



**“PROGRAMMA REGIONALE DI SCREENING MAMMOGRAFICO
PREVENZIONE SERENA” Workshop 2012**

III° SESSIONE NOVITA' E AGGIORNAMENTI DAL CONVEGNO GI SMa E
DALLA LETTERATURA:

Anatomia Patologica

Isabella Castellano

Anatomia Patologica III servizio

(Direttore Prof. Anna Sapino)

Dipartimento di Scienze Mediche

Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza

isabella.castellano@unito.it

NOVITA' E AGGIORNAMENTI



Dal GISMA

Biopsie a cavaliere B3

Carcinomi Tripli negativi



Dalla Letteratura

Il ritorno all'istotipo

Nuova edizione della WHO

Il "tramonto" della diagnostica **tradizionale** del linfonodo sentinella

Nuova edizione delle European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis

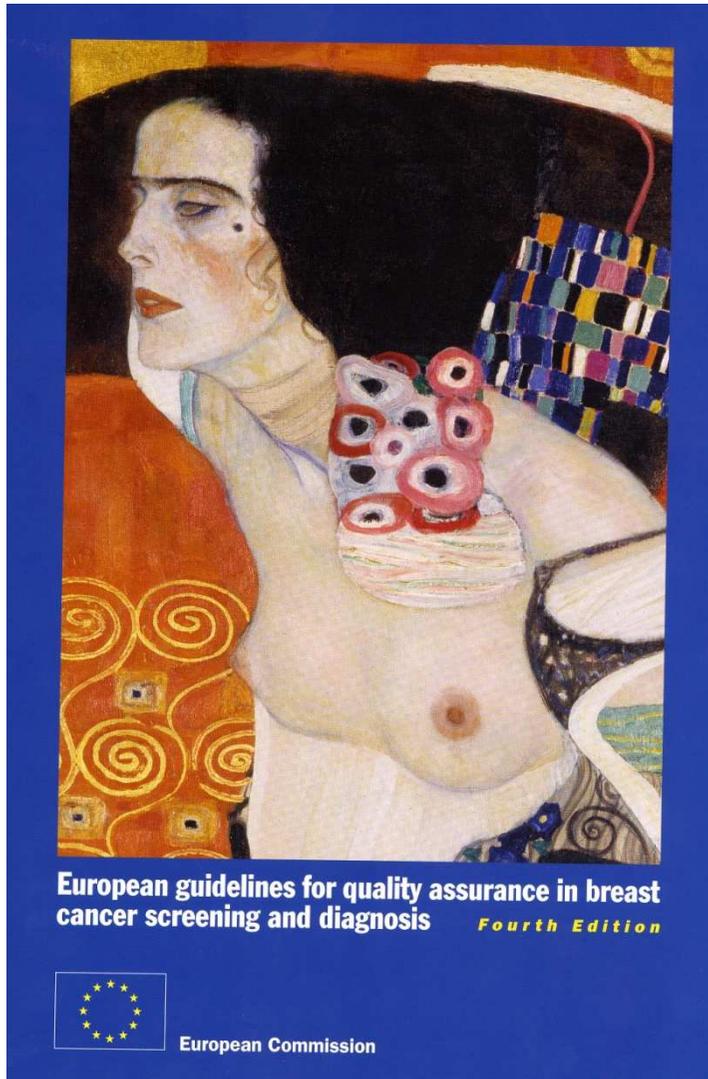


**CONVEGNO
NAZIONALE
GISMa 2012**

Biopsie a cavaliere B3
Lesioni ad incerto potenziale
evolutivo

Carcinomi Tripli negativi
Er-
Pr-
HER2-

ETEROGENEITA'
Diagnostica
Prognostica



B3 Lesion of uncertain malignant potential

- atypical ductal hyperplasia
- lobular neoplasia
- papillary lesions
- radial scars
- fibroepithelial lesions
- mucocele-like lesions
- columnar cell lesions

GREY ZONE

to excise or
not to
excise?

Diagnostic
reproducibility

$K = 0.60\%$ Bianchi *et al*, 2009

Screening: overtreatment or overdiagnosis?



**CONVEGNO
NAZIONALE
GISMa 2012**

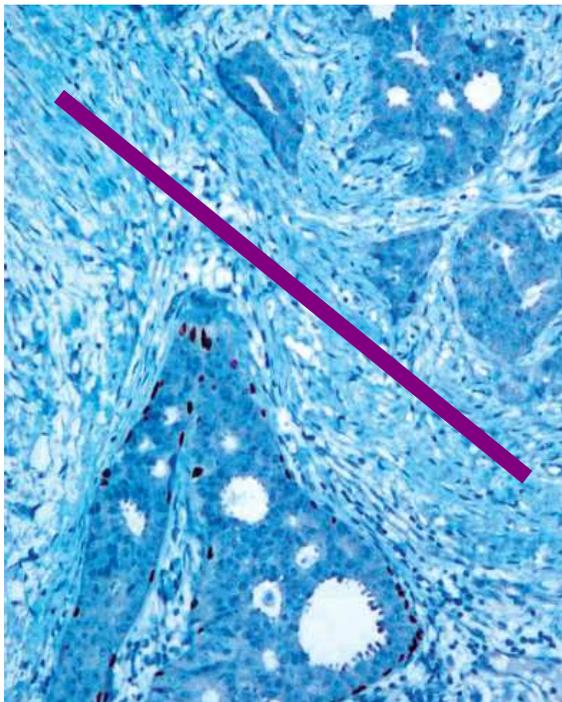
**LESIONI DUBBIE SU BIOPSIE MAMMARIE:
NUOVI STRUMENTI PER MIGLIORARE LA
CONCORDANZA DIAGNOSTICA TRA PATOLOGI**

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

**Dipartimento di Scienze Mediche
Ospedale S. Giovanni Battista di Torino, Università di
Torino**

p63

- 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?

- SELEZIONE DI 50 CORE-BIOPSIES

B2	B3	B4	B5a	B5b
11	22	3	2	12

10 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

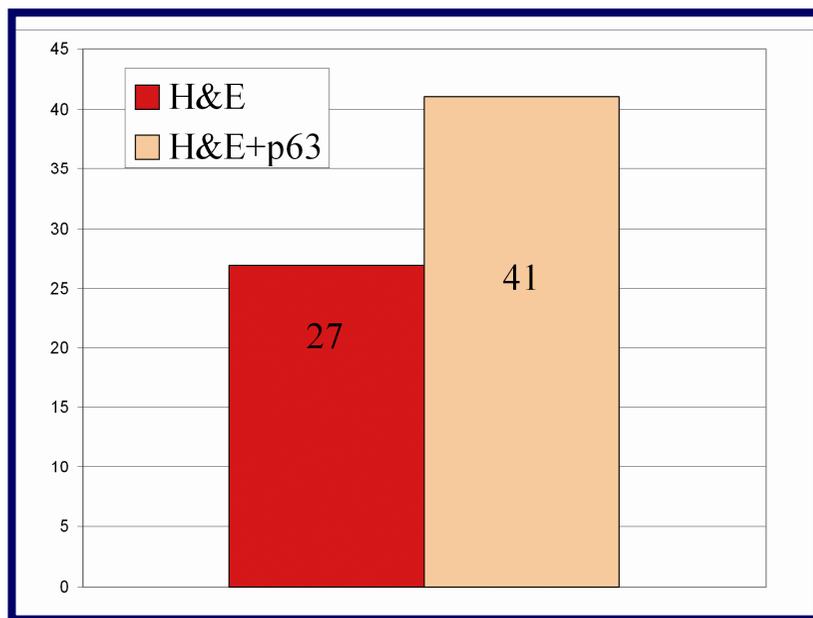
Diagnosi (in cieco rispetto alla diagnosi originaria ed alla diagnosi degli altri patologi) di ciascuno dei 50 casi basandosi

1. sulla sola morfologia (H&E)
2. H&E + p63
3. E' stata quindi calcolata:
 - concordanza globale tra i 10 osservatori
 - 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)

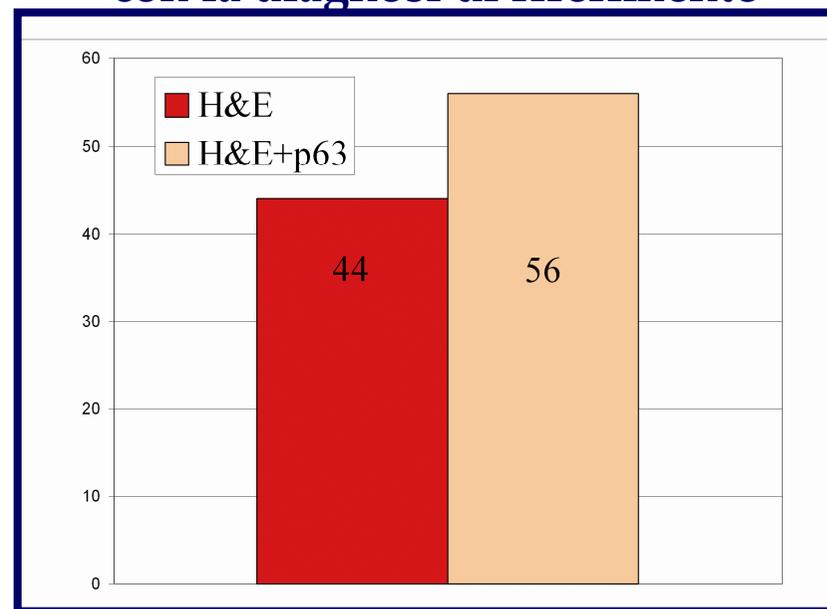
concordanza globale tra i 10 osservatori



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)

Maletta et al.

CONCLUSIONI

- ✓ 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



**CONVEGNO
NAZIONALE
GISMa 2012**

Biopsie a cavaliere B3
Lesioni ad incerto potenziale
evolutivo

Carcinomi Tripli negativi

Er-

Pr-

HER2-

12-17% dei carcinomi invasivi
della mammella

N Engl J Med. 2010

ETEROGENEITA'
Diagnostica
Prognostica

Impatto nello screening

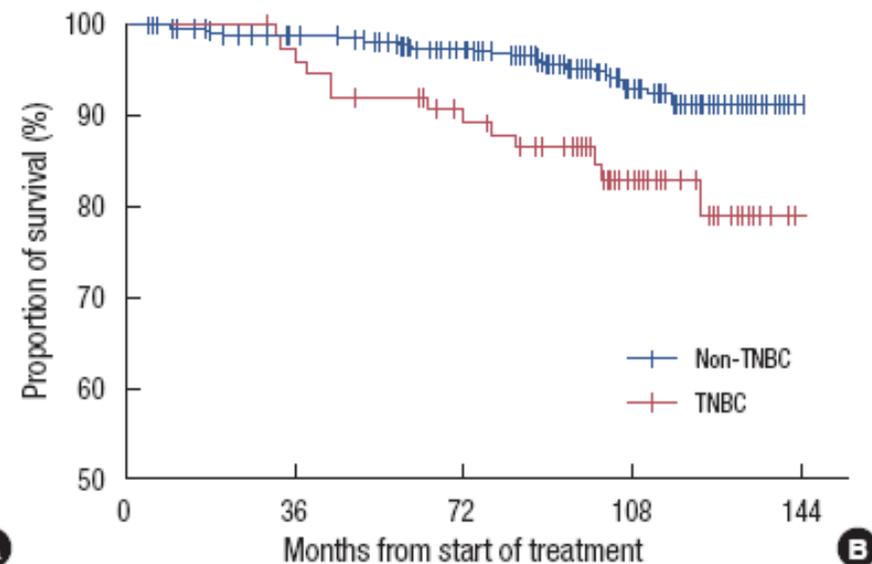
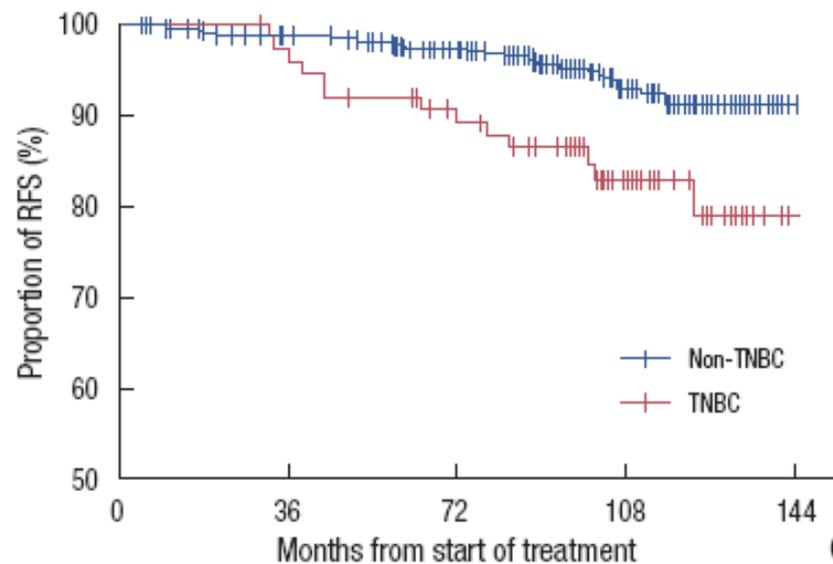
Although most patients with TNBC present with advanced stage tumors at diagnosis, about 10% present with stage I

Cancer 2007;109:1721-8.

Breast J 2009;15:454-60.

J Breast Cancer 2012 June; 15(2): 197-202

Impact of Triple-Negative Breast Cancer Phenotype on Prognosis in Patients with Stage I Breast Cancer



Carcinomi triplo negativi: Impatto nello screening

LA NOSTRA ESPERIENZA:

1-Gennaio 2009- 1-Giugno2012

C5:	358 CASI-93 non operati alle Molinette =	265
B5b:	133 CASI-25 non operati alle Molinette =	<u>108</u>
	Tot	373

Luminal A:	184 (49.3%)
Luminal B:	112 (30%)
Her2:	12 (3.2%)
Triple Negative:	25 (6.7%)
In situ:	40 (10.7%)

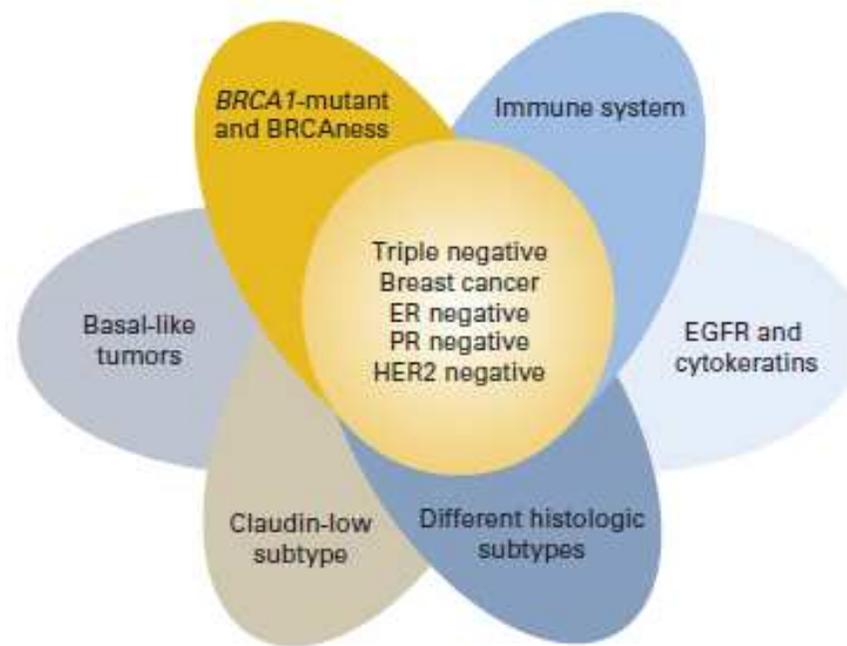
Carcinomi triplo negativi e impatto nello screening: la nostra esperienza

FEATURES	NUMBER OF TRIPLE NEGATIVE CASES Total 25 (%)
Familiarity	
Yes	5 (20)
No	20 (80)
Clinical evaluation	
Node	22 (88)
Not palpable	3 (12)
Radiological Shape	
Round and lobulated	16 (64)
Irregular	8 (32)
microcalcifications	1 (4)
Consistence	
Elastic	13 (52)
Fibrous	12 (48)
Radiological size	
0-10 mm	9 (36)
10-20 mm	11 (44)
>20 mm	5 (20)
Radiological diagnosis	
R3	4 (16)
R4	10 (40)
R5	11 (44)
Ultrasound evaluation	
U3	1 (4)
U4	9 (36)
U5	15 (60)

Carcinomi triplo negativi e impatto nello screening: la nostra esperienza

FEATURES	NUMBER OF TRIPLE NEGATIVE CASES Total 25 (%)
ISTOTYPE	
Ductal NOS	16 (64)
Lobular	2 (8)
Apocrine	5 (20)
Adenoid cystic	1 (4)
Matrix Producing	1 (4)
Histological Grade (Elston Ellis)	
1	1 (4)
2	9 (36)
3	15 (60)
Histological Size	
0-10 mm	3 (12)
10-20 mm	10 (40)
>20 mm	12 (48)
Ki67	
0-14%	8 (32)
14-30%	4 (16)
>30%	13 (52)
pN	
0	17 (68)
1a	8 (32)

ETEROGENEITA' DEI TRIPLI NEGATIVI



J Clin Oncol Vol 30 (15) MAY 20 2012



Il ritorno all'istotipo

NOVITA' E AGGIORNAMENTI



Dalla Letteratura

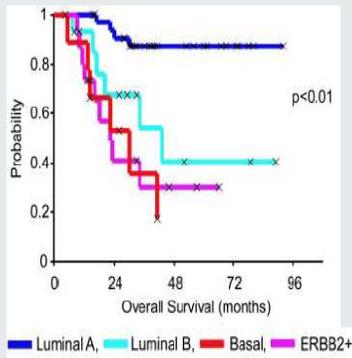
Il ritorno all'istotipo

Nuova edizione della WHO

Il "tramonto" della diagnostica **tradizionale del linfonodo sentinella**

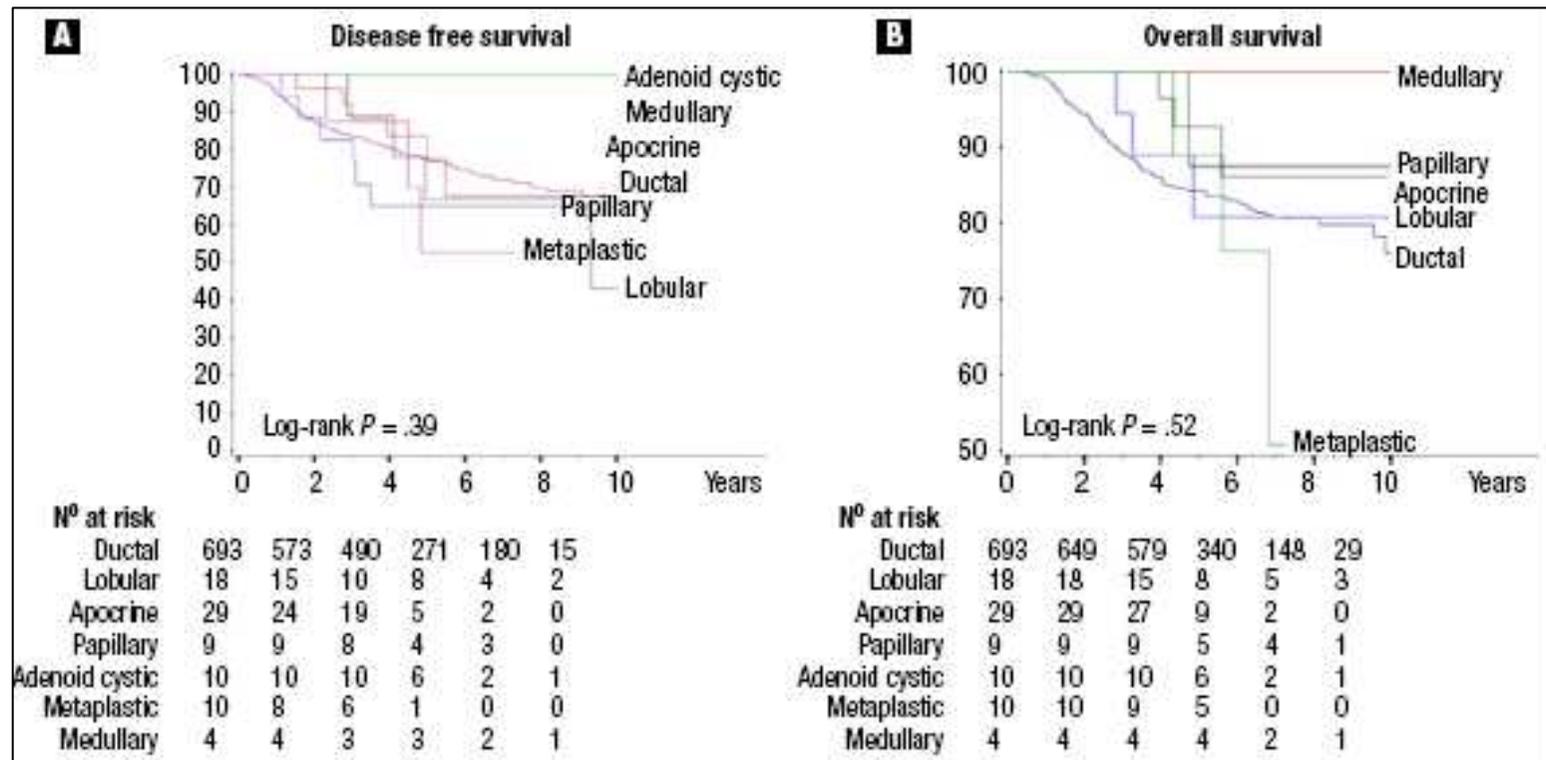
Nuova edizione delle European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis

Intrinsic Subtype (1)	Clinico-pathologic definition	Type of therapy
Luminal A	<p>‘Luminal A’</p> <p>ER and/or PgR positive >1%</p> <p>HER2 negative (77)</p> <p>Ki-67 low (<14%)*</p>	ENDOCRINE THERAPY ALONE
Luminal B**	<p>‘Luminal B (HER2 negative)’</p> <p>ER and/or PgR positive</p> <p>HER2 negative</p> <p>Ki-67 high ≥14%</p> <p>‘Luminal B (HER2 positive)’</p> <p>ER and/or PgR positive</p> <p>Any Ki-67</p> <p>≥10% HER2 over-expressed or amplified</p>	ENDOCRINE ± CYTOTOXIC THERAPY
Erb-B2 overexpression	<p>‘HER2 positive (non luminal)’</p> <p>HER2 over-expressed or amplified</p> <p>ER and PgR absent</p>	CYTOTOXICS + ANTI-HER2
‘Basal-like’	<p>‘Triple negative (ductal)’</p> <p>ER and PgR absent</p> <p>HER2 negative</p>	CYTOTOXICS



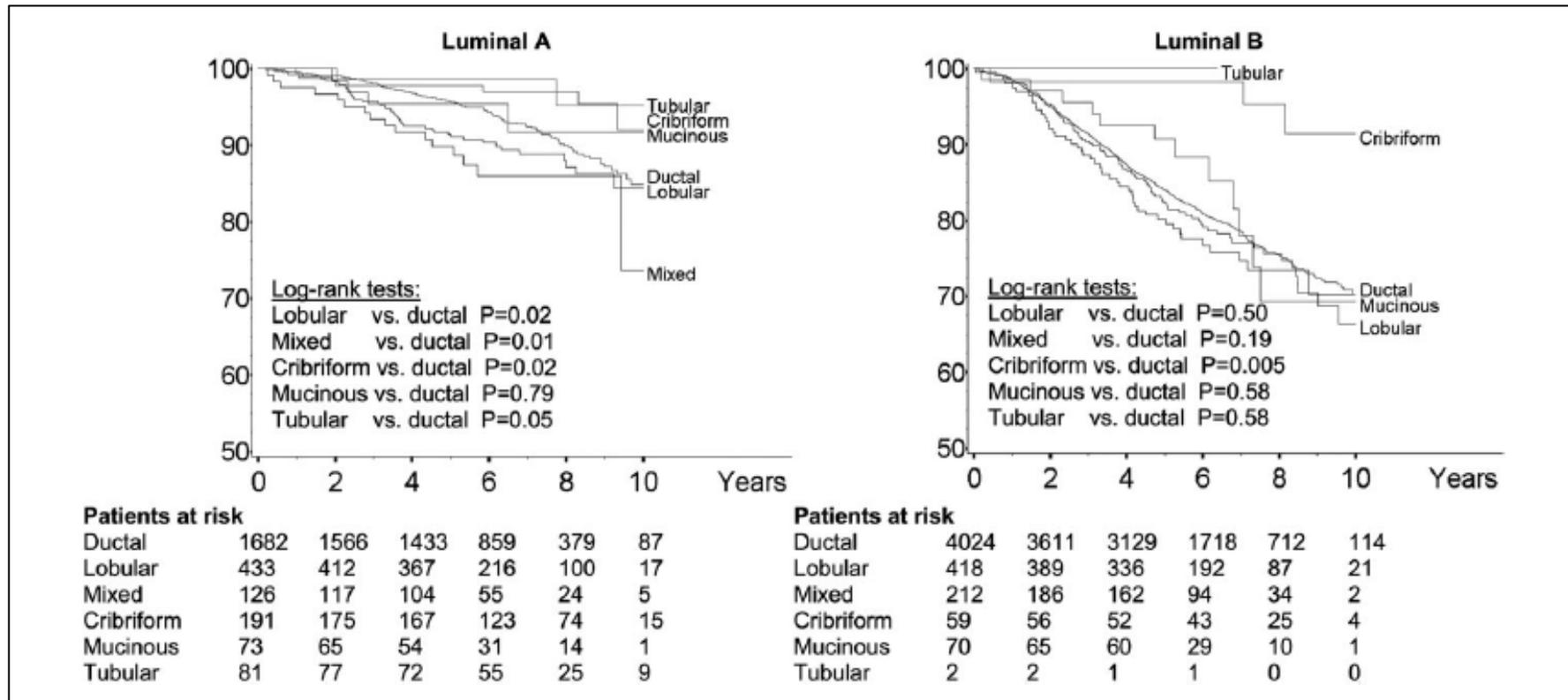
Heterogeneity of Triple-Negative Breast Cancer: Histologic Subtyping to Inform the Outcome

Clinical Breast Cancer Month 2012 |



Outcome of special types of luminal breast cancer

Annals of Oncology 23: 1428–1436, 2012
doi:10.1093/annonc/mdr461



NOVITA' E AGGIORNAMENTI



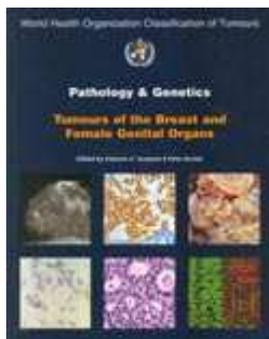
Dalla Letteratura

Il ritorno all'istotipo

Nuova edizione della WHO

Il "tramonto" della diagnostica **tradizionale del linfonodo sentinella**

Nuova edizione delle European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis



WHO 2003

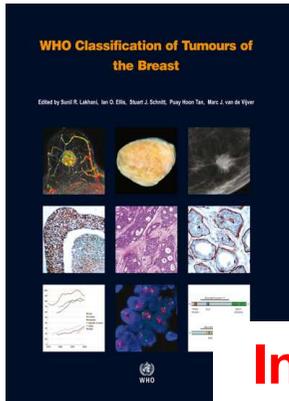
World Health Organization Classification of Tumours: Tumours of the Breast and Female Genital Organs Table of Contents

Lesioni proliferative intraduttali

Neoplasie lobulari

Traditional terminology	Ductal intraepithelial terminology
Usual ductal hyperplasia (UDH)	Usual ductal hyperplasia (UDH)
Flat epithelial atypia (FEA)	DIN1A
Atypical ductal hyperplasia	DIN 1B
Ductal carcinoma in situ low grade (DCIS grade 1)	DIN 1C
Ductal carcinoma in situ intermediate grade (DCIS grade 2)	DIN 2
Ductal carcinoma in situ high grade (DCIS grade 3)	DIN 3

Traditional terminology	Lobular neoplasia
Atypical lobular hyperplasia (ALH)	LIN 1
Lobular carcinoma in situ (CLIS)	LIN 2
Lobular carcinoma in situ (pleomorphic type) (CLIP)	LIN 3



WHO 2012

World Health Organization Classification of Tumours: Tumours of the Breast

Intraductal proliferative lesions

Traditional terminology	Ductal intraepithelial terminology
Usual ductal hyperplasia	Usual ductal hyperplasia (UDH)
Flat epithelial atypia (FEA)	DIN1A
Atypical ductal hyperplasia	DIN 1B
Ductal carcinoma in situ low grade (DCIS grade 1)	DIN 1C
Ductal carcinoma in situ intermediate grade (DCIS grade 2)	DIN 2
Ductal carcinoma in situ high grade (DCIS grade 3)	DIN 3

Neoplasie lobulari

Traditional terminology	Lobular neoplasia
Atypical lobular hyperplasia (ALH)	LIN 1
Lobular carcinoma in situ (CLIS)	LIN 2
Lobular carcinoma in situ (pleomorphic type) (CLIP)	LIN 3

NOVITA' E AGGIORNAMENTI



Dalla Letteratura

Il ritorno all'istotipo

Nuova edizione della WHO

Il "tramonto" della diagnostica **tradizionale del linfonodo sentinella**

Nuova edizione delle European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis

Il “tramonto” della diagnostica **tradizionale** del linfonodo sentinella



- **Dissezione del cavo ascellare è negativa in circa il 60-70% delle pazienti con SNL positivo**

Br J Surg 2004;91:1245–52.

- **La percentuale di recidive ascellari è rara anche in presenza di SNL positivo (1.4 /1.6%)**

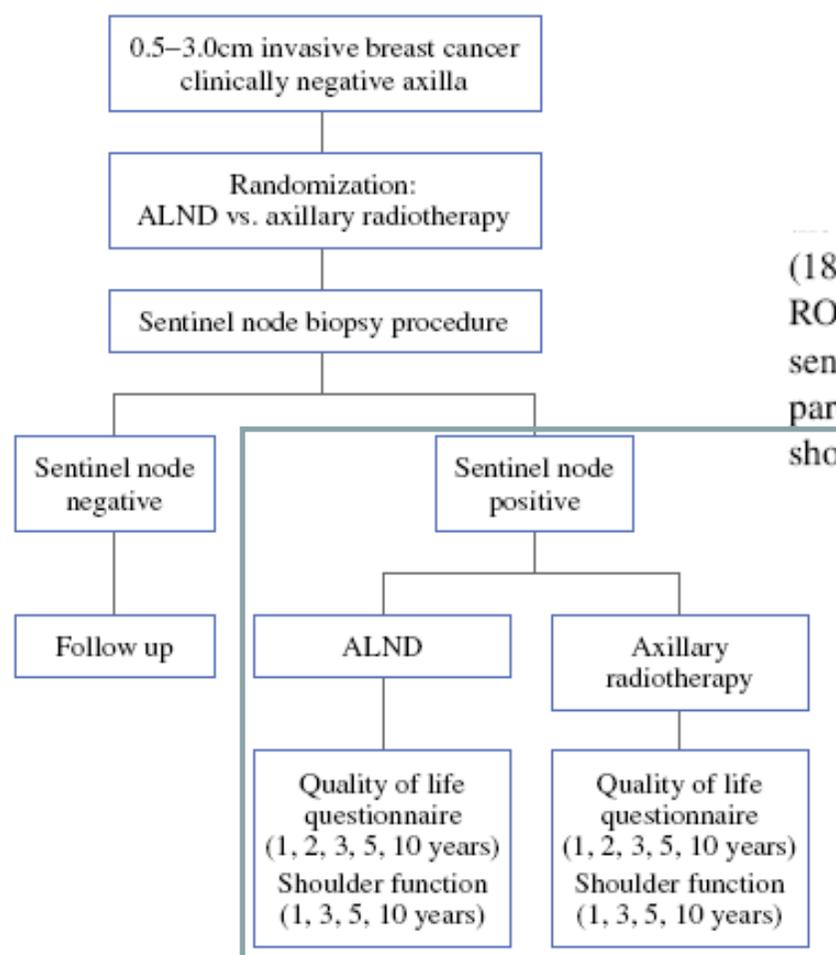
J Clin Oncol 2008;26:698–702.

- **Le recidive ascellari non impattano sulla sopravvivenza**

Ann Surg 2010; 251:595–600.

Lancet Oncol 2010;11:927–33.

Sentinel Node Identification Rate and Nodal Involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS Trial



(18%) but not negligible. The final analysis of the AMAROS trial will show whether patients with a tumor-positive sentinel node will be adequately treated with ART compared to ALND in terms of axillary control and arm and shoulder morbidity.

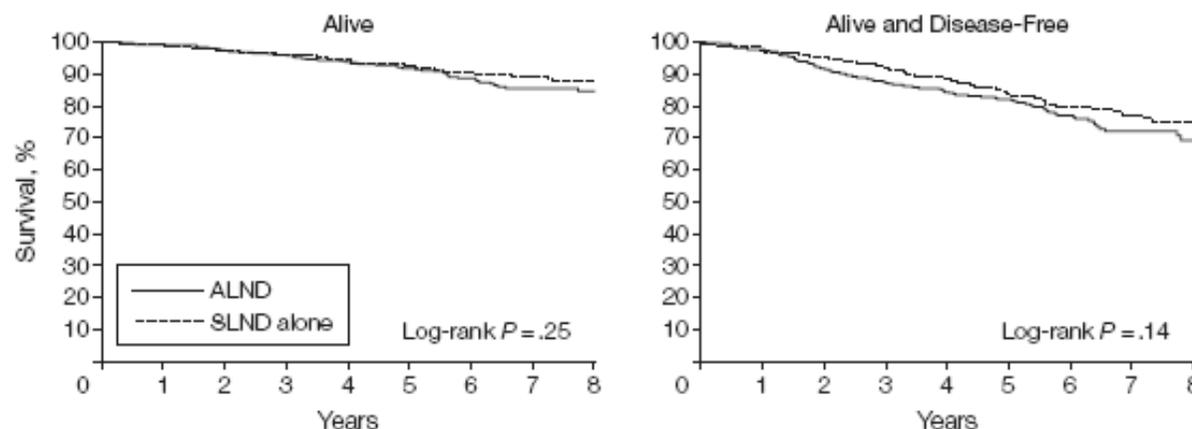
Z0011

Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis

A Randomized Clinical Trial

JAMA, February 9, 2011—Vol 305, No. 6

Figure 2. Survival of the ALND Group Compared With SLND-Alone Group



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	0	1	2	3	4	5	6	7	8
ALND	420	408	398	391	378	313	223	141	74	420	369	335	310	286	226	152	83	37
SLND alone	436	421	411	403	387	326	226	142	74	436	395	363	337	307	231	147	81	36

ALND indicates axillary lymph node dissection; SLND, sentinel lymph node dissection.

- 1900 pazienti
- Carcinomi T1-T2
- Adenopatie ascellari non palpabili
- 1 o 2 linfonodi sentinella metastatici

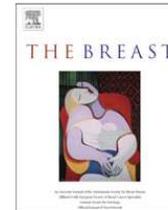
Conclusion Among patients with limited SLN metastatic breast cancer treated with breast conservation and systemic therapy, the use of SLND alone compared with ALND did not result in inferior survival.



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

The Breast

journal homepage: www.elsevier.com/brst



Viewpoints and debate

Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary UltraSouND)

Oreste Gentilini*, Umberto Veronesi

Division of Breast Surgery, European Institute of Oncology, Milano, Italy

STANDARDIZZAZIONE DELLA DIAGNOSI DEL LS CON OSNA

Annals of Surgery • Volume 255, Number 2, February 2012

ORIGINAL ARTICLE

Reliability of Whole Sentinel Lymph Node Analysis by One-Step Nucleic Acid Amplification for Intraoperative Diagnosis of Breast Cancer Metastases

Isabella Castellano, MD,† Luigia Macrì, MD,*† Cristina Deambrogio, MD,* Davide Balmativola, MD,*
Riccardo Bussone, MD,†‡ Ada Ala, MD,†‡ Claudio Coluccia, MD,†‡ and Anna Sapino, MD*†*

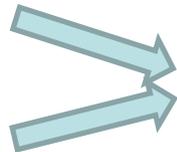
- Consente una diagnosi molecolare del linfonodo sentinella intraoperatoria

- Fornisce un risultato di

NEGATIVO

MICROMETASTASI

MACROMETASTASI



STOP



CAVO ASCELLARE



NOVITA' E AGGIORNAMENTI



Dalla Letteratura

Il ritorno all'istotipo

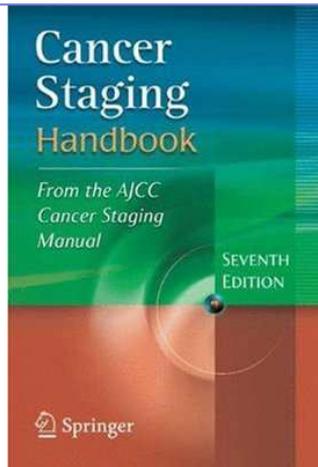
Nuova edizione della WHO

Il "tramonto" della diagnostica **tradizionale del linfonodo sentinella**

Nuova edizione delle European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis

Nuova edizione delle European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis

**AJCC/UICC TNM,
7th edition
October
2009**



pN0

No regional lymph node metastasis histologically, no additional examination for isolated tumor cells

pN0(i-)
pN0(i+)
pN0(mol-)
pN0(mol+)

pN1mi: MICROMETASTASES

pN1 a: METASTASES



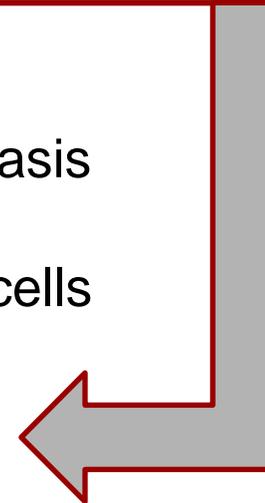
MOL+



pN0 (mol+)



Secondo OSNA



Grazie a tutti per
l'attenzione!