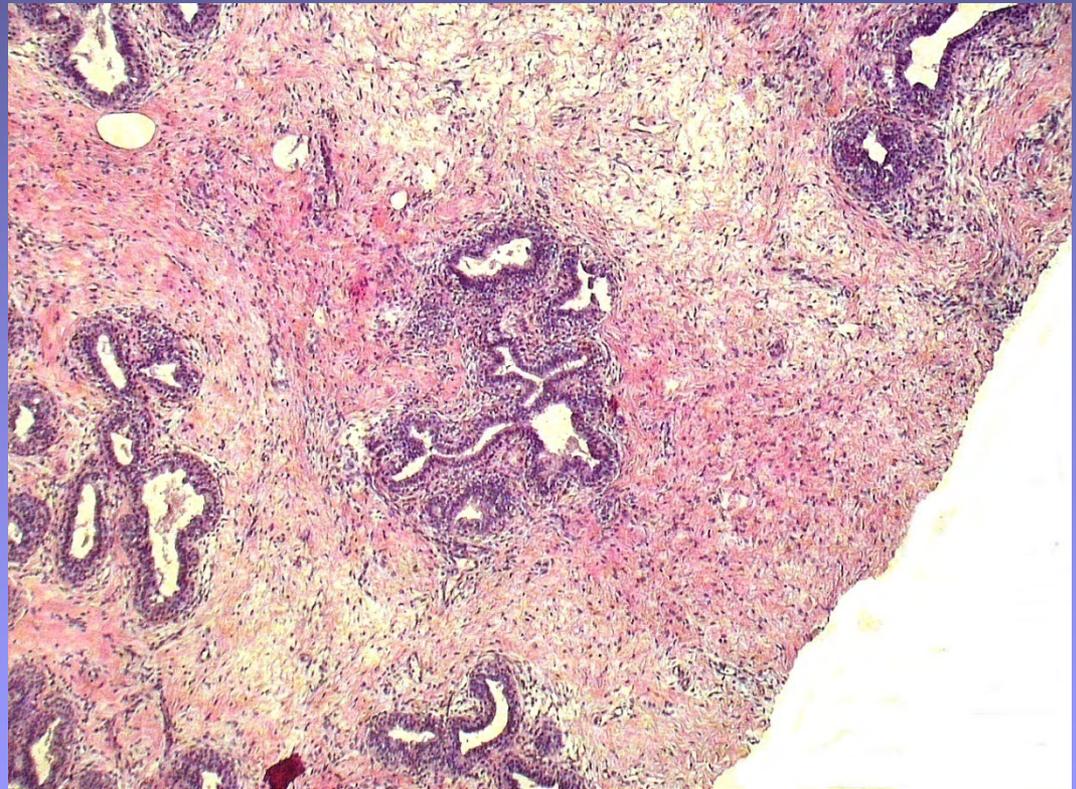


LESIONI FIBROEPITELIALI

NHSBSP, June
2001 :....a cellular
stroma within a
fibroepithelial
lesion... B3

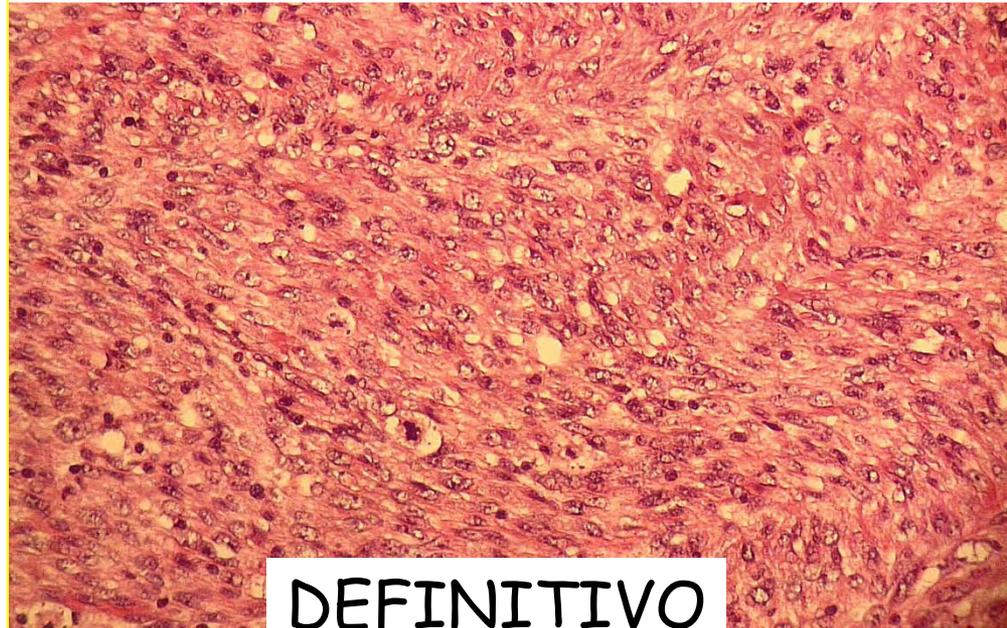


LESIONI FIBROEPITELIALI

INCIDENZA DI
MALIGNITA' (15 %)



AGOBIOPSIA



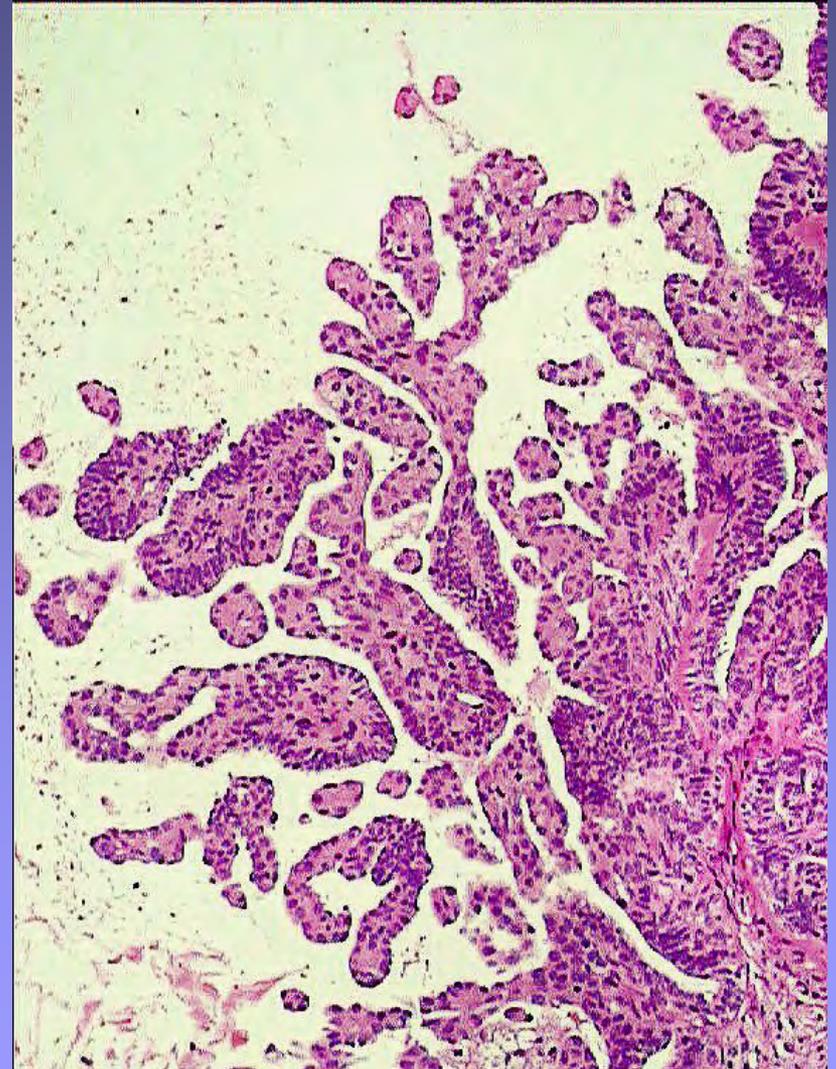
DEFINITIVO

Any fibroepithelial lesion with cellular stroma in which the differential diagnosis includes pyloides tumor must be excised for complete evaluation.

Jacobs et al, 2002

LESIONE PAPILLARE

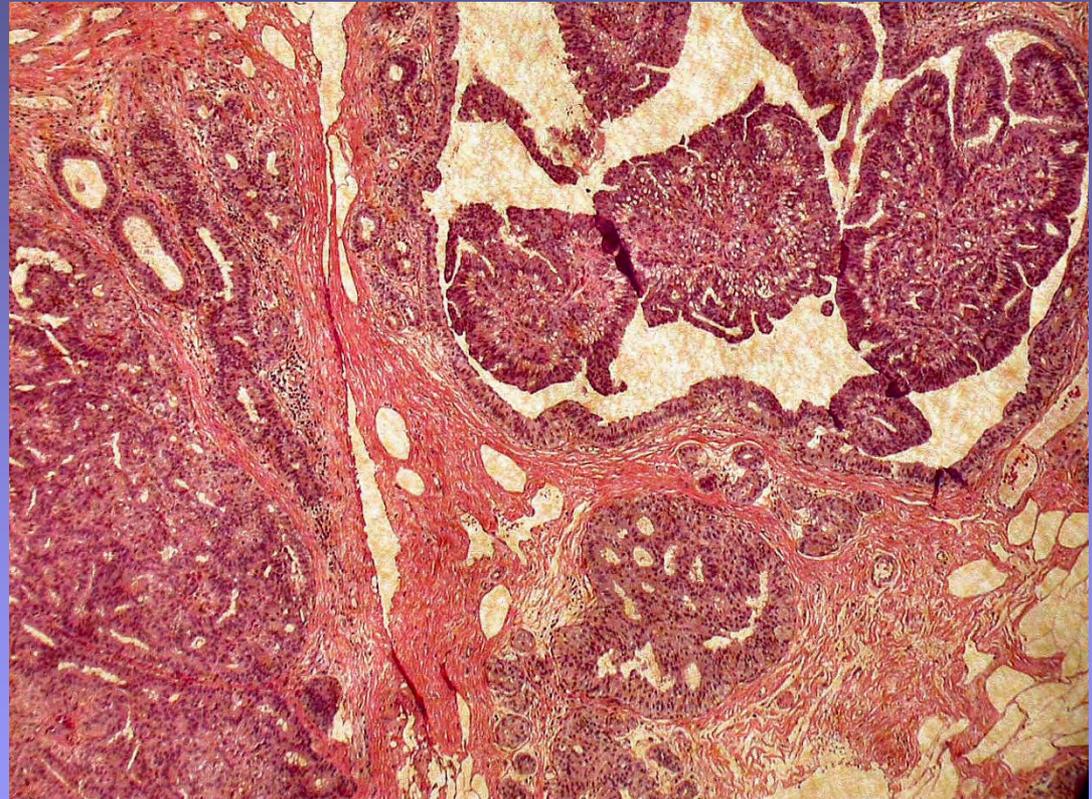
- Papilloma intraduttale
- CDIS con aspetti papillari, carcinoma papillare intracistico, carcinoma papillare invasivo
- Frammentarietà del materiale in esame amplifica le difficoltà interpretative



LESIONE PAPILLARE

INTERVENTO:
CA INFILTRANTE (18%)

NHSBSP, June 2001:
the majority of these
lesions should also be
designated B 3



Needle core biopsy can reliably distinguish between benign and malignant papillary lesions of the breast

P J Carder, J Garvican, I Haigh¹ & J C Liston¹

Department of Pathology, St James's University Hospital and ¹Leads/Wakefield Breast Screening Unit, Seacroft Hospital, Leeds, UK

Date of submission 12 August 2004

Accepted for publication 3 September 2004

Carder P J, Garvican J, Haigh I & Liston J C

(2005) *Histopathology* 46, 320-327

Needle core biopsy can reliably distinguish between benign and malignant papillary lesions of the breast

Aims: To review 21 screen-detected papillary lesions in which the core biopsy findings suggested a papillary lesion and to correlate pathological and radiological findings in order to assess the risks of associated malignancy and the need for surgical intervention. The appropriate management of non-malignant papillary breast lesions detected on needle core biopsy (NCB) is currently uncertain.

Methods and results: Forty-seven papillary breast lesions with a histological diagnosis of papilloma, papilloma with atypical ductal hyperplasia (ADH) or ductal carcinoma *in situ* (DCIS), multiple papillomas, 'papillomatosis' or papillary carcinoma (invasive or *in situ*) were identified from records at the Leeds Breast Screening and Assessment Unit. The cases were diagnosed between between May 1995 and May 2002. In 21 cases the previous NCB contained a papillary proliferation which had been categorized

as either 'B2', benign, 'B3', of uncertain malignant potential, or 'B4', suspicious of malignancy. All of the 19 'B3' or 'B4' cases and one of the two 'B2' lesions had undergone open surgical biopsy. All cases with a previous 'B4' were malignant on subsequent excision. All excised cases with a previous 'B3' or 'B2' were found benign, although four of the 'B3's derived from papillomata associated with an atypical proliferation amounting to ADH. In three of these four (75%) the papillary proliferation had been associated with epithelial hyperplasia of usual type (HUT) on the core and the radiological features were of a mass lesion detected on incident round screen which had increased in size.

Conclusion: Our results confirm the accuracy of NCB in the diagnosis of screen-detected papillary lesions of the breast. Surgical excision may not always be necessary following a 'B3' core biopsy.

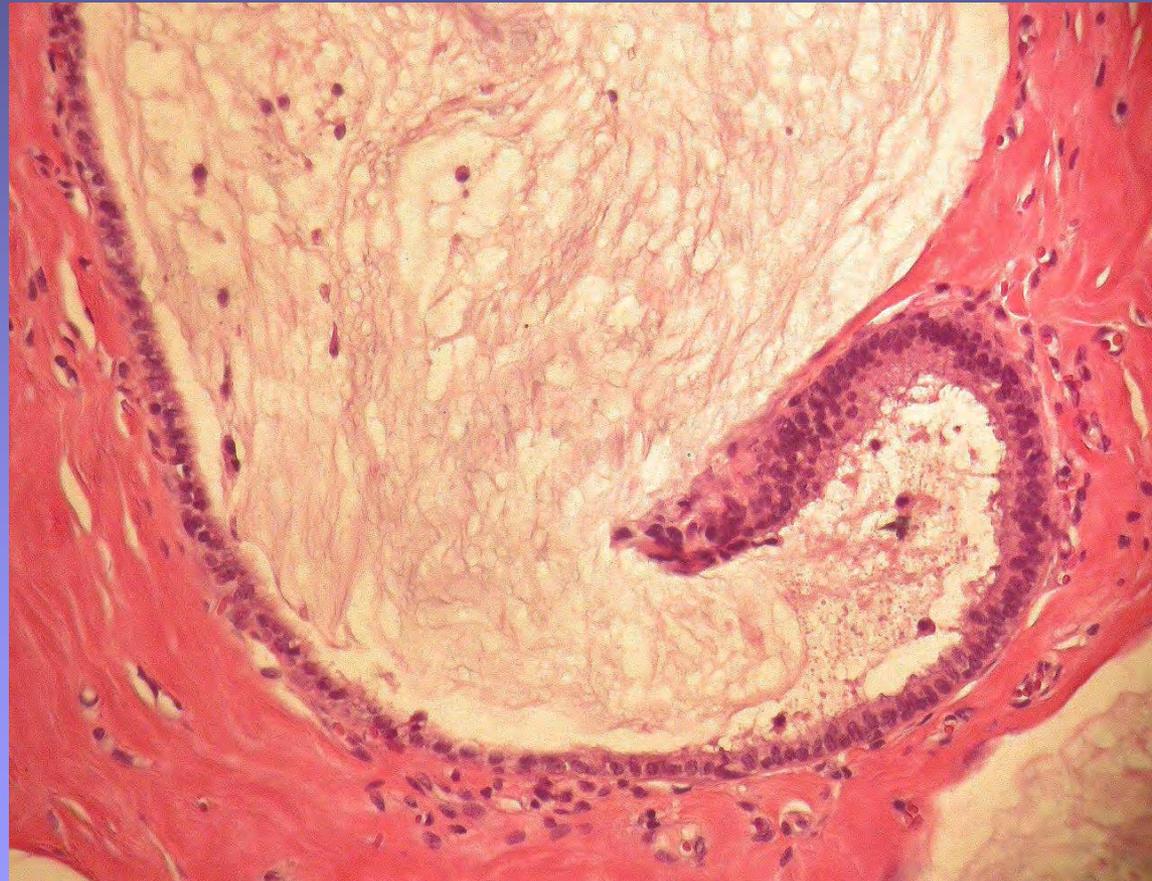
Keywords: breast screening mammotome, core biopsy, papillary carcinoma, papilloma

Abbreviations: ADH, atypical ductal hyperplasia; DCIS, ductal carcinoma *in situ*; HUT, hyperplasia of usual type; NCB, needle core biopsy; NHSBSP, National Health Service Breast Screening Programme

LESIONI MUOCOCELE-LIKE

**MIC: mammotome
intervento:**

**CDIS, CA
MUCINOSO
(66 % maligni)**



Surgical excision is warranted following a core biopsy diagnosis of mucocoele-like lesion of the breast

P J Carder,^{1,4} C E Murphy² & J C Liston^{3,4}

Departments of ¹Pathology, ²Surgery and ³Radiology, St James's University Hospital, and ⁴Leeds/Wakefield Breast Screening Unit, Seacroft Hospital, Leeds, UK

Date of submission 13 January 2003

Accepted for publication 27 February 2004



B3, che fare ?

“ The approach should be personalized and requires experience, good judgment and close interaction between the pathologist, the surgeon and the radiologist”

Rosai, 2004

B3, che fare ?

MIGLIORARE LA CONOSCENZA:

- **STUDI DI CORRELAZIONE IMAGING E ISTOLOGIA**
- **STUDI FOLLOW-UP**
- **TIPIZZAZIONE MOLECOLARE**

- **STUDI DI CONCORDANZA DIAGNOSTICA**

CONCORDANZA DIAGNOSTICA NELLE AGOBIOPSIE

**CONVEGNO NAZIONALE GISMa,
Ottobre 2007**

Simonetta Bianchi Dipartimento Patologia Umana ed Oncologia
AOU Careggi Firenze

Mariagrazia Cattani UO Anatomia Patologica Ospedale Maggiore Bologna

Mauro Biancalani UO Anatomia Patologica Empoli

Patologi Emilia Romagna

Patologi Piemonte

Patologi Toscana

Saverio Caini UO Epidemiologia molecolare e nutrizionale CSPO Firenze

Domenico Palli UO Epidemiologia molecolare e nutrizionale CSPO Firenze

Caratteristiche dataset

. 50 vetrini

- Selezionati dai patologi coordinatori
- Categorie diagnostiche da B1 a B5, particolare attenzione a B3
- B3: 5 sottogruppi diagnostici

**GRUPPO DI LAVORO GISMa - PATOLOGI
STUDIO DI CONCORDANZA DIAGNOSTICA
SU CORE BIOPSY**

Istruzioni operative

- Per ogni caso è stato scelto un vetrino rappresentativo della lesione
- Nella scheda indicato il pattern mammografico della lesione : Mic= microcalcificazioni, Opa= opacità, Dis= distorsione, Add= addensamento
- Categoria diagnostica B1- B5: indicare una sola categoria
- Per la categoria B5, specificare se B5a o B5b
- In caso di B2 specificare il sottogruppo mediante la relativa sigla (FA, FC ecc.)
- In caso di B3 specificare il sottogruppo mediante la relativa sigla (CCH withA, ADH ecc.)

Modalita' lettura

- 31 lettori (8 da Emilia-Romagna, 9 da Piemonte, 14 da Toscana) → i codici individuali sono stati resi anonimi e permutati
- Lettori → patologi con particolare interesse per patologia mammaria
- Tre ore di tempo

Risultati

- 50 casi
- 3 missing su 1650 letture totali (attribuita diagnosi di maggioranza)
- Definizione operativa: $B1+B2 = \text{negativo}$, $B3+B4+B5 = \text{positivo}$
- Diagnosi di maggioranza:
21 B2, 23 B3, 6 B5
→ 21 negativi, 29 positivi

VETRINO	DIAGNOSI DI MAGGIORANZA	B1	B2	B3	B4	B5
1	B2	0	21	10	0	0
2	B2	0	26	5	0	0
3	B3	0	10	18	3	0
4	B3	0	2	26	1	2
5	B3	0	7	24	0	0
6	B2	0	31	0	0	0
7	B2	0	16	15	0	0
8	B3	0	5	26	0	0
9	B3	0	0	30	0	1
10	B3	0	7	21	2	1
11	B3	0	7	24	0	0
12	B3	0	0	17	0	14
13	B3	0	14	17	0	0

VETRINO	DIAGNOSI DI MAGGIORANZA	B1	B2	B3	B4	B5
14	B3	0	0	26	1	4
15	B2	0	22	9	0	0
16	B2	0	19	10	1	1
17	B2	0	22	9	0	0
18	B5	0	0	0	0	31
19	B3	0	5	20	2	4
20	B2	0	23	8	0	0
21	B3	0	7	20	1	3
22	B5	0	1	10	3	17
23	B2	0	19	12	0	0
24	B5	0	0	0	2	29
25	B3	0	15	16	0	0

**CONCORDANZA DIAGNOSTICA NELLE
AGOBIOPSIE,
Convegno Nazionale Gisma, ottobre 2007**

VETRINO	DIAGNOSI DI MAGGIORANZA	B1	B2	B3	B4	B5
26	B2	3	27	1	0	0
27	B2	0	30	1	0	0
28	B3	0	6	17	0	8
29	B3	0	2	29	0	0
30	B2	0	20	10	0	1
31	B3	0	0	31	0	0
32	B2	0	23	8	0	0
33	B2	0	17	14	0	0
34	B3	0	0	25	4	2
35	B2	0	27	4	0	0
36	B2	0	18	13	0	0
37	B2	0	18	13	0	0
38	B2	0	16	15	0	0

VETRINO	DIAGNOSI DI MAGGIORANZA	B1	B2	B3	B4	B5
39	B3	0	2	28	0	1
40	B2	3	28	0	0	0
41	B3	5	11	15	0	0
42	B3	0	5	19	3	4
43	B5	0	0	0	1	30
44	B3	0	6	25	0	0
45	B5	0	0	0	2	29
46	B2	0	31	0	0	0
47	B3	0	1	30	0	0
48	B3	0	4	25	0	2
49	B2	0	23	6	0	2
50	B5	0	0	4	0	27

**CONCORDANZA DIAGNOSTICA NELLE
AGOBIOPSIE,
Convegno Nazionale Gisma, ottobre 2007**

Analisi della performance individuale (1)

		Gold standard	
		positivo	negativo
Lettura	positivo	veri positivi	falsi positivi
	negativo	falsi negativi	veri negativi

SENSIBILITA' = capacità di classificare correttamente i positivi = $vp / (vp + fn)$

SPECIFICITA' = capacità di classificare correttamente i negativi = $vn / (vn + fp)$

CONCORDANZA DIAGNOSTICA NELLE AGOBIOPSIE,
Convegno Nazionale Gisma, ottobre 2007

	veri positivi	veri negativi	falsi positivi	falsi negativi	tot	Sensibilità %	Specificità %
R1	25	19	2	4	50	0.86	0.90
R2	27	18	3	2	50	0.93	0.86
R3	26	18	3	3	50	0.90	0.86
R4	26	16	5	3	50	0.90	0.76
R5	27	18	3	2	50	0.93	0.86
R6	27	17	4	2	50	0.93	0.81
R7	26	12	9	3	50	0.90	0.57
R8	28	15	6	1	50	0.97	0.71
R9	26	21	0	3	50	0.90	1.00
R10	26	21	0	3	50	0.90	1.00
R11	23	14	7	6	50	0.79	0.67
R12	25	10	11	4	50	0.86	0.48
R13	21	16	5	8	50	0.72	0.76
R14	27	9	12	2	50	0.93	0.43
R15	26	13	8	3	50	0.90	0.62
R16	25	16	5	4	50	0.86	0.76
R17	26	15	6	3	50	0.90	0.71

Analisi della performance individuale (2)

		Gold standard	
		positivo	negativo
Lettura	positivo	veri positivi	falsi positivi
	negativo	falsi negativi	veri negativi

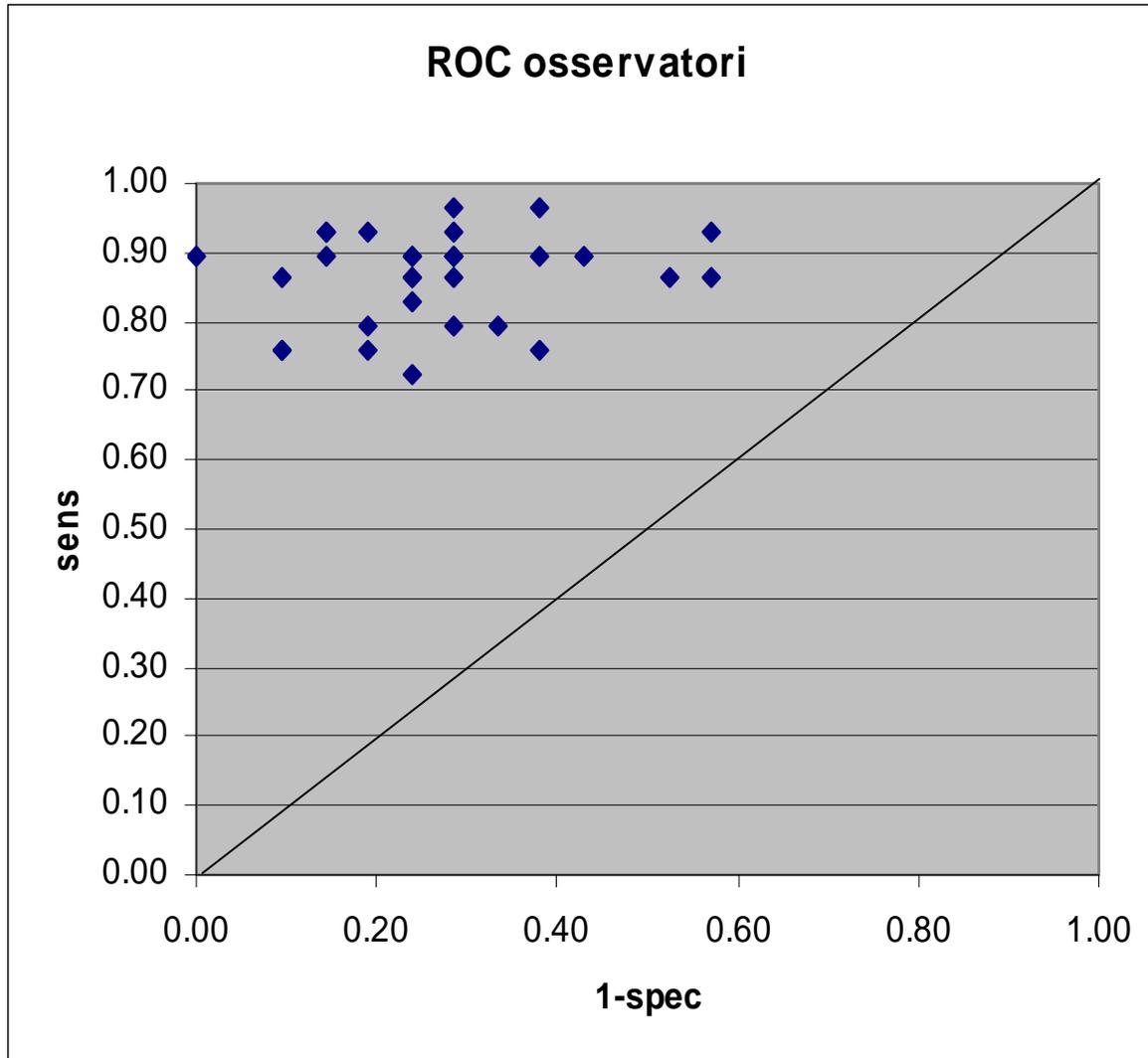
SENSIBILITA' = capacità di classificare correttamente i positivi = $vp / (vp + fn)$

SPECIFICITA' = capacità di classificare correttamente i negativi = $vn / (vn + fp)$

	veri positivi	veri negativi	falsi positivi	falsi negativi	tot	Sensibilità %	Specificità %
R18	22	19	2	7	50	0.76	0.90
R19	28	13	8	1	50	0.97	0.62
R20	24	16	5	5	50	0.83	0.76
R21	22	19	2	7	50	0.76	0.90
R22	22	17	4	7	50	0.76	0.81
R23	23	17	4	6	50	0.79	0.81
R24	23	15	6	6	50	0.79	0.71
R25	26	16	5	3	50	0.90	0.76
R26	26	15	6	3	50	0.90	0.71
R27	27	15	6	2	50	0.93	0.71
R28	25	9	12	4	50	0.86	0.43
R29	22	13	8	7	50	0.76	0.62
R30	25	16	5	4	50	0.86	0.76
R31	25	15	6	4	50	0.86	0.71

CONCORDANZA DIAGNOSTICA NELLE AGOBIOPSIE,
Convegno Nazionale Gisma, ottobre 2007

Curva ROC (singoli osservatori)



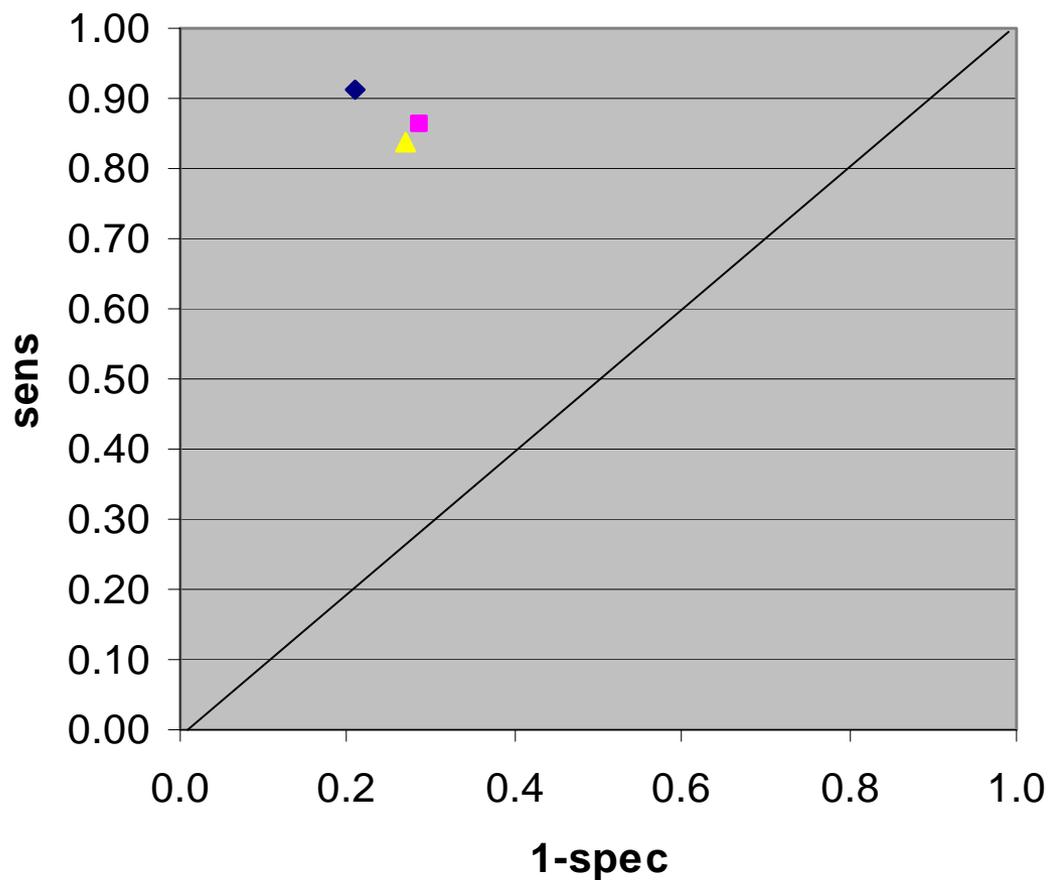
- Elevata **sensibilità** → punti collocati in alto nel grafico

- Elevata **specificità** → punti collocati verso il lato sinistro del grafico

- **CONCLUSIONI**: buona sensibilità (75% dei lettori ha sens > 80%), specificità non sempre soddisfacente (4 lettori hanno spec < 60%)

Analisi della performance per gruppo regionale

ROC gruppi



- ◆ EMILIA-ROMAGNA
- PIEMONTE
- ▲ TOSCANA

EMILIA-ROMAGNA

sens = 0.91
spec = 0.79

PIEMONTE

sens = 0.86
spec = 0.71

TOSCANA

sens = 0.84
spec = 0.73

**CONCORDANZA DIAGNOSTICA
NELLE AGOBIOPSIE,
Convegno Nazionale Gisma, ottobre
2007**

Statistica kappa

Kappa: misura di concordanza fra osservatori,
“depurata” dall’accordo casuale

Valori

$K = 0$	concordanza nulla
$0,01 < K < 0,20$	concordanza scarsa
$0,21 < K < 0,40$	concordanza modesta
$0,41 < K < 0,60$	concordanza moderata
$0,61 < K < 0,80$	concordanza sostanziale
$0,81 < K < 1,00$	concordanza quasi perfetta
$K = 1$	concordanza perfetta

(Landis e Koch, 1977)

CONCORDANZA DIAGNOSTICA NELLE
AGOBIOPSIE,
Convegno Nazionale Gisma, ottobre 2007

Concordanza **inter-individuale*** nella diagnosi delle CB (negativi vs positivi)

- Su 930 k inter-individuali calcolati, ve ne sono **13** che hanno un valore > 0.80 : tutti e 13 sono fra osservatori dello stesso gruppo.
- Fra due osservatori vi è concordanza perfetta ($K = 1$).

* valori elevati di concordanza inter-individuale non implicano niente a proposito della performance: due soggetti che danno lo stesso giudizio su tutti i vetrini, ma sbagliando tutte le diagnosi, hanno $K = 1$, ma performance pessima ($\text{sens} = 0$, $\text{spec} = 0$)

Concordanza individuale con il “gold standard”^o (= diagnosi di maggioranza)

	K
R1	0.76
R2	0.79
R3	0.75
R4	0.67
R5	0.79
R6	0.75
R7	0.49
R8	0.70
R9	0.88
R10	0.88

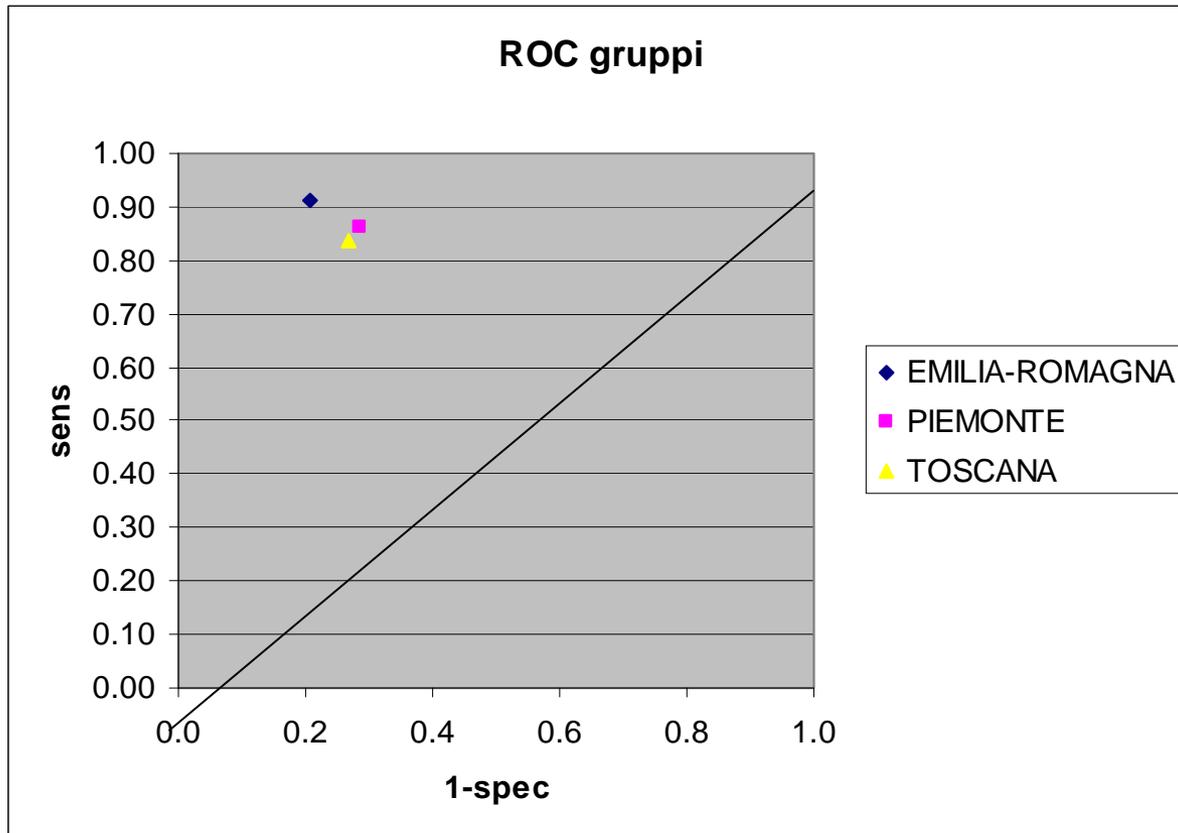
	K
R11	0.46
R12	0.35
R13	0.48
R14	0.38
R15	0.53
R16	0.63
R17	0.62
R18	0.64
R19	0.61
R20	0.59

	K
R21	0.64
R22	0.56
R23	0.59
R24	0.51
R25	0.67
R26	0.62
R27	0.66
R28	0.31
R29	0.38
R30	0.63
R31	0.58

- 4 lettori hanno una performance complessiva “modesta”
 - 2 lettori hanno una performance complessiva “quasi perfetta” ...
- ... ma sono gli stessi due lettori con concordanza inter-individuale perfetta!

la concordanza individuale con il gold standard può essere interpretata come una **misura di performance individuale complessiva** (dunque risente sia della sensibilità sia della specificità)

Concordanza dei gruppi regionali con il “gold standard”^a (= diagnosi di maggioranza)



EMILIA-ROMAGNA:

$K = 0.71$ (sens = 0.91
spec = 0.79)

PIEMONTE: $K = 0.58$
(sens = 0.86, spec = 0.71)

TOSCANA: $K = 0.57$
(sens = 0.84, spec = 0.73)

^a in quanto misura di performance complessiva di gruppo, i valori di K risultano coerenti con la curva ROC di gruppo: l'Emilia-Romagna ha la migliore performance complessiva (migliore sens e migliore spec), Piemonte e Toscana sono più o meno sullo stesso livello

Analisi per sottotipi B3: il dataset

- 23 casi hanno come diagnosi di maggioranza B3
- Fra questi 23, la diagnosi di maggioranza per sottotipi è:

- 8 CCLA
- 5 ADH
- 5 LIN
- 1 TF
- 2 LP
- 2 RS

... ma c'è una certa differenza nell'accordo fra gli operatori per i diversi sottotipi di B3

Problema delle **diagnosi multiple**: su 527 letture totali, 39 indicano 2 o 3 sottotipi compatibili col quadro istologico

Analisi per sottotipi di B3: accordo fra lettori (1)

		Diagnosi							n° vetrini
		CCLA	ADH	LIN	TF	LP	RS	missing	
Diagnosi di maggioranza	CCLA	73.1%	20.9%	1.3%	0.0%	0.6%	0.3%	3.8%	8
	ADH	22.6%	58.4%	4.2%	0.0%	7.7%	3.6%	3.5%	5
	LIN	9.1%	6.2%	82.2%	0.0%	0.0%	0.0%	2.5%	5
	TF	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1
	LP	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	98.2%	1.8%	0.0%	2
	RS	6.5%	15.2%	0.0%	0.0%	0.0%	76.1%	2.2%	2
									23

Come si può vedere, quando la diagnosi di maggioranza è **TF** o **LP**, la concordanza fra i diversi lettori è pressoché completa

Analisi per sottotipi di B3: accordo fra lettori (2)

		Diagnosi							n° vetrini
		CCLA	ADH	LIN	TF	LP	RS	missing	
Diagnosi di maggioranza	CCLA	73.1%	20.9%	1.3%	0.0%	0.6%	0.3%	3.8%	8
	ADH	22.6%	58.4%	4.2%	0.0%	7.7%	3.6%	3.5%	5
	LIN	9.1%	6.2%	82.2%	0.0%	0.0%	0.0%	2.5%	5
	TF	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1
	LP	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	98.2%	1.8%	0.0%	2
	RS	6.5%	15.2%	0.0%	0.0%	0.0%	76.1%	2.2%	2
									23

La situazione più incerta si ha per **ADH**: la diagnosi di maggioranza si basa su soltanto il **58%** delle letture totali, mentre nel 23% si indica come risultato CCLA e nell'8% LP.

Analisi per sottotipi di B3: accordo fra lettori (3)

		Diagnosi							n° vetrini
		CCLA	ADH	LIN	TF	LP	RS	missing	
Diagnosi di maggioranza	CCLA	73.1%	20.9%	1.3%	0.0%	0.6%	0.3%	3.8%	8
	ADH	22.6%	58.4%	4.2%	0.0%	7.7%	3.6%	3.5%	5
	LIN	9.1%	6.2%	82.2%	0.0%	0.0%	0.0%	2.5%	5
	TF	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1
	LP	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	98.2%	1.8%	0.0%	2
	RS	6.5%	15.2%	0.0%	0.0%	0.0%	76.1%	2.2%	2
									23

Anche le diagnosi di **CCLA** e **RS** presentano qualche incertezza: in particolare, entrambi i sottotipi sono stati diagnosticati come ADH (21% e 15% dei casi rispettivamente)

Studio di concordanza diagnostica su core biopsy: conclusioni

- Ai risultati ottenuti devono seguire incontri di condivisione tra i coordinatori e i gruppi regionali
- Migliorare condivisione dell'interpretazione del dato tra le diverse competenze (statistici-patologi)
- Necessari studi di correlazione radiologica ed istologica
- Migliorare conoscenza interdisciplinare delle problematiche legate all'interpretazione diagnostica e alle conseguenti decisioni terapeutiche

Columnar Cell Lesions of the Breast: the Missing Link in Breast Cancer Progression?

A Morphological and Molecular Analysis

Peter T. Simpson, PhD,* Theo Gale, BSc,* Jorge S. Reis-Filho, MD,* Chris Jones, PhD,† Suzanne Parry, MSc,* John P. Sloane, FRCPath,‡ Andrew Hanby, FRCPath,§ Sarah E. Pinder, FRCPath,k Andrew H. S. Lee, MRCPath,k Steve Humphreys, FRCPath,¶ Ian O. Ellis, FRCPath,k and Sunil R. Lakhani, FRCPath*#**

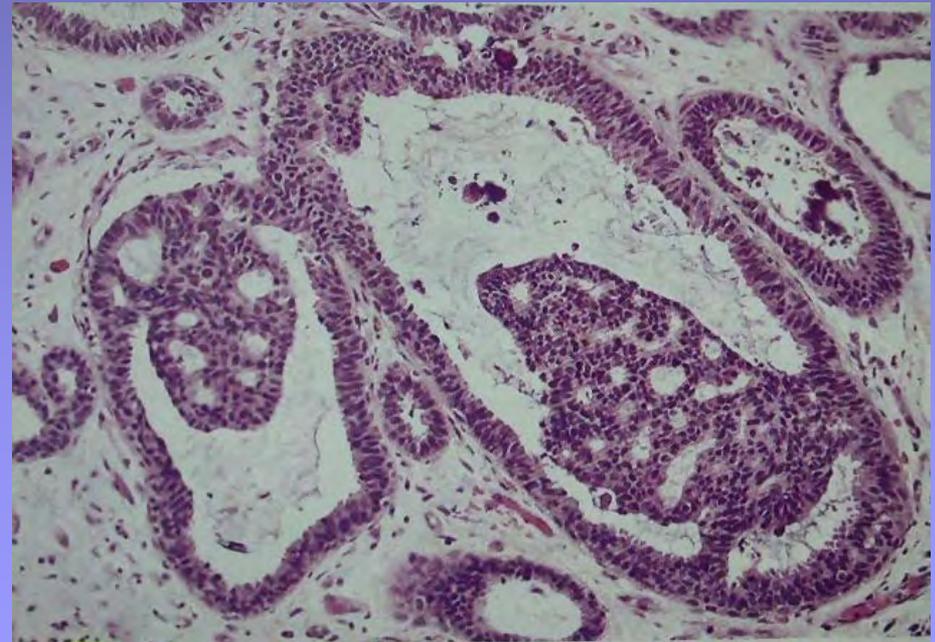
Am J Surg Pathol 29, Number 6, June 2005

CCLs were ER and PgR positive, CK 5/6 and CK 14 negative, exhibit low numbers of genetic alteration and recurrent 16Q loss, features that are similar to those of low grade in situ and invasive carcinoma.

IPERPLASIA DUTTALE ATIPICA

"...the same lesion may be designated as a cancer (DCIS) by one pathologist but a not cancer (ADH or UDH) by another..... The patient may have re-excision, radiation therapy and even mastectomy or may simply enter a life-long follow-up regimen"...

Tavassoli FA, 2001



" ...One should be a little concerned about the judgment of the pathologist who claims to be able to make an unequivocal diagnosis of benignancy or malignancy in every case... "

Rosai and Ackerman's
Surgical pathology,
Elsevier Inc 2004

ORIGINAL ARTICLE

Anna Sapino · Alfonso Frigerio
Johannes Leo Peterse · Riccardo Arisio
Claudio Coluccia · Gianni Bussolati

Mammographically detected in situ lobular carcinomas of the breast

