



**CONVEGNO  
NAZIONALE  
GISMa 2012**

# **LESIONI DUBBIE SU BIOPSIE MAMMARIE: NUOVI STRUMENTI PER MIGLIORARE LA CONCORDANZA DIAGNOSTICA TRA PATOLOGI**

Maletta Francesca, Macrì Luigia, Fenocchio Daniela,  
Viberti Laura, Guzzetti Stefano, Sapino Anna

*Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia Umana  
Ospedale S. Giovanni Battista di Torino, Università di Torino*



# La diagnosi su core biopsy

Attualmente, nella diagnosi su core biopsies mammarie, le linee-guida raccomandano di applicare la cosiddetta “B-classification”, che si avvale di 5 categorie diagnostiche:

Category	Terminology	Meaning
B1	Normal tissue or uninterpretable	Normal or unsatisfactory biopsy which is: 1) uninterpretable because of artefact* 2) composed of stroma only* 3) composed of normal breast tissue where normal appearances are felt to be inconsistent with findings on imaging and clinical examination*
B2	Benign	Usual ductal hyperplasia, sclerosing adenosis, fibroadenoma, involutary calcification, periductal mastitis, hamartoma
B3	Benign but of uncertain biological potential	Papillomas, radial scars/complex sclerosing lesions, lobular intraepithelial neoplasia (LIN), atypical epithelial proliferation of ductal type (AEDT) depending on grade and extension sometimes B4, phylloides tumor
B4	Suspicious	Changes suggestive of in situ or invasive malignancy but a categorical diagnosis cannot be made because of artefact or because the appearances are borderline
B5	Malignant a) in situ b) invasive c) uncertain whether in situ or invasive d) other malignancies	Unequivocal malignant process

\*: indication for a second biopsy.

*BMC Cancer 2007, 7:100*

L'accuratezza della diagnosi su core biopsies è essenziale per pianificare una corretta strategia terapeutica, ma può essere difficile da raggiungere a causa della scarsità del materiale a disposizione.

# La diagnosi su core biopsy

Una errata diagnosi patologica può condurre a:

- FALSI POSITIVI (con rischio di over-treatment)
- FALSI NEGATIVI (con rischio di under-treatment)

---

## Causes of false-positive diagnoses

- Sclerosing adenosis or radial scar mistakenly diagnosed as tubular carcinoma
- Apocrine atypia in lobules, ducts, or sclerosing lesions mistakenly diagnosed as DCIS
- Chronic inflammation mistakenly diagnosed as infiltrating lobular carcinoma
- Invasion mistakenly diagnosed in DCIS
- Radiotherapy effects mistakenly diagnosed as carcinoma

## Causes of false-negative diagnoses

- Tubular carcinoma mistakenly diagnosed as sclerosing adenosis or radial scar
  - Infiltrating lobular carcinoma mistakenly interpreted as chronic inflammation or missed
  - Radiotherapy effect with missed foci of carcinoma
  - Metaplastic carcinoma mistakenly diagnosed as a stromal proliferation/fibroblastic scar
- 

*BMC Cancer* 2007, **7**:100

- Pochi studi hanno finora valutato l'affidabilità della diagnosi su core biopsy e della B-classification.
- Al fine di minimizzare i falsi positivi e negativi, sono essenziali dei controlli sulla qualità delle diagnosi patologiche.

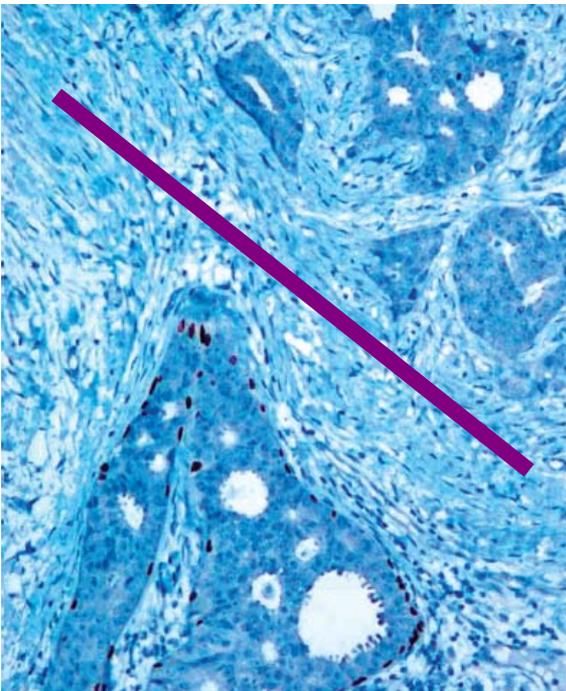
K = 0.96%    *Collins et al, 2004*

K = 0.90%    *Bonk et al, 2005*

K = 0.60%    *Bianchi et al, 2009*

# P 63

- proteina nucleare espressa negli strati basali degli epitelii di numerosi organi
- la sua positività marca la presenza delle cellule mioepiteliali
- nella mammella, la sua presenza è associata a proliferazioni benigne o pre-invasive, dal momento che le cellule mioepiteliali sono **ASSENTI** nelle lesioni invasive



Una delle cause di scarsa riproducibilità nelle diagnosi su core-biopsies è la difficoltà nel distinguere tra lesioni pre-invasive e lesioni invasive



l'utilizzo della p63 può migliorare la concordanza inter-osservatore e la riproducibilità della diagnosi?

# Il nostro studio

- SELEZIONE DI 50 CORE-BIOPSIES

B2	B3	B4	B5a	B5b
11	22	3	2	12

Dieci patologi, che lavorano in 6 servizi di Anatomia Patologica dell'Italia settentrionale e centrale

- 1 patologo esperto (DIAGNOSI DI RIFERIMENTO o "GOLD STANDARD")
- 9 patologi con diverso livello di esperienza in patologia mammaria

## CASISTICA (PRE-OPERATORIA E CHIRURGICA) DEI 6 CENTRI PARTECIPANTI

Centro 1		Centro 2		Centro 3		Centro 4		Centro 5		Centro 6	
pre-oper	post-chir										
1780	670	847	318	1336	534	1050	636	468	156	610	150

# Il nostro studio

1. Diagnosi (in cieco rispetto alla diagnosi originaria ed alla diagnosi degli altri patologi) di ciascuno dei 50 casi basandosi sulla sola morfologia (H&E)
2. I 10 osservatori hanno rivalutato (in ordine diverso) i 50 casi basandosi, oltre che sulla morfologia, anche sul risultato della colorazione di IIC (H&E+p63)

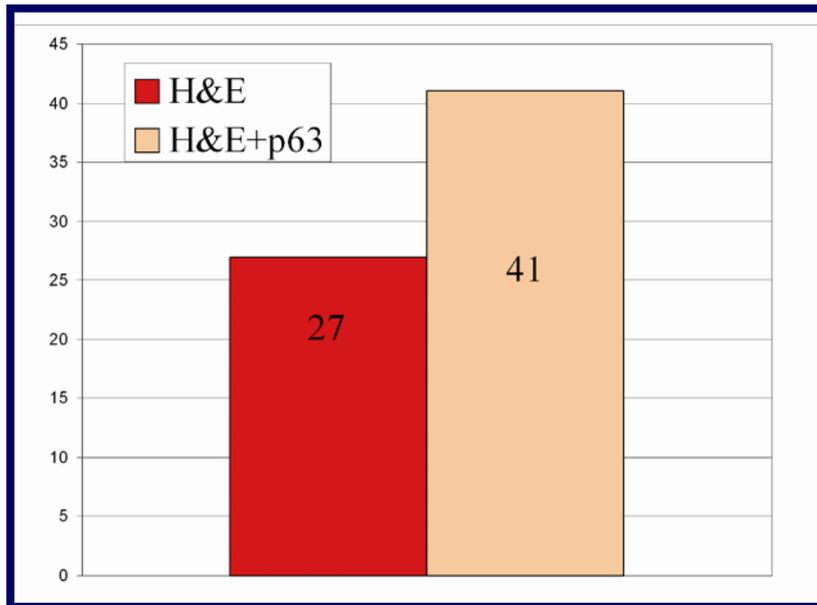
p63 positiva = lesione non invasiva  
p63 negativa = lesione invasiva

3. E' stata quindi calcolata:
  1. - concordanza globale tra i 10 osservatori
  2. - la concordanza tra la diagnosi di ogni osservatore e la diagnosi "di riferimento" di un patologo esperto (AS), prima e dopo l'IIC per p63.

# Risultati

Concordanza tra le diagnosi morfologiche (H&E) e H&E+p63 del patologo di riferimento (o diagnosi "GOLD STANDARD") = 100% (50/50 casi)

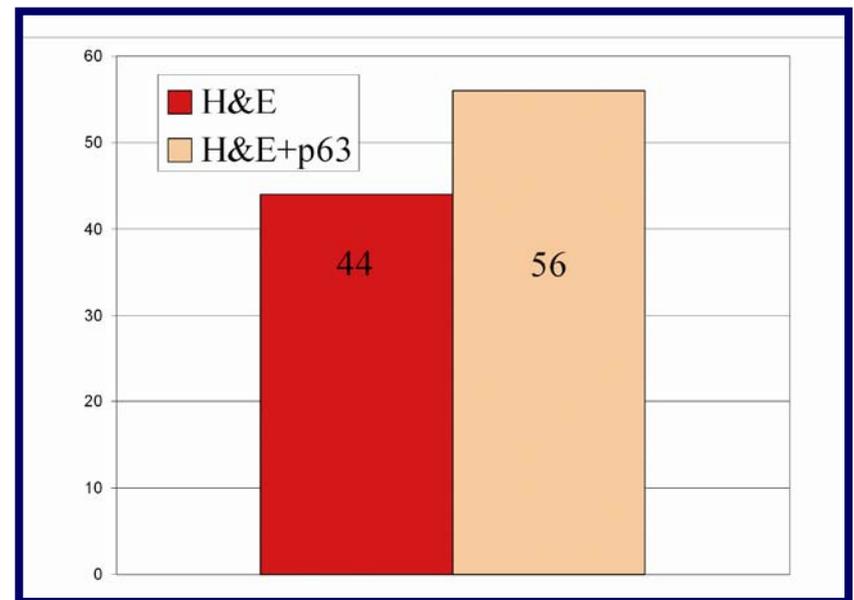
concordanza globale tra i 10 osservatori



K di Cohen Fleiss **H&E**: 27% ( $p < 0.05$ )

K di Cohen Fleiss **H&E+p63**: 41% ( $p < 0.05$ )

concordanza media di ogni osservatore con la diagnosi di riferimento



K di Cohen media **H&E**: 0.44 (range 0.09-0.83)

K di Cohen media **H&E+p63**: 0.56 (range 0.03-0.86)

# Conclusioni e futuri sviluppi

- ✓ La p63 è utile nel migliorare la riproducibilità nelle diagnosi su core biopsies mammarie
- ✓ In futuro, vorremmo incrementare la casistica ed introdurre nuovi lettori, creando due gruppi, “esperti” e “non esperti”, per valutare se la p63 aiuta in modo diverso a seconda dell'esperienza del patologo
- ✓ Dallo studio di “concordanza” allo studio di “validità”: correlazione con chirurgia o follow-up