1 Categorie Diagnostiche

L'analisi dei frammenti agobiopici può comportare alcune difficoltà interpretative legate in parte alle caratteristiche della lesione mammaria, in parte alla metodica di campionamento e all'allestimento dei frustoli microistologici.

Il campionamento con prelievi multipli tende a frammentare la lesione e a creare una sorta di discontinuità morfologica sulle diverse parti tissutali. Tale problema si accentua in caso di lesioni complesse e composte da più componenti proliferative. In entrambi i casi è di aiuto il supporto

radiologico che fornisce un'immagine lesionale a cui far riferimento e la possibilità di approfondimenti morfofunzionali con le indagini immunoistochimiche.

Il campionamento inoltre, soprattutto in caso di NCB, può riguardare una parte dell'intera lesione e quindi sottostimarne la reale natura ed estensione. È di comune osservazione il riscontro di un carcinoma infiltrante associato a focolai di DCIS con micro calcificazioni nel 20% dei casi.

In quest'ottica è di aiuto la correlazione radiologico-patologica. Nei casi di lesione formanti massa, distorsioni o asimmetrie parenchimali il dato atteso in base al sospetto radiologico valutato con la classificazione BIRADS può aiutare nell'interpretazione del dato istologico. Della stessa importanza appare l'inquadramento radiologico delle calcificazioni rispetto al quadro morfologico e all'associazione con quadri ben definiti di patologia mammaria.

Il riscontro nel materiale da MIB di **microcalcificazioni tipicamente benigne** dal punto di vista radiologico, rappresenta un evento eccezionale in quanto le alterazioni benigne associate a tali alterazioni non costituiscono generalmente oggetto di indagine senologica. Il più delle volte si riscontrano in vecchi fibroadenomi a forma di popcorn, con il caratteristico aspetto a guscio d'uovo nelle aree pseudocistiche legate a fenomeni di liponecrosi, di forma bastoncellare nelle ectasie duttali o più frequentemente di aspetto puntiforme a sede lobulare.

Le **microcalcificazioni tipicamente maligne** sono generalmente più piccole di 0.5 mm e vengono descritte in tre tipologie:

1. Lineari, tipicamente associate a necrosi di tipo comedonico nel DCIS di alto grado
2. Pleiomorfe, variabili in forma e dimensione e associate a necrosi di tipo comedonico nel DCIS di alto grado o intermedio; meno frequentemente nei fibroadenomi e nelle aree di liponecrosi
3. Granulari, seppur meno specifiche delle precedenti, sono associate a necrosi di tipo comedonico nel DCIS di alto grado o intermedio e, per quanto riguarda le alterazioni non neoplastiche, alle ectasie duttulari nella mastopatia fibrocistica e a certe lesioni a cellule colonnari

Le **microcalcificazioni amorphe o di tipo intermedio** sono generalmente di forma variabile dal rotondo al flocculare sono le meno specifiche. Tendono ad associarsi a forme di DCIS di grado intermedio/basso di malignità o a lesioni adenosiche (adenosi sclerosante), a cellule colonnari (con o senza atipia) e meno frequentemente alle forme di iperplasia duttale.

Le microcalcificazioni descritte spesso sono presenti in cluster o si intendono come apposizioni calcifiche parenchimali che sottendono lesioni con caratteri morfologici non sempre univoci. Un ulteriore elemento di giudizio risulta costituito dalla sede delle calcificazioni rispetto all'albero dotto-duttulo-lobulare:

1. **Microcalcificazioni lobulari** di frequente riscontro nelle lesioni mammarie di natura benigna di tipo adenosico (microcistica, blunt duct, sclerosante), nel fibroadenoma e nei processi di involuzione lobulare. In tutti questi casi le microcalcificazioni sono rappresentate da particelle lamellate di fosfato di calcio su base secretoria la cui forma dipende dalla lesione lobulare interessata. Piccole e puntiformi, regolari nell'involuzione lobulare; a virgola o lineari nell'adenosi sclerosante. Una seconda tipologia di calcificazione lobulare è definita impropriamente di tipo ossificante perché richiama morfologicamente la matrice di un nodulo ossificante. Di forma irregolare, basofila, spesso lamellare e circondata da una matrice eosinofila. Si associano a lesioni colonnari di varia natura fino al

carcinoma clinging. Spesso in seguito a fenomeni di atrofia vengono estruse nel circostante stroma e divengono interstiziali.

2. **Microcalcificazioni duttali** tendono a formarsi nelle diramazioni dell'albero duttale mammario con un pattern irregolare, lineare tubuliforme o granulare e ad associarsi a forme di DCIS. Una ulteriore tipologia di calcificazioni si colloca centralmente nei grossi dotti sede di ectasia duttale e spesso di mastite periduttale. Le lesioni papillari infine si associano spesso a microcalcificazioni duttali sia nei papillomi, sia nelle forme di carcinoma papillare.
3. **Microcalcificazioni duttulo-lobulari**
4. **Microcalcificazioni interstiziali.** Escluse le forme cutanee, da corpo estraneo, vascolari non oggetto di MIB le forme interstiziali sono correlate a fenomeni di tipo liponecrotico/lipogranulomatoso o a lesioni mucocele-like/carcinoma mucinoso.

L'agobiopsia, soprattutto in caso di VAB, induce delle alterazioni parenchimali in grado di creare problemi interpretativi nell'esame istologico del pezzo operatorio conseguente alla diagnosi microistologica. L'asportazione dell'intera area lesionale in corso di MIB, la comparsa di sclerosi cicatriziale o di un'ampia area emorragico-lipogranulomatosa conseguente alla agobiopsia, l'infarto della lesione e la possibile disseminazione di elementi epiteliali lungo il tragitto della sonda bioptica sono fra gli eventi più comunemente descritti. Inoltre la stima delle dimensioni di un tumore, soprattutto nei casi sottoposti a VAB, può sottostimarne il reale valore se valutato solo sulla neoplasia residua dopo la procedura agobiopica. In questi casi è consigliata una valutazione comparativa fra le dimensioni tumorali nell'imaging diagnostico, nel campione operatorio all'esame macroscopico nella sezione istologica (64).

L'esame istologico dei campioni ottenuti con metodiche di MIB deve portare ad una accurata diagnosi in cui accanto alla descrizione morfologica, eventualmente corredata da dati ancillari di immunoistochimica, sia presente una adeguata conclusione diagnostica con il riferimento al sistema di refertazione proposto dalle Linee Guida Europee (59, 60) e dall'AFIP (65).

Le categorie diagnostiche sono puramente morfologiche. La correlazione con il dato radiologico viene demandata ad una valutazione multidisciplinare tra radiologo e patologo.

B1 Tessuto normale / Inadeguato

Rientrano in questa categoria frustoli di tessuto mammario normale costituito da stromi fibroadiposi, lobuli e dotti senza lesioni istologicamente apprezzabili, frustoli costituiti da tessuto mammario in cui, nonostante la seriazione del materiale, non sono presenti le microcalcificazioni che hanno costituito l'indicazione alla biopsia oppure materiale fibrino-ematico.

In ogni caso è particolarmente importante e decisiva la valutazione multidisciplinare per stabilire se il quadro istologico osservato sia realmente rappresentativo della lesione vista radiologicamente o se il prelievo sia da ritenersi non rappresentativo e quindi inadeguato.

Campionare ad esempio un amartoma od una distorsione possono dare istologicamente un tessuto mammario organoide che può essere ritenuto rappresentativo della lesione .

B2 Lesione benigna

Questa categoria diagnostica comprende tutte le lesioni benigne della mammella, dal fibroadenoma all'adenosi sclerosante sino all'iperplasia epiteliale di tipo usuale, alle alterazioni fibrocistiche e alla steatonecrosi.

Anche in questo caso la valutazione multidisciplinare risulta fondamentale per stabilire la corrispondenza dell'aspetto istologico al quadro clinico-mammografico ed/o ecografico.

B3 Lesioni ad incerto potenziale di malignità

Rientrano in questa categoria una serie di lesioni mammarie che pur avendo il connotato morfologico della benignità, per la parzialità e la frammentazione dei campioni, la potenziale eterogeneità delle lesioni mammarie richiedono un approccio chirurgico per lo più conservativo che unisca alla valenza terapeutica quella diagnostica. Nella categoria B3 sono comprese le lesioni papillari, la radial scar, il tumore fillode, le lesioni mucocele-like e una serie di lesioni con incrementato rischio di progressione neoplastica (proliferazione epiteliale atipica di tipo duttale, l'atipia epiteliale piatta/FEA e la neoplasia lobulare intraepiteliale/LIN1-2). Globalmente le lesioni mammarie classificate come B3 presentano un valore predittivo positivo nei confronti del carcinoma mammario intorno al 25%.

1. **Lesioni papillari** costituiscono un gruppo eterogeneo di lesioni ad architettura papillare che nella maggioranza dei casi rientrano nella categoria B3 ad incerto potenziale di malignità. In rare occasioni se la lesione è di piccole dimensioni e si ritiene che sia stata ampiamente campionata se non addirittura completamente escissa una classificazione come lesione benigna categoria B2 può essere considerata. Viceversa, soprattutto in caso di un campionamento esiguo e in presenza di un'atipia fortemente sospetta per malignità l'attribuzione alla categoria B4 appare più opportuna. Lesioni papillari senza atipie citoarchitetture (dopo conferma con opportuni marcatori immunoistochimici) possono, visto il basso rischio di lesione maligna all'escissione, essere candidate al VANCB come indicazione terapeutica e successivo follow-up (66).
2. **Lesione focale scleroelastica/radial scar** caratterizzata dal dato radiologico della distorsione parenchimale che si traduce nella maggioranza dei casi in cicatrici scleroelastiche in cui la frammentazione dei campioni non consente una valutazione unitaria della struttura lesionale e della completezza della sua escissione. Si evidenzia il ruolo delle nuove metodiche di imaging (ad es. tomosintesi) che riuscendo ad identificare distorsioni anche di piccole dimensioni ne consentono, mediante i sistemi VAB (2D/3D) o BLES, la completa asportazione. In questi casi, se la diagnosi è di benignità, dopo valutazione multidisciplinare, è possibile l'invio della paziente a follow-up.
3. **Neoplasia lobulare intraepiteliale (LIN)**. La neoplasia lobulare intraepiteliale rappresenta un gruppo eterogeneo di lesioni lobulari che raggruppa le forme di iperplasia lobulare atipica (ALH) e le forme di carcinoma lobulare in situ (LCIS tipo A, tipo B). Costituisce spesso un reperto incidentale in corso di MIB condotto per alterazioni radiologiche varie. Quando la morfologia di una LIN si pone in diagnosi differenziale con forme solide di DCIS magari con aspetti di cancerizzazione lobulare appare utile il ricorso all'immunoistochimica con lo studio dell'espressione della E-caderina (32). Il carcinoma lobulare in situ pleomorfo, spesso associato ad aspetti di necrosi comedonica e a microcalcificazioni che simulano il quadro radiologico del DCIS va classificato come B5.
4. **Flat epithelial atypia/atipia epiteliale piatta e proliferazione epiteliale atipica di tipo duttale**. In questo gruppo vanno incluse le forme di lesioni a cellule colonnari con atipia o FEA (Flat Epithelial Atypia; atipia epiteliale piatta) e le proliferazioni epiteliali atipiche di tipo duttale (iperplasia duttale atipica). Questo secondo termine va preferito rispetto a quello d'iperplasia duttale atipica che per la sua definizione diagnostica richiede criteri morfologici e dimensionali valutabili sul pezzo operatorio definitivo. Il ricorso all'immunoistochimica con utilizzo di

marcatori quali la citocheratina 5, 14 e recettori per estrogeno può aiutare nella diagnosi differenziale con l'iperplasia duttale di tipo usuale – UDH).

5. **Tumore Filloide.** Lesioni fibroepiteliali caratterizzate da uno stroma riccamente cellulato con aspetti di “overgrowth” rispetto alla componente epiteliale (presenza all'osservazione microscopica a 10x di uno o più campi privi di componente epiteliale) talora con un incremento dell'attività mitotica. Diagnosi differenziale con varianti di fibroadenoma. Un tentativo di migliorare l'affidabilità diagnostica nell'ambito delle lesioni fibroepiteliali ipercellulari, etichettate generalmente come B3, con l'obiettivo di ridurre un overtreatment chirurgico qualora si tratti di fibroadenomi, è quello di applicare alcuni criteri diagnostici nella valutazione delle core-biopsy di tali lesioni.

Secondo i dati di recenti lavori, la presenza ed il numero di alcuni parametri morfologici, indirizza verso un tumore filloide, per il quale è corretta la categoria B3. Viceversa l'assenza di alcune caratteristiche patognomoniche può orientare verso la diagnosi di FAD, categoria B2.

I parametri che sono stati considerati ed applicati su diverse casistiche anche retrospettive con una buona riproducibilità sono:

- la frammentazione stromale
- la predominanza stromale
- l'ipercellularità stromale
- la maggior condensazione cellulare subepiteliale
- pleomorfismo cellule stromali
- il numero di mitosi delle cellule stromali (> 3/10 HF)
- la presenza di tessuto adiposo frammisto allo stroma
- l'eterogeneità stromale.

La presenza di 3 o più di questi parametri orienta verso un filloide, con la maggior predittività data dall'associazione dei seguenti parametri: eterogeneità stromale, pleomorfismo stromale e condensazione sub epiteliale. La presenza del singolo parametro >3 mitosi/10 hpf è altamente predittiva di tumore filloide (70, 71, 72, 73).

6. Lesioni mucocele-like

Descritte per la prima volta nel 1986 da Rosen (74) sono costituite da cisti contenenti mucina che tendono alla rottura e stravasare la mucina nello stroma adiacenti. Il termine è puramente descrittivo e fondamentale è la ricerca di atipie o menie dell'epitelio di rivestimento. Talvolta tali lesioni si presentano come nodulo palpabile ben circoscritto o con cluster di micro calcificazioni. È opportuno classificare tali lesioni come B3 perché possono essere associate a ADH, DCIS e a forme di carcinoma invasivo.

Management dei B3

Per un corretto management, i casi classificati come B3 dovrebbero essere oggetto di valutazione multidisciplinare con una stretta correlazione fra dato patologico e radiologico. La valutazione multidisciplinare dovrà anche considerare eventuali fattori di rischio individuale (ad es, pregresso intervento per carcinoma o rischio ereditario, etc). Il pattern radiologico più frequente è rappresentato dalle microcalcificazioni (80%), in una minoranza di casi si possono evidenziare opacità e/o distorsioni.

In caso di atipia epiteliale piatta/FEA o di neoplasia lobulare intraepiteliale (iperplasia lobulare atipica/LIN1 o carcinoma lobulare in situ di tipo classico/LIN2), solo se associate ad una lesione benigna che correla con il target della biopsia (ad esempio fibroadenoma) è possibile, dopo discussione multidisciplinare, evitare l'intervento chirurgico, ed instaurare un opportuno follow-up (61, 62,63).

Analogamente, come proposto dall'update alle linee guida europee (2013) e dalle linee guida NCCN (70), anche le lesioni papillari senza atipie citoarchitetture in cui la lesione sia stata totalmente escissa e le "radial scar" quale aspetto microscopico incidentale aggiuntivo ad una lesione benigna che rappresenti il target radiologico, ove non vi siano residui aspetti radiologici di distorsione architetturale, possono andare a follow-up radiologico, dopo discussione multidisciplinare.

Invece nei casi B3 con proliferazione epiteliale atipica di tipo duttale o nei casi di microcalcificazioni a elevato rischio radiologico indipendentemente dal tipo di B3 è sempre indicata l'escissione chirurgica (66, 68).

Complessivamente, in un quarto circa dei casi di B3 all'escissione chirurgica si riscontrano lesioni maligne (Valore Predittivo Positivo del 25%).

L'implementazione delle biopsie vacuum assisted (VAB) aumenta la possibilità che il target radiologico sia completamente escisso, in particolare con la VAB-3D.

A tal riguardo, si ricorda la necessità di introdurre una clip amagnetica al termine della procedura bioptica, nei casi in cui il target risulti completamente escisso o di difficile visualizzazione. È inoltre opportuno in fase preoperatoria, che 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.

La completa escissione della lesione mediante VAB-3D richiederà meno biopsie chirurgiche per lesioni B3 e, conseguentemente, il valore predittivo positivo per malignità su escissioni chirurgiche tenderà ad aumentare (67): in particolare, dopo diagnosi di B3 su materiale ottenuto mediante ago 14 G o 11 G, l'introduzione di una VAB di seconda linea (con ago 8-7 gauge) di tipo "escissionale" consente di giungere ad una definizione diagnostica di B2 o B5 in una buona percentuale di casi, riducendo quindi il numero di B3 da portare ad intervento chirurgico (67,69).

Potrà essere utile anche l'integrazione diagnostica mediante esame di Risonanza Magnetica della mammella con mdc, in particolare in caso di negatività dell'esame, per l'elevato Valore Predittivo Negativo di tale presidio diagnostico.

Comunicazione della diagnosi

Il risultato diagnostico B3, potendo fornire solo un dato preliminare rispetto ad ulteriori indagini o in previsione di una biopsia chirurgica, richiede una idonea formulazione dal punto di vista comunicativo. Si rende infatti necessaria una adeguata espressione del grado di sospetto, dato il giudizio attribuito alla lesione su base radio-morfologica ed in considerazione della storia familiare.

B4 - Lesione sospetta per malignità

La categoria comprende casi in cui, seppure sia presente un forte sospetto di malignità (Valore Predittivo Positivo superiore all'80%), la diagnosi di neoplasia non può essere fatta o per l'esiguità del campione bioptico o per la presenza di alterazioni o artefatti che ne limitino e impediscano l'interpretazione morfologica (distorsione meccanica, crush, elevata componente emorragica).

Le lesioni diagnosticate nelle categorie B3 e B4 non devono essere avviate alla soluzione chirurgica con valenza terapeutica se non, nel caso delle lesioni B3 dopo una valutazione multidisciplinare e

nel caso delle lesioni B4 dopo una rivalutazione istologica dell'area lesionale con biopsia escissionale.

B5 - Lesione neoplastica maligna

Rientrano in questa categoria le diverse forme di carcinoma duttale in situ, di carcinoma invasivo e il carcinoma lobulare in situ pleomorfo (LIN 3). Altre neoplasie di meno frequente riscontro (linfomi, sarcomi, etc) possono rientrare nella categoria.

È consigliabile classificare il carcinoma duttale in situ in tre gradi di differenziazione, specificando nella diagnosi il numero di frustoli o la percentuale in cui la lesione neoplastica è presente. In circa il 20% dei casi classificati come carcinomi intraduttali nei campioni da MIB si riscontra all'esame del campione operatorio una componente infiltrante contigua a quella in situ (21).

Nel caso di neoplasie infiltranti è consigliato indicare l'istotipo prevalente.

Il riscontro di focolai di microinfiltrazione stromale, eventualmente corredata dai dati dello studio immunoistochimico, è opportuno da riportare in diagnosi.

Il materiale biptico da MIB risulta infine idoneo allo studio immunoistochimico dell'espressione recettoriale, della cinetica proliferativa e dello status di HER2 tenendo conto di una possibile sottostima dei dati ottenuti.

4.2 PROBLEMI E LIMITI DIAGNOSTICI

Pur con meno frequenza rispetto alla citologia agoaspirativa, alcune lesioni mammarie possono presentare anche all'esame istologico dei campioni da MIB alcune difficoltà interpretative.

Alterazioni minori

Minime distorsioni architetturali viste mammograficamente possono derivare da fenomeni di fibrosi stromale o di involuzione asimmetrica del tessuto ghiandolare mammario e possono rientrare nella categoria B1.

Amartoma e lipoma

Il riscontro di parenchima ghiandolare normale e di tessuto adiposo possono essere indice di errato campionamento (campione inadeguato) o di lesione amartomatosa o lipomatosa. In questi casi la diagnosi patologica deve essere supportata dal dato clinico radiologico.

Iperplasia pseudoangiomatosa stromale (PASH)

Lesione caratterizzata da spazi e fessure pseudovascolari positive all'immunoreazione per CD34; clinicamente può presentarsi come alterazione diffusa (reperto incidentale) o come nodulo indistinguibile radiologicamente da un fibroadenoma.

Iperplasia duttale usuale (UDH)

Nel materiale da MIB è di comune riscontro l'iperplasia duttale tipica o usuale (UDH) ed altre forme di iperplasia benigna come la forma ginecomastoide che può presentare un'architettura micropapillare che talora mima il DCIS. In questi casi utile il ricorso all'immunoreazione con citocheratina 5 o 14 (37). L'iperplasia duttale tipica o usuale costituisce generalmente un riscontro incidentale, non si associa quasi mai a microcalcificazioni.

Atipia epiteliale nell'unità terminale duttulo-lobulare (TDLU)

L'atipia lieve dell'epitelio dell'unità terminale duttulo-lobulare è uno dei problemi più comuni riscontrati nei campioni agobiottici. Bisogna porre molta attenzione nel non enfatizzare minimi gradi di atipia che possono rappresentare UDH o metaplasia apocrina da classificare nella

categoria B2. Gradi severi di atipia possono rappresentare la cancerizzazione del lobulo da parte di un DCIS di alto grado.

Alterazioni a cellule colonnari senza atipia epiteliale piana

Alterazioni a cellule colonnari rappresentano uno spettro di lesioni che hanno in comune la presenza di cellule epiteliali colonnari che bordano unità terminali duttulo-lobulari dilatate (38, 39). Tali alterazioni sono state chiamate “lobuli cistici atipici”, “metaplasia a cellule colonnari”, “iperplasia a cellule colonnari”, “alterazioni a cellule colonnari con prominenti snouts apicali e secrezioni (CAPSS)”. Nell’edizione del 2012 della classificazione del WHO esse sono state definite come “lesioni epiteliali piane **con atipia di basso grado**” (40)

Atipia apocrina e DCIS apocrino

L’atipia apocrina soprattutto se associata a lesione sclerosante può essere di difficile interpretazione su materiale agobiotico: nuclei larghi con nucleoli vistosi possono essere interpretati come DCIS soprattutto se associati anche a pleomorfismo. 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 essere di supporto nella diagnosi (41).

Proliferazioni apocrine con aspetti atipici in un dotto dovrebbero essere classificati come B3. La metaplasia apocrina papillare va invece considerata un B2.

Alterazioni tipo allattamento

Tali alterazioni possono essere presenti nell’intero arco della vita di una donna anche in donne non allattanti né in gravidanza e perfino in postmenopausa. Il riconoscimento del pattern lobulare, dei vacuoli citoplasmatici e l’architettura tipicamente hobnail aiutano nel corretto inquadramento nosografico.

Lesioni sclerosanti / carcinoma tubulare

È la lesione più insidiosa su materiale agobiotico. Vi è un rischio di fare diagnosi di carcinoma invasivo soprattutto se il frammento agobiotico cade al centro della lesione sclero-elastotica. L’immunoistochimica per marcatori di cellule mioepiteliali (p63, calponina, citocheratina 14) può essere di aiuto nel dirimere il dubbio. Bisogna tuttavia sottolineare come talora i tubuli all’interno del centro elastotico di una radial scar possono non esprimere mioepitelio perché in atrofia: quindi nei casi dubbi è consigliabile una classificazione B3.

Adenosi microghiandolare

Nell’adenosi microghiandolare, lo strato di cellule mioepiteliali è assente; i tubuli appaiono regolari, rotondi con lume aperto ma il citoplasma è chiaro ed esprimono S100, mentre sono negativi sia EMA sia i recettori ormonali (42).

Proliferazioni stromali e lesioni a cellule fusate

Talora uno stroma fibroblastico può essere presente in pazienti che abbiano subito una precedente FNA o agobiopsia ed appare difficilmente distinguibile da una fibromatosi o un miofibroblastoma. In questi casi è preferibile classificare come B3.

Tumori fibroepiteliali

Come già discusso la diagnosi differenziale tra un tumore filloide benigno o di basso grado ed un fibroadenoma può essere complessa: nei casi dubbi è corretta una diagnosi di B3.

Modificazioni da radiazioni

La radioterapia può indurre modificazioni di difficile interpretazione. Anche in questi casi si suggerisce una diagnosi di B3 (43, 44).

Carcinoma lobulare infiltrante

Piccoli foci di carcinoma lobulare invasivo possono essere confusi con un infiltrato linfocitario perilobulare (45) comune, spesso associato a sclerosi nella mastopatia diabetica. L'immunoistochimica con citocheratina aiuta a distinguere l'infiltrato linfocitario dalla componente carcinomatosa a cellule disperse del carcinoma lobulare. Nelle forme tubulo-lobulari (variante tubulare del carcinoma lobulare) può risultare utile l'associazione con un marcatore di mioepitelio.

4.3 LESIONI RARE

Linfoma

Il linfoma NH di basso grado può essere di difficile inquadramento su materiale agobiottico. In questi casi si suggerisce di classificare come B4 la lesione. I linfomi ad alto grado vanno classificati come B5.

Metastasi

Vanno classificate come B5.

Sarcomi

Sono lesioni rare. Particolare attenzione per lesioni mesenchimali di basso grado che possono essere difficilmente differenziate su agobiopsia. In tali casi si suggerisce di inquadrarle come B3 o B4.

4.4 FATTORI PROGNOSTICI

Il grading (35, 36) ed i marcatori immunoistochimici prognostici (ER, PgR, Ki-67, HER2) (46, 47) possono essere eseguiti su materiale agobiottico ma andrebbero limitati ai pazienti candidati a chemioterapia neoadiuvante. Infatti è preferibile eseguire tali determinazioni su materiale chirurgico.

4.5 Bibliografia

1. Wilson ARM, Asbury D, Cooke J, Michell M and Patnick J, Clinical Guidelines For Breast Cancer Screening Assessment Sheffield NHS Breast Screening Programme April 2001 ISBN 1 871997 39 9 (NHSBSP Publication No 49)
2. Cytology Sub-group of the National Coordinating Group for Breast Screening Pathology. Guidelines for Non-operative Diagnostic Procedures and Reporting in Breast Cancer Screening. Sheffield, NHS Cancer Screening Programmes 2001 (NHSBSP Publication No 50)
3. Britton P. Fine needle aspiration or core biopsy. *The Breast* 1999, 8: 1–4.
4. Britton PD, McCann J. Needle biopsy in the NHS Breast Screening Programme 1996/1997: How much and how accurate? *The Breast* 1999, 8: 5–11.
5. Berg WA, Hruban RH, Kumar D, Singh HR, Brem RF, Gatewood OM. Lessons from mammographic-histopathologic correlation of large-core needle breast biopsy. *Radiographics* 1996, 16: 1111–1130.
- 5a Sapino A, Cassoni P, Zanon E, Fraire F, Croce S, Coluccia C, Donadio M, Bussolati G. Ultrasonographically-guided fine-needle aspiration of axillary lymph nodes: role in breast cancer management. *Br J Cancer* 2003 Mar 10;88(5):702-6.
- 5b Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG, Muller SH, Kroger R, Peterse JL, Rutgers EJ, Valdes Olmos R, SchultzeKool LJ. Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer* 2003 May;39(8):1068-73.
6. Wells CA. Quality assurance in breast cancer screening cytology: A review of the literature and a report on the UK National Cytology Scheme. *European Journal of Cancer* 1995, 31A: 273–280.
7. Löfgren M, Andersson I, Lindholm K. Stereotactic fine needle aspiration for cytologic diagnosis of non-palpable breast lesions. *Am. J. Radiol* 1990; 154 1191-5.
8. Ciatto S, Rosseli del Turco M, Bravetti P. Stereotaxic cytology of non-palpable breast lesions. *Radiology* 1989; 173:57-9.
9. Dowlathshahi K, Gent HJ, Schmidt R, Jokich PM, Bibbo M, Sprenger E. Non-palpable breast tumours: diagnosis with stereotaxic localisation and fine needle aspiration. *Radiology* 1989;170:427-33.
10. Sarfati MR, Fox KA, Warneke JA, Fajardo LL, Hunter GC, Rappaport WD. Stereotactic fine-needle aspiration cytology of nonpalpable breast lesions: an analysis of 258 consecutive aspirates. *Am J Surg* 1994;168(6):529-31; discussion 531-2.
11. Lamb J, Anderson TJ. Influence of cancer histology on the success of fine needle aspiration of the breast. *Journal of Clinical Pathology* 1989, 42: 733–735.
12. Peterse JL, Koolman-Schellekens MA, van de Peppel-van de Ham T, van Heerde P. Atypia in fine-needle aspiration cytology of the breast: a histologic follow-up study of 301 cases. *Semin Diagn Pathol* 1989 May;6(2):126-34.
13. Gupta RK, Dowle CS. Fine needle aspiration cytology of tubular carcinoma of the breast. *ActaCytol* 1997 Jul-Aug;41(4):1139-43.
14. Gangopadhyay M, Nijhawan R, Joshi K, Gupta S. Cytology of "significant" breast ductal proliferations. *ActaCytol* 1997 Jul-Aug;41(4):1112-20.
15. Pijnappel RM, van den Donk M, Holland R, Mali WP, Peterse JL, Hendriks JH, Peeters PH. Diagnostic accuracy for different strategies of image-guided breast intervention in cases of nonpalpable breast lesions. *Br J Cancer* 2004 Feb 9;90(3):595-600.

16. S H Parker, F Burbank, R J Jackman, C J Aucreman, G Cardenosa, T M Cink, J L Coscia, Jr, G W Eklund, W P Evans, 3rd, and P R Garver. Percutaneous large-core breast biopsy: a multi-institutional study. *Radiology* 1994; 193(2):359-64.
- 16a Brenner RJ, Fajardo L, Fisher PR, Dershaw DD, Evans WP, Bassett L, Feig S, Mendelson E, Jackson. V, Margolin FR. Percutaneous core biopsy of the breast: Effect of operator experience and number of samples on diagnostic accuracy. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:341-346.
17. Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP, Abramson AF, Deutch BM, Hann LE. Stereotaxic 14-gauge breast biopsy: how many core biopsy specimens are needed? *Radiology* 1994;192(3):793-5.
18. Verkooijen HM. Diagnostic accuracy of stereotactic large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: results of a multicenter prospective study with 95% surgical confirmation. *Int J Cancer* 2002, 99: 853–859.
19. Lee CH, Egglin TK, Philpotts L, Mainiero MB, Tocino I. Cost-effectiveness of stereotactic core needle biopsy: analysis by means of mammographic findings. *Radiology* 1997; 202(3): 849-54.
20. Liberman L, Sama MP. Cost-effectiveness of stereotactic 11-gauge directional vacuum-assisted breast biopsy. *Am J Roentgenol* 2000; 175(1):53-8.
21. Lee CH, Carter D, Philpotts LE, Couce ME, Horvath LJ, Lange RC, Tocino I. Ductal carcinoma in situ diagnosed with stereotactic core needle biopsy: can invasion be predicted? *Radiology* 2000; 217(2): 466-70.
- 21a. American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BIRADS Atlas). Reston, Va: © American College of Radiology; 2003.
www.acr.org/cgi-bin/fr?mast:masthead-products,text:/departments/stand_accred/birads-a.html
22. Harvey SC, Denison CM, Lester SC, DiPiro PJ, Smith DN, Meyer JE. Fibrous nodules found at large-core needle biopsy of the breast: imaging features. *Radiology* 1999;211(2):535-40.
23. Israel PZ. The revolution in breast biopsy: where is the surgeon? *Am Surg* 1996;62(2): 93-5.
24. Youngson BJ, Liberman L, Rosen PP. Displacement of carcinomatous epithelium in surgical breast specimens following stereotaxic core biopsy. *Am J ClinPathol* 1995 May;103(5):598-602.
25. Preece PE, Hunter SM, Duguid HL, Wood RA. Cytodiagnosis and other methods of biopsy in the modern management of breast cancer. *SeminSurgOncol* 1989;5(2):69-81.
26. Youngson BJ, Cranor M, Rosen PP Epithelial displacement in surgical breast specimens following needling procedures. *Am J Surg Pathol* 1994 Sep;18(9):896-903.
27. Lee KC, Chan JK, Ho LC. Histologic changes in the breast after fine-needle aspiration. *Am J Surg Pathol* 1994 Oct;18(10):1039-47.
28. Carter BA, Jensen RA, Simpson JF, Page DL. Benign transport of breast epithelium into axillary lymph nodes after biopsy. *Anatomic Pathology* 2000;113;259-265.
29. Tavassoli FA, PestanerJP. Pseudoinvasion in intraductal carcinoma. *Mod Pathol.* 1995;8(4):380-3.
30. Pinto RG, Couto F, Mandreker S. Infarction after fine needle aspiration. A report of four cases. *ActaCytol* 1996 Jul-Aug;40(4):739-41.
- 30a. Jacobs TW, Byrne C, Colditz G, Connolly JL, Schnitt SJ. Radial scars in benign breast-biopsy specimens and the risk of breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 1999;340:430-
31. Crisi GM, Mandavilli S, Cronin E, Ricci A Jr. Invasive mammary carcinoma after immediate and short-term follow-up for lobular neoplasia on core biopsy. *Am J SurgPathol* 2003; 27(3):325-33.
32. Bratthauer GL, Moinfar F, Stamatakos MD, Mezzetti TP, Shekitka KM, Man YG, Tavassoli FA. Combined E-cadherin and high molecular weight cytokeratin immunoprofile differentiates lobular, ductal, and hybrid mammary intraepithelial neoplasias. *Hum Pathol* 2002; 33(6):620-7.

33. Zhao L, Freimanis R, Bergman S, Shen P, Perrier ND, Lesko N, Pulaski T, Pulaski S, Carr JJ, Levine EA. Biopsy needle technique and the accuracy of diagnosis of atypical ductal hyperplasia for mammographic abnormalities. *Am Surg* 2003 Sep;69(9):757-62; discussion 762.
34. Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP, Giess CS, Cohen MA, Abramson AF, Hann LE. Stereotaxic core biopsy of breast carcinoma: accuracy at predicting invasion. *Radiology* 1995, 194: 379–381.
35. O'Leary R, Hawkins K, Beazley JC, Lansdown MR, Hanby AM. Agreement between preoperative core needle biopsy and postoperative invasive breast cancer histopathology is not dependent on the amount of clinical material obtained. *J ClinPathol* 2004 Feb;57(2):193-5.
36. Harris GC, Denley HE, Pinder SE, Lee AH, Ellis IO, Elston CW, Evans A. Correlation of histologic prognostic factors in core biopsies and therapeutic excisions of invasive breast carcinoma. *Am J SurgPathol* 2003 Jan;27(1):11-5.
37. Boecker W, Moll R, Poremba C, Holland R, Van Diest PJ, Dervan P, Burger H, Wai D, Ina Diallo R, Brandt B, Herbst H, Schmidt A, Lerch MM, Buchwallow IB. Common adult stem cells in the human breast give rise to glandular and myoepithelial cell lineages: a new cell biological concept. *Lab Invest* 2002 Jun;82(6):737-46.
38. Schnitt SJ, Vincent-Salomon A. Columnar cell lesions of the breast. *AdvAnatPathol* 2003; 10(3):113-24.
39. Fraser JL, Raza S, Chorny K, Connolly JL, Schnitt SJ. Columnar alteration with prominent apical snouts and secretions: a spectrum of changes frequently present in breast biopsies performed for microcalcifications. *Am J SurgPathol* 1998; 22(12):1521-7.
40. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Edited by F.A. Tavassoli and P Devilee. IARC Press, Lyon, 2003.
41. Leal C, Henrique R, Monteiro P, Lopes C, Bento MJ, De Sousa CP, Lopes P, Olson S, Silva MD, Page DL. Apocrine ductal carcinoma in situ of the breast: histologic classification and expression of biologic markers. *Hum Pathol* 2001 May;32(5):487-93.
42. Evans AT, Hussein KA. A microglandularadenosis-like lesion simulating tubular adenocarcinoma of the breast. A case report with cytological and histological appearances. *Cytopathology* 1990; 1(5):311-6.
43. Girling AC, HanbyAM, Millis RR. Radiation and other pathological changes in breast tissue after conservation treatment for carcinoma. *J ClinPathol* 1990 Feb;43(2):152-6.
44. Aktepe F, Kapucuoglu N, Pak I. The effects of chemotherapy on breast cancer tissue in locally advanced breast cancer. *Histopathology* 1996 Jul;29(1):63-7.
45. Taniere P, Poulard G, Frappart L, Berger G, Goncalves M, Vauzelle JL, Delecluse DJ, Bailly C, Boucheron S, Berger F. Diabetic mastopathy with epithelioidfibroblasts: differential diagnosis from an infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Ann Pathol* 1996; 16(1):33-6. French.
46. H Goulding, S Pinder, P Cannon, D Pearson, R Nicholson, D Snead, J Bell, C.W.E Elston, J.F Robertson, R.W Blamey, I.O Ellis. A new immunohistochemical antibody for the assessment of estrogen receptor status on routine formalin-fixed tissue samples. *Human Pathology* 1995, 26: 291–294.
47. Zidan A, Brown JSC, Peston D, Shousha S. Oestrogen and progesterone receptor assessment in core biopsy specimens of breast carcinoma. *Journal of Clinical Pathology* 1997, 50: 27–29.
48. C A Wells, C W Wells, P Yeomans, M Viña, S Jordan, and A J d'Ardenne. Spherical connective tissue inclusions in epithelial hyperplasia of the breast ('collagenous spherulosis'). *Journal of Clinical Pathology* 1990, 43: 905–908.
49. Tyler X, Coghill SB. Fine needle aspiration cytology of collagenous spherulosis of the breast. *Cytopathology* 1991, 2: 159–162.

50. Rosen PP. Mucocoele-like tumors of the breast. *American Journal of Surgical Pathology* 1986; 10,464-469.
51. Weaver MG, Abdul-Karim FW, al-Kaisi N. Mucinous lesions of the breast. A pathological continuum. *Pathol. Res Pract* 1993; 189, 873-876.
52. Hamele-Bena D, Cranor ML, Rosen PP. Mammary mucocele-like lesions. Benign and malignant. *American Journal of Surgical Pathology* 1996; 20, 1081-1085.
53. Jacobs TW, Connolly JL, Schnitt SJ. Nonmalignant lesions in breast core needle biopsies. *American Journal of Surgical Pathology* 2002; 26, 1095-1110.
54. Bondesan L, Lindholm K. Aspiration cytology of tubular breast carcinoma. *ActaCytologica* 1990, 34: 15–20.
55. Salhany KE, Page DL. Fine needle aspiration of mammary lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia. *American Journal of Clinical Pathology* 1989, 92: 22–26.
56. Sneige N, Zachariah S, Fanning TV, Dekmezian RH, Ordóñez NG. Fine needle aspiration cytology of metastatic neoplasms in the breast. *American Journal of Clinical Pathology* 1989, 92: 27–35.
57. Robinson IA, McKee G, Nicholson A, D'Arcy J, Jackson PA, Cook MG, Kissin MW. Prognostic value of cytological grading of fine-needle aspirates from breast carcinomas. *Lancet* 1994, 343:947–949.
58. Redard M, Vassilakos P, Weintraub J. A simple method for oestrogen receptor antigen preservation in cytologic specimens containing breast carcinoma cells. *Cytopathology* 1989, 5: 188–193.
59. Wells C.A. Quality assurance guidelines for pathology. In: *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, Fourth Edition*. 2006; 221-311.
60. Pathology reporting of breast disease. NHSBSP Pub. N° 58. January 2005.
61. Senetta R, Campanino PP, Mariscotti G, Garberoglio S, Daniele L, Pennecci F, Macrì L, Bosco M, Gandini G, Sapino A. Columnar cell lesions associated with breast calcifications on vacuum assisted core biopsies: clinical, radiographic and histological correlations. *Mod Pathol*, 2009, 22: 762-769.
62. Piubello Q, Parisi A, Eccher A, Barbazeni G, Franchini Z, Iannucci A. Flat epithelial atipia on core needle biopsy. Which is the right management? *Am J Surg Pathol* 2009, 33: 1078-1084.
63. Emad A. Rakha, Andrew H.S. Lee, Jacquie A. Jenkins, Alison E. Murphy, Lisa J. Hamilton and Ian O. Ellis. Characterization and outcome of breast needle core biopsy diagnoses of lesions of uncertain malignant potential (B3) in abnormalities detected by mammographic screening. *International J Cancer*, 2011, 129: 1417-1424.
64. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind Ch (eds). *UICC TNM classification of malignant tumours*, 7th edition. John Wiley and Sons Inc., New York, 2010.
65. AFIP Atlas of Tumor Pathology Series 4, Fascicle 10: Tumors of the Mammary Gland. Tavassoli, F, Eusebi V: ARP Press, Silver Spring, Maryland, May 2009, 418 pp.
66. Wells CA, Amendoeira I, Bellocq JP, Bianchi S, Boecker W, Borisch B, Bruun Rasmussen B, Callagy GM, Chmielik E, Cordoba A, Cserni G, Decker T, DeGaetano J, Drijkoningen M, Ellis IO, Faverly DR, Grazio S, Grabau D, Heikkilä P, Iacovou E, Jacquemier J, Kaya H, Kulka J, Lacerda M, Liepniece-Karele I, Martinez-Penuela J, Quinn CM, Rank F, Regitnig P, Reiner A, Sapino A, Tot T, Van Diest PJ, Varga Z, Wesseling J, Zolota V, Zozaya-Alvarez E (2013). S2: Pathology update. Quality assurance guidelines for pathology. In: *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition, Supplements*. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L (eds.). European Commission, Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, pp. 73–120.

67. Strachan C¹, Horgan K¹, Millican-Slater RA², Shaaban AM³, Sharma N⁴. Outcome of a new patient pathway for managing B3 breast lesions by vacuum-assisted biopsy: time to change current UK practice? *J clin path* 2015 sept 14.
68. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Breast cancer screening and diagnosis. Versione I 2015, pag 48.
69. Clinical Guidelines for Breast Cancer Screening Assessment Third edition NHSBSP Publication No 49 June 2010 NHS Cancer Screening Programmes Fulwood House Old Fulwood Road Sheffield S10 3TH.
70. Saba Yasir, MBBS, Roberto Gamez, MD, Sarah Jenkins, MS, Daniel W. Visscher, MD, and Aziza Nassar, MD Significant Histologic Features Differentiating Cellular Fibroadenoma From Phyllodes Tumor on Core Needle Biopsy Specimens. *Am J Clin Pathol* 2014;142:362-369.
71. A H S Lee, Z Hodi, I O Ellis & C W Elston Histological features useful in the distinction of phyllodes tumour and fibroadenoma on needle core biopsy of the breast *Histopathology* 2007, 51, 336–344.
72. D. Abdulcadir, J. Nori, I. Meattini, E. Giannotti, C. Boeri E. Vanzi, V. Vezzosi, S. Bianchi Phyllodes tumours of the breast diagnosed as B3 category on image-guided 14-gauge core biopsy: Analysis of 51 cases from a single institution and review of the literature. *EJSO* 40 (2014) 859-864.
73. Daniel J. Gould, Jessica A. Salmans, Brian K. Lassinger, Alejandro Contreras, Carolina Gutierrez, Elizabeth Bonefas, Kathleen R. Liscum, and Eric J. Silberfein. Factors associated with phyllodes tumor of the breast after core needle biopsy identifies fibroepithelial neoplasm. *J surgical research* 2012. 299-303.
74. Rosen PP. Mucocele-like tumours of the breast. *Am J Surg Pathol*, 1986: 10: 464-469.
75. K Tamaki, 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.

4.6 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 FNA o della core biopsy.

FNA inadeguate (C1) e biopsie normali (B1) vengono pertanto conteggiate negli standard di qualità.

Sensibilità assoluta	Numero di carcinomi (C5 o B5) espresso come % del totale dei carcinomi verificati
Sensibilità completa	Numero di carcinomi non C1, C2 e B1,B2 espresso come % del totale dei carcinomi verificati
Specificità	Numero di lesioni benigne correttamente identificate (numero di C2 o B2 meno i falsi negativi) espresso come % del totale delle lesioni benigne campionate
Valore predittivo positivo di C5/B5	Numero di carcinomi correttamente identificati (numero di C5 o B5 meno i falsi positivi) espresso come % del totale dei C5 o B5
Valore predittivo positivo di C4/B4	Numero di carcinomi identificati come sospetti (numero di C4 o B4 meno i falsi sospetti) espresso come %ale del totale dei C4 o B4
Valore predittivo positivo di C3/B3	Numero di carcinomi identificati come C3 o B3 meno il numero di C3 o B3 benigni espresso come % del totale dei C3 o B3
Falsi negativi	Caso diagnosticato C2 o 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 (C5 o 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 (C1 o B1) espresso come % del totale dei casi campionati

Modalità di calcolo dei parametri di Qualità

Il calcolo dei dati può essere fatto sia per l'agoaspirato che per la biopsia (CQA e BQA).

Esiste inoltre un ulteriore calcolo che combina i due parametri dando la sensibilità e la specificità non-operatorie. Si considera la diagnosi peggiore (il numero più elevato di C o B) delle due metodiche quando entrambe sono state effettuate sulla medesima paziente e si vanno a calcolare gli stessi parametri che si utilizzano per il CQA e il CQB.

Ciascuna cella deve contenere il numero delle diagnosi citologiche (o biotipiche) per categoria C (o B) abbinato alla peggiore diagnosi istopatologica corrispondente.

ISTOLOGIA	C5/B5	C4/B4	C3/B3	C2/B2	C1/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 (C5/B5)	$\frac{(31-19)}{31} \times 100$
VALORE PREDITTIVO POSITIVO (C4/B4)	$\frac{2}{(32-26)} \times 100$
VALORE PREDITTIVO POSITIVO (C3/B3)	$\frac{3}{33} \times 100$
VALORE PREDITTIVO NEGATIVO (C2/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 C3/B3	$\frac{33}{36} \times 100$
TASSO DI C4/B4	$\frac{32}{36} \times 100$
TASSO DI SOSPETTI (C3+C4)(B3+B4)	$\frac{(32+33)}{36} \times 100$

INDICATORI E MINIMI STANDARD SUGGERITI per la citologia

	Minimo	Desiderato	Media (NHSBSP-UK)
SENSIBILITÀ ASSOLUTA	>60%	>70%	57.1%
SENSIBILITÀ COMPLETA	>80%	>90%	81.1%
SPECIFICITÀ (inclusi casi non biopsiati)	>55%	>65%	58.4%
VALORE PREDITTIVO POSITIVO	>98%	>99.5	99.6%
TASSO DI FALSI NEGATIVI	<6%	<4%	6,3%
TASSI DI FALSI POSITIVI	<1%	<0.5%	0.2%
TASSO DI INADEGUATI	<25%	<15%	23.4%
TASSO DI INADEGUATI con diagnosi di ca	<10%	<5%	9.8%
TASSO DI SOSPETTI	<20%	<15%	15.8%

INDICATORI E MINIMI STANDARD SUGGERITI per le biopsie

	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, dall'esperienza e dalla perizia dell'aspiratore e dall'esperienza di lettura del patologo (quando le due figure sono diverse).

4.7 BIBLIOGRAFIA CONTROLLO DI QUALITÀ

1. Barrows GH, Anderson TJ, Lamb JL, Dixon JM. Fine needle aspiration of breast cancer – relationship of clinical factors to cytology results in 689 primary malignancies. *Cancer* 1986, 58: 1493–1498.
2. Wells CA. Quality assurance in breast cancer screening cytology: A review of the literature and a report on the UK National Cytology Scheme. *European Journal of Cancer* 1995, 31A: 273–280.
3. Wells CA, Perera R, White FE, Domizio P. Fine needle aspiration cytology in the UK Breast Screening Programme – a national audit of results. *The Breast* 1999, 8: 261–266.
4. Britton P. Fine needle aspiration or core biopsy. *The Breast* 1999, 8: 1–4.
5. Britton P, McCann J. Needle biopsy in the NHS Breast Screening Programme 1996/97: how much and how accurate? *The Breast* 1999, 8: 5–11.
6. Crotch-Harvey MA, Loughran CV. Combined stereotactic wide core needle biopsy and fine needle aspiration cytology in the assessment of impalpable mammographic abnormalities detected in a breast screening programme. *The Breast* 1996, 5: 48–49.
7. Meyer JE. Value of large core biopsy of occult breast lesions. *American Journal of Roentgenology* 1992, 158: 991–992.
8. L.J Yeoman, M.J Michell, S Humphreys, D.M Thomas, S Henderson, H.B Nunnerley. Radiographically guided fine needle aspiration cytology and core biopsy in the assessment of impalpable breast lesions. *The Breast* 1996, 5: 41–47.
9. G. P. Sadler, S. McGee, N. S. Dallimore, I. J. Monypenny, A. G. Douglas-Jones, Mr K. Lyons, K. Horgan. Role of fine needle aspiration cytology and needle core biopsy in the diagnosis of lobular carcinoma of the breast. *British Journal of Surgery* 1994, 81: 1315–1317.
10. Bondesan L, Lindholm K. Aspiration cytology of tubular breast carcinoma. *Acta Cytologica* 1990, 34: 15–20.

ALLEGATO 1

RICHIESTA DI ESAME AGOBIOPTICO DELLA MAMMELLA (NCB)

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 (n°, dimensioni))
<u>TECNICA DI LOCALIZZAZIONE</u>
<input type="checkbox"/> Palpazione <input type="checkbox"/> RX Guidata <input type="checkbox"/> Ecografia <input type="checkbox"/> Stereotassi
<u>ASPETTO RADIOLOGICO</u>
<input type="checkbox"/> Microcalcificazioni <input type="checkbox"/> Distorsione/Addensamento <input type="checkbox"/> Opacità/Nodulo
CLASSIFICAZIONE MAMMOGRAFICA – ECOGRAFICA
<input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4 <input type="checkbox"/> R5
<input type="checkbox"/> U1 <input type="checkbox"/> U2 <input type="checkbox"/> U3 <input type="checkbox"/> U4 <input type="checkbox"/> U5

NOTIZIE CLINICHE E STRUMENTALI:	
.....	
.....	
<input type="checkbox"/> Radiografia del campione allegata	
DATA.....	MEDICO.....

ALLEGATO 2

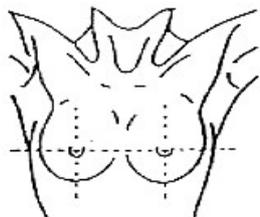
RICHIESTA DI ESAME CITOLOGICO DELLA MAMMELLA (FNA)

PERCORSO CLINICO

SCREENING MAMMOGRAFICO

Data

Cognome e nome Data di nascita



Sede del Prelievo

.....

Tecnica di localizzazione

Palpatoria

Guida ecografica

Guida stereotassica

Tipologia del campione

Lesione solida

Lesione cistica

secreto

scraping

Dati clinici

Lesione palpabile

Lesione non palpabile

sospetta

non sospetta

Immagine radiologica

Opacità nodulare

Microcalcificazioni

Distorsione

limiti netti

aspecifiche

limiti sfumati

sospette

spiculata

Immagine ecografica

Ipoeogena

Anecogena

Isoecogena

limiti definiti

limiti definiti

limiti sfumati

limiti sfumati

cono d'ombra

eco interne

rinforzo di parete

vegetazioni interne

Note

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....