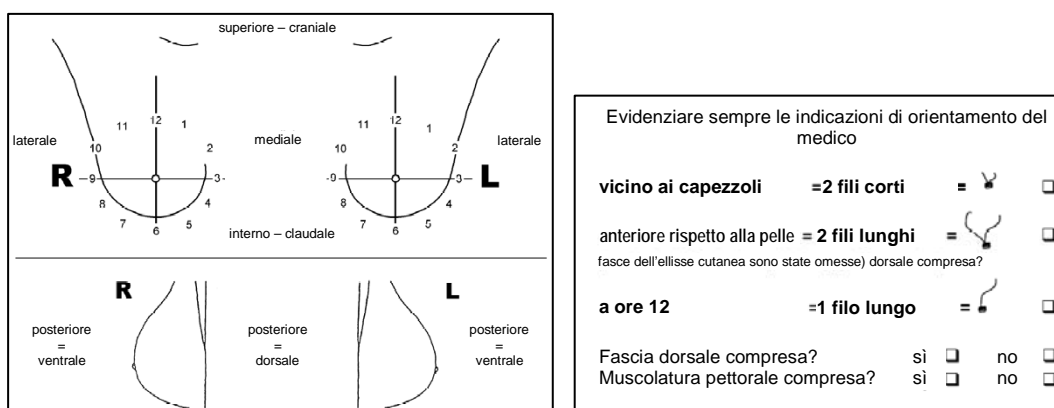
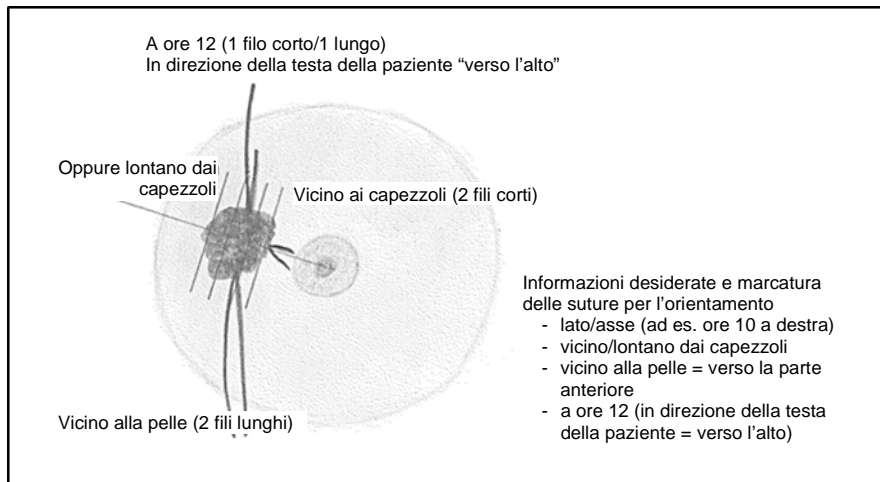


Mammella

A. Informazioni cliniche

- Data e ora del prelievo di tessuto (soprattutto in caso di invio di materiale allo stato “fresco” ai fini della crioconservazione, nonché per valutare la durata della fissazione in formalina per Her2/neu IHC → di 6 ore in caso di escissione)
- Riferimento relativo al lato e alla localizzazione (mammella destra, sinistra, quadrante, corpo ghiandolare centrale, estensione ascellare)
- Tipo di prelievo dei tessuti (biopsia con punzone, biopsie sottovuoto/con mammotome, tumorectomia, segmentectomia, mastectomia sottocutanea, mastectomia “nipple-sparing”, mastectomia)
- Orientamento delle resezioni tumorali mediante le clip, le suture, l’arpione, schema (idealmente i chirurghi e i patologi dovrebbero concordare uno standard di orientamento uniforme e ricorrente).
- Eventuali informazioni sulla diagnosi clinica e sulla diagnostica per immagini (rilevamento di calcificazione, risultati focali, alterazioni della normale architettura in caso di biopsie preoperatorie).
- Eventuali informazioni sull’anamnesi familiare
- Risultati radiologici, compresa la classificazione BI-RADS (I-V)
- Eventuali risultati preliminari patologici e citologici di istituti interni ed esterni
- Risultati clinici rilevanti per la diagnosi (ad es. pelle a buccia d’arancia, multifocalità, recidiva locale)
- Questioni particolari
- Rischio di infezione per il laboratorio (epatite virale, HIV, ecc.)
- Per una comunicazione migliore tra i patologi e i clinici referenti, per i preparati mammari si raccomanda l’utilizzo di un modulo di invio standardizzato. Si dovrebbe puntare ad avvalersi di un linguaggio uniforme per quanto riguarda le localizzazioni (per l’uso “laterale” e “mediale”, ad esempio, si dovrebbe usare “a ore 3” e “a ore 9”, e nei preparati dei quadranti interni sussiste inoltre la possibilità di confonderli).





B. Macroscopia/Valutazione istologica

Biopsia con punzone / Biopsie sottovuoto/con mammotome

Macroscopia:

Numero di punzoni, lunghezza dei punzoni, colore, consistenza

Esempio: un cilindro di tessuto di colore marrone chiaro... mm / ... Frammento

Esempio: frammenti di biopsia multipli (ad es. 9) di colore rossastro fino a ... mm di spessore e ... mm di lunghezza.

A seconda dello spessore e del numero di cilindri, utilizzare più capsule. Tutte le biopsie sono incorporate.

Valutazione istologica:

Biopsie con punzone: almeno 3 sezioni a strati (HE) e sufficienti sezioni non colorate (7-10) per un esame supplementare.

Biopsie sottovuoto: almeno 3 sezioni a gradini (HE) e sufficienti sezioni non colorate (3-5) per un esame supplementare.

Colorazione speciale (PAS, ECG opzionali)

Preparati per tumorectomia/segmentectomia

Macroscopia, generale:

dimensioni sui 3 assi e peso per ogni asse (soprattutto per la chirurgia di riduzione). Documentare la condizione del preparato e la sezione orientata su un'immagine completa schematica o su una stampa a video. Laminare la sezione orientata lungo l'asse del segmento.

Descrivere forma / consistenza / conformazione della superficie (incapsulata, recisa, lacerata, ecc.) / punti di orientamento.

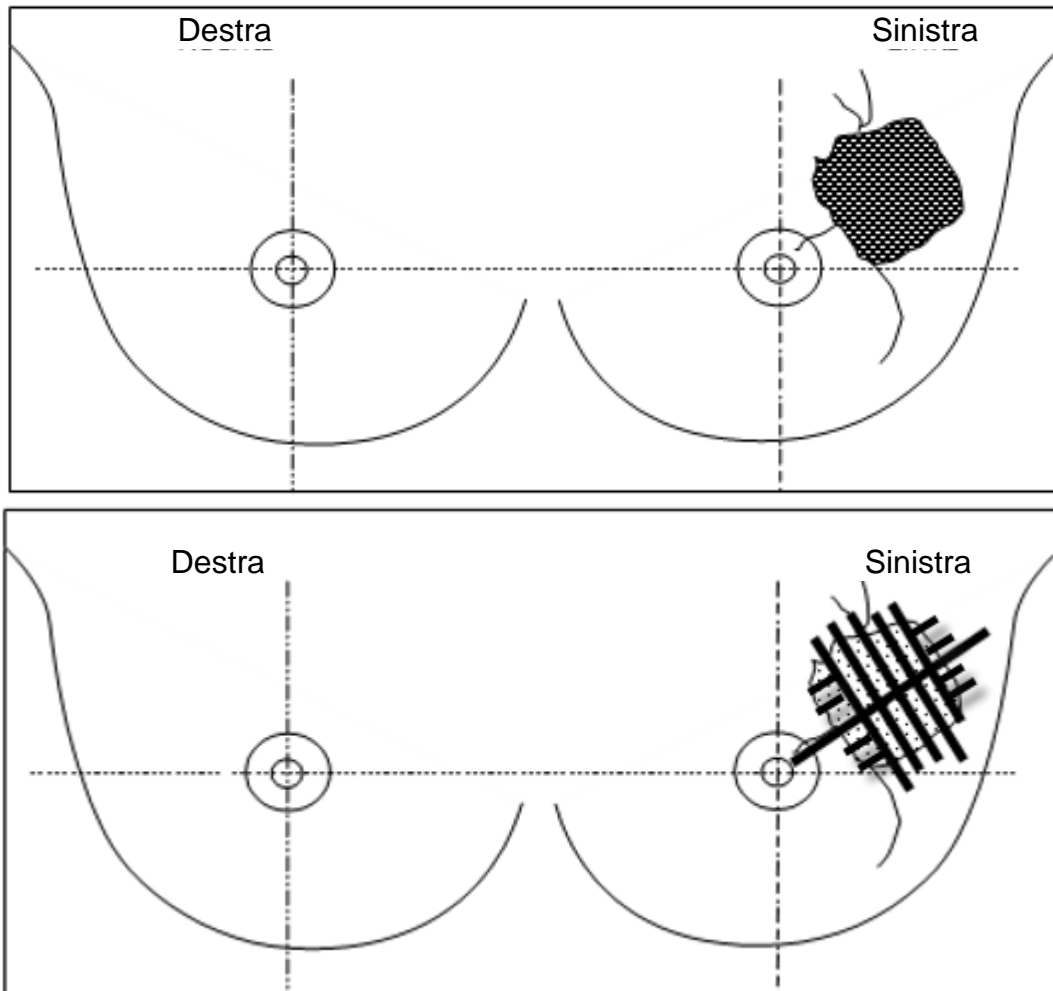
Evidenziare il preparato con almeno 3-4 colori di inchiostro e registrare i colori in modo preciso in una macro di testo (ad esempio lato pettorale di colore nero, lato ventrale di colore rosso, craniale di colore verde, caudale di colore blu. Si raccomanda di creare uno schema di colori uniforme e ricorrente). Se il preparato non può essere orientato, consultare il chirurgo e/o documentarlo.

Eseguire un'immagine schematica completa di ogni preparato (lumpectomia, segmentectomia) (ad es. mediante una stampa a video rappresentare il modo in cui il preparato si troverebbe nella paziente).

Sulla stampa a video mantenere la sezione orientata.

Prelievo di campioni, in generale:

Il numero di blocchi di tessuto dipende dalle dimensioni (anatomiche) e dal tipo di materiale inviato, dal numero e dalle dimensioni delle lesioni evidenti durante la mammografia e la palpazione, nonché dalla patologia sottostante (Linee guida S3 e CAP)



Tumorectomia di un risultato benigno

(Fibroadenoma = FA, Tumore filloide = PT, mastopatia, fibrosi, iperplasia stromale pseudoangiomatosa = PASH).

Macroscopia:

Dissezionare il preparato orientato in sezioni sottili di 2 – 3 mm.
Indicare le dimensioni del tumore. Descrivere il parenchima mammario aderente.
Descrivere la distanza dai margini della resezione. Innanzitutto documentare e contrassegnare con inchiostro, come nel caso di un risultato maligno.

Valutazione istologica

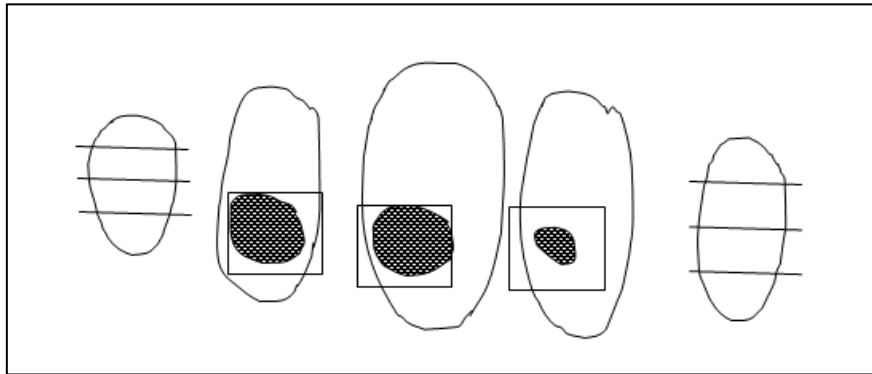
Fibroadenoma / PASH / Mastopatia

Blocchi:	1-3	FA	HE
	4-6	Tessuto di riferimento con RR	HE

Tumore filloide:

Blocchi:	1-5/6	PT (1 sezione per centimetro di tumore)	HE
	7-12	Tessuto di riferimento con margini della resezione	HE

Il numero di blocchi è un valore indicativo schematico e può discostarsi da questo schema a seconda della dimensione dei risultati e della dimensione del preparato.

**Segmentectomia di un risultato palpabile, ovvero in caso di carcinoma****Macroscopia:**

descrivere le dimensioni (3 livelli), il colore, la consistenza, i contorni, le marcature delle suture, la distanza da tutti i margini resecati. Descrivere il canale di perforazione di una precedente biopsia, se presente.

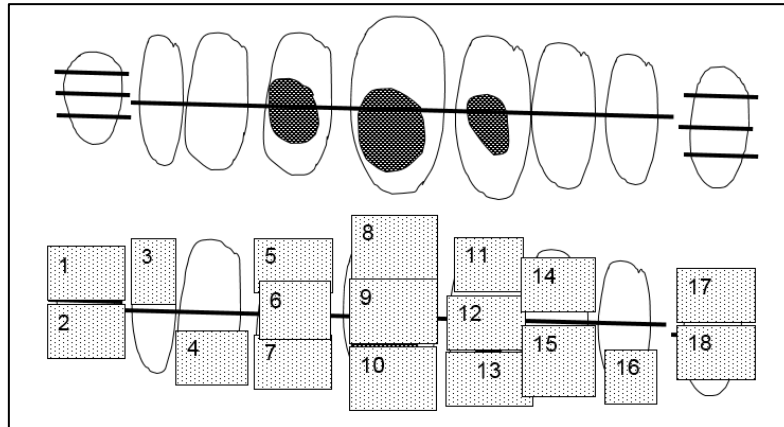
Descrivere il tessuto della mammella adiacente.

CAVE: non confondere focolaio di carcinoma con il canale di punzonatura macroscopico (consultare sempre la diagnosi preliminare)

Valutazione istologica:

Blocchi:	1-2	RR vicino al capezzolo	HE
	3-4	RR lontano dal capezzolo	HE
	5-8	Tu (con RR) – sezione intera	HE
	9-12	Tu (con RR) – sezione intera	HE
	13-16	Tu (con RR) – sezione intera	HE
	17-24	Mammella residua	

I tessuti asportati per escissione di dimensioni più piccole dovrebbero essere completamente incorporati, mentre quelli più grandi dell'intero preparato dovrebbero essere campionati con un prelievo di campioni a "zig-zag".



Il numero di blocchi è un valore indicativo schematico e può discostarsi da questo schema a seconda della dimensione dei risultati e della dimensione del preparato.

In caso di tumori di dimensioni maggiori di 1,5 cm e chiaramente identificabili, se il tessuto viene inviato allo stato “fresco”, può essere congelata una piccola parte (una parte di tessuto tumorale e normale non più grande di 5 x 5 mm) (come ultima priorità dopo l'incapsulamento secondo lo schema indicato in precedenza).

Segmentectomia di un risultato non palpabile

(per lo più con DCIS (carcinoma duttale in situ) o microcalcificazione nell'imaging)

Macroscopia

Analogamente ai risultati palpabili: Dissezionare il preparato orientato in sezioni sottili di 2 – 3 mm, partendo perpendicolarmente rispetto all'asse del dotto lattifero, vicino al capezzolo e allontanandosi da esso

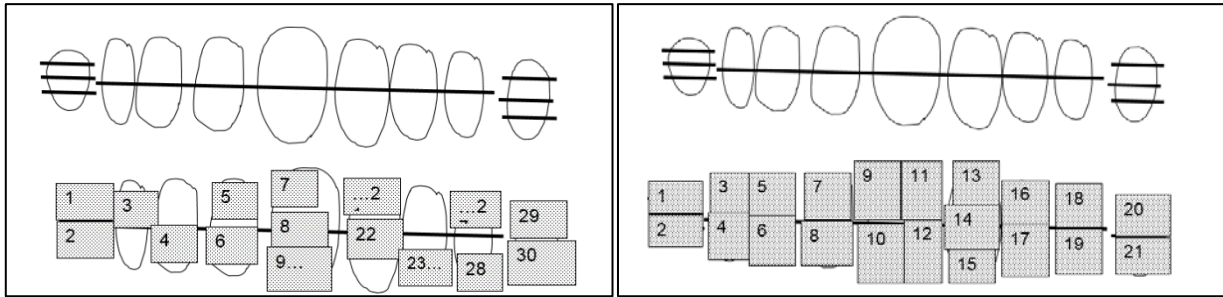
Se non ci sono risultati macroscopici riconoscibili, documentatelo per iscritto.

Nel caso di preparati della tumorectomia senza tumore visibile al macroscopio o palpabile, si raccomanda di incorporare l'intero preparato nella prima procedura, poiché con una procedura doppia l'intero preparato ne risente, e quindi la relazione di un'eventuale tumore microscopico con i margini della resezione non può essere determinata in maniera affidabile (questo solitamente viene riscontrato nei preparati fino ad un massimo di 5-7 cm). Documentazione dell'assegnazione dei blocchi su disegno schematico o immagine.

I preparati per la tumorectomia per la microcalcificazione mammografica (di solito con marcatura ad arpione) devono essere inviati insieme alle radiografie. Eventuali incorporazione in sezioni di grandi dimensioni (se possibile). Se non si trovano rilevamenti di calcificazioni adeguate (cioè con una grandezza minima di 0,1-0,2 mm) sulle prime sezioni, i blocchi vengono sottoposti a raggi X e vengono effettuate specifiche sezioni a strati.

Valutazione istologica

- Fino a 7 cm: incorporare tutto.
- A partire da 7 cm: campionamento esteso (circa 30 blocchi). Senza risultati secondo l'immagine della stampa a video (registrata cartograficamente sull'immagine), eseguire massimo 30 sezioni. Conservare il tessuto rimanente orientato in modo rigido su sughero. Sezioni di ogni lamella di preparato, se possibile.



Il numero di blocchi è un valore indicativo schematico e può discostarsi da questo schema a seconda della dimensione dei risultati e della dimensione del preparato.

Mastectomia

Per i preparati della mastectomia, incorporare in blocchi il tumore o la cavità della ferita (successivamente alla precedente BCT) oppure la cicatrice (successivamente alla precedente chemioterapia neoadiuvante) insieme alle relazioni con i margini della resezione e con la pelle, il capezzolo, nonché almeno un blocco rappresentativo per ogni quadrante.

Ricerca dei linfonodi nel tessuto adiposo dell'estensione ascellare.

Se è noto il DCIS, consultare la biopsia preliminare e l'imaging, quindi incorporare in modo estensivo.

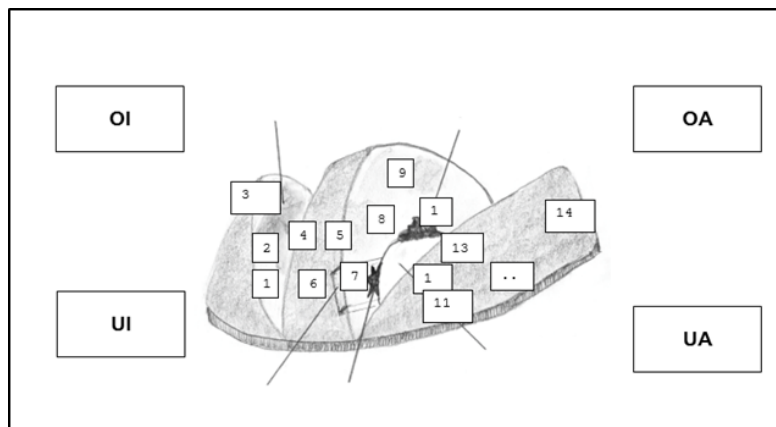
Effettuare una stampa a video/schema descrittivo di ogni mastectomia e registrare la sezione orientata e la rimozione del blocco sull'immagine.

Valutazione istologica:

Sezione orientata: Acquisire le lamelle da ore 3 a ore 9

10-25 blocchi (a seconda della questione e dei risultati macroscopici)

HE



Il numero di blocchi è un valore indicativo schematico e può discostarsi da questo schema a seconda della dimensione dei risultati e della dimensione del preparato.

Preparati successivi alla chemioterapia preoperatoria

Macroscopia:

identificazione e descrizione dei risultati macroscopici dell'area o del letto tumorale sospetti. Dopo la terapia neoadiuvante, incorporazione del tumore, se visibile o palpabile, con le sue relazioni con i margini della resezione.

Incorporare il capezzolo e almeno un blocco rappresentativo per ogni quadrante.

Ricerca dei linfonodi nel tessuto adiposo dell'estensione ascellare.

Se non è possibile delimitare il tumore, incorporare in modo ampio in diversi blocchi la regione in cui il tumore

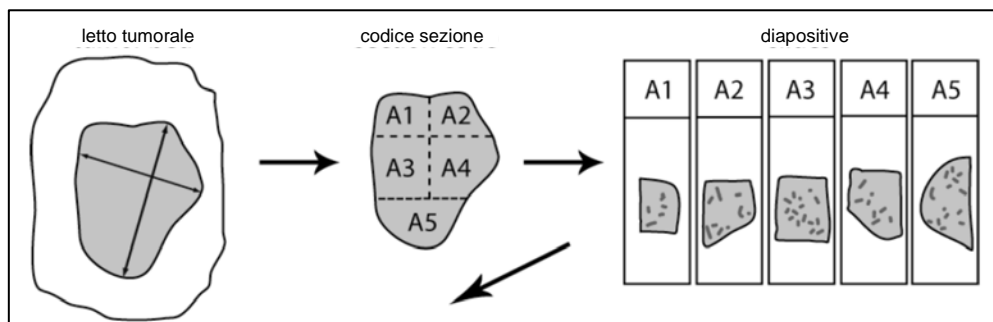
si trovava prima della chemioterapia (informazioni cliniche, imaging, clip, emorragie, cicatrici). Accurata documentazione dei preparati del blocco.

- Documentazione del diametro del tumore più grande (ottimale 3 dimensioni, tuttavia ne sono sufficienti almeno 2)
- Incorporazione dell'area con le dimensioni più grandi (perpendicolari tra loro).
- Documentazione dell'orientamento delle sezioni (fotografia, didascalia...)
- Ulteriori sezioni dalle aree circostanti
- Dovrebbero essere sufficienti sezioni rappresentative di un letto tumorale ampio ed evidente.

Valutazione istologica:

Schema A: Se nessun tumore è macroscopicamente visibile: analogamente ai risultati maligni non palpabili (vedi sopra).

Schema B: Se sono presenti focolai tumorali macroscopici: incorporare l'intero letto tumorale ed effettuare un campionamento esteso su entrambi i lati del letto tumorale e il restante campione di mammella, analogamente ai risultati palpabili maligni (vedi sopra).



(Rif.10-11)

Chirurgia di riduzione, ginecomastia

Macroscopia

nessuna marcatura con inchiostro, nessun disegno schematico, documentare solamente le dimensioni e il peso, acquisire in lamelle e incorporare in modo rappresentativo (compresa la pelle).

Valutazione istologica:

Sezioni: di aree cospicue, incorporando le aree della fibrosi e i campioni di tessuto.
Circa 4 blocchi per lato (a seconda dei risultati macroscopici) HE

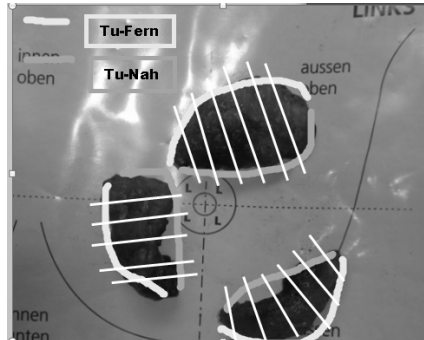
Resezioni successive

Macroscopia

nei preparati orientati e più grandi, segnare l'area vicina e lontana dal tumore con due colori, oppure con colori supplementari

Valutazione istologica:

Incorporare > 3 cm completamente	HE
Campionamento < 3 cm	HE



Linfonodi sentinella nel carcinoma mammario

Le linee guida S3/AGO specificano che la tecnica dell'analisi dei linfonodi sentinella ha come obiettivo il rilevamento di tutte le macrometastasi (> 0,2 cm) e l'identificazione delle micrometastasi (< 0,2 cm, ma > 200 µm) è considerata opportuna ma non obbligatoria, e che l'esame mira esplicitamente all'individuazione delle cellule tumorali isolate (ITC).

La valutazione tiene conto di questo calcolo massimo. Le varianti possono essere scelte in consultazione con il medico.

Valutazione istologica:

1. I linfonodi con diametro < 0,5 cm vengono incorporati completamente
2. I linfonodi con diametro tra 0,5 e 0,7 cm sono dimezzati lungo l'asse longitudinale o acquisiti in lamelle in sezioni con 2-3 mm di spessore. Questi sono poi incorporati in un contenitore
3. I linfonodi con diametro superiore a 0,7 cm sono acquisiti in lamelle in sezioni con 2-3 mm di spessore. Questi sono poi incorporati in un contenitore

Incorporare sempre il tessuto adiposo adiacente in modo che non siano tralasciati altri piccoli linfonodi non palpabili.

Variante A

4A. Una sezione congelata HE per metà di linfonodo, oppure per sezione o preparato del test da contatto intraoperatorio

5A. La diagnosi viene inoltrata, nessun stadio nella sezione congelata

6A. Fissazione del tessuto rimanente in formalina tamponata al 10%. Se le macrometastasi sono state diagnosticate con sezione congelata, solo una sezione HE del materiale paraffinico, altrimenti continuare con le fasi 7-10.

Variante B

4B. Una sezione congelata HE per metà di linfonodo oppure sezione in diverse sezioni trasversali per ridurre il più possibile il rischio di tralasciare una macrometastasi nelle SS (sezioni in serie)

5B. Fissazione del tessuto rimanente in formalina tamponata al 10%.

6B. Se le macrometastasi sono state diagnosticate con sezione congelata, solo una sezione HE del materiale paraffinico, altrimenti continuare con le fasi 7-10.

Variante C

4C. Nessuna sezione congelata

5C. Fissazione del tessuto in formalina tamponata al 10%

6C. Viene esaminata una sezione HE. Se è presente una macrometastasi, non ci sono ulteriori azioni da eseguire, oppure continuare con le fasi 7-10.

7. Il linfonodo sentinella è completamente valutato in sezioni a strati. Vengono preparate un HE e fino a un massimo di 3 sezioni non colorate per ogni strato per un'eventuale esame immunohistochimico. La distanza degli strati è di 200-400 µm.

8. Viene preparato un HE da tutte le sezioni a strati che innanzitutto viene valutato per le metastasi.

9. Se vengono rilevate cellule carcinomatose, nessun altro esame.

10. Se non è stato rilevato alcun carcinoma **facoltativamente** eseguire esame immunohistochimico (**per i carcinomi lobulari**) con marcatori di citocheratina locali su sezioni non colorate secondo la decisione del patologo.

Indicazioni per le sezioni congelate

Le richieste dei medici di determinare le distanze tra il tumore e i margini della resezione in modo intraoperatorio, generalmente possono trovare una risposta macroscopicamente dopo l'acquisizione in lamelle della resezione (max 1 cm di spessore della sezione, successivamente alla precedente marcatura con inchiostro e al corretto orientamento del preparato).

Sezione congelata con istologia solamente in casi eccezionali (ad es. il preparato retromammellare con problema di DCIS in caso di mastectomia "nipple-sparing" o in caso di paziente con polimorbilità senza la possibilità di valutazione preoperatoria).

Nessuna diagnosi di valenza nella sezione congelata.

Di norma, le indicazioni e una diagnosi istologica corretta, compresa la determinazione dei parametri prognostici, vengono chiarite prima dell'intervento. La determinazione dei parametri prognostici e le ulteriori analisi immunohistochimiche sul materiale tumorale residuo della sezione congelata sottoposta a scongelamento non sono affidabili a causa di artefatti dovuti al congelamento. La semplice incisione del preparato allo scopo di rimuovere la sezione congelata annulla l'integrità del preparato stesso (non è possibile orientarlo in seguito).

C. Relazione / Linee guida**Biopsie con punzone / sottovuoto**

Integrare ogni diagnosi con una classificazione B (tabella nell'allegato)

Carcinoma invasivo (nel preparato chirurgico)

Macroscopia:

1. Tipo di resezione (PE mammario, segmentectomia, mastectomia).
2. Orientamento (sì/no), tipo di marcatura (filo e inchiostro)
3. Stampa a video/disegno schematico e sezione orientata obbligatori per ogni ectomia (vedi anche Manuale macro).
4. Dimensioni del tumore (3 dimensioni).
5. Distanza dai RR (6 dimensioni, utilizzare solo localizzazioni anatomiche: cranica, caudale, pettorale, ventrale, vicino al capezzolo, lontano dal capezzolo o a ore 3, ore 9`).
6. Se non è palpabile, annotarlo in modo evidente.
7. Descrivere la ghiandola mammaria rimanente e altri reperti focali e annotarli sul stampa a video/diagramma.

Diagnosi:

1. Lato.
2. Tipo di resezione (PE mammario, segmentectomia, mastectomia).
3. Sottotipo istologico (secondo l'OMS).
4. Dimensioni del tumore (con correlazione alla macroscopia), se discrepanti, spiegare chiaramente, ad es. il metodo di ricostruzione dimensionale di un DCIS macroscopicamente non delimitabile o di un carcinoma lobulare invasivo.
5. Correlare alla macroscopia i focolai multipli descritti istologicamente (zona di fibrosi vs. carcinoma multifocale).
6. Classificazione (punteggio BRE, $3/2/2=7$, G2).
7. Relazione con la pelle con o senza ulcera e con o senza rilevamento del tumore.
8. Rilevamento di calcificazione intratumorale o in altre strutture.
9. Linfangiosi e emangiosi: sì / no.
10. Stato del linfonodo (incluso il diametro della metastasi più grande) (3/18, max. 5 mm). Rottura della capsula: sì / no.
11. DCIS peri-intratumorale (piccolo o esteso, per il DCIS peritumorale dare una stima/ricostruzione delle dimensioni, se necessario, incorporare il tessuto residuo per estensione di DCIS e margini).
12. LN peri-intratumorale (piccolo o esteso, al momento non è necessaria una dimensione esatta).
13. Relazione con il RR sia DCIS che carcinoma invasivo, entrambi registrati separatamente in mm / cm secondo la localizzazione anatomica (craniale, caudale, ventrale, pettorale, pettorale, ore 3, ore 9). In ogni caso devono essere evitate indicazioni come "minimamente nei tessuti sani" senza ulteriori informazioni sulla distanza.
14. Riferimento al RR in LN: rilevante solo per LN pleomorfo (LN3) (indicare a livello anatomico).
15. Descrivere la ghiandola mammaria senza tumore (correlazione ai risultati macroscopici).
16. TNM (un TNM per lato, anche se sono presenti più tumori per seno).

Recettori ormonali, Her2 (IHC+ISH), indice di proliferazione (Ki-67/MIB-1)

1. Determinare per ogni nuovo carcinoma mammario diagnosticato
2. Determinare nuovamente dopo la chemioterapia neoadiuvante preoperatoria o dopo la recidiva in radio-chemioterapia

DCIS (nel preparato chirurgico)

(Classificazione secondo l'OMS, opzionalmente van Nuys, se ancora desiderata dai medici). Gli elementi **in grassetto** sono obbligatori poiché rilevanti per la terapia.

1. Lato.
2. Tipo di resezione (biopsia con punzone, con mammotome, segmentotectomia, mastectomia).
3. Sottotipo istologico, modello di crescita (solido, cribriforme, ...).
4. **Classificazione nucleare** (grado basso, intermedio o elevato).
5. Associazione con la **calcificazione e la necrosi**.
6. Stima dell'**estensione**: secondo la stampa a video e/o il numero di sezioni (ad es. 5/24).
7. Inviare la stampa a video con i margini resecati positivi (a seconda dei risultati).
8. Se i risultati preliminari sono stati ricreati anche con l'estensione → del DCIS (eventualmente aggiungerli).
9. Resezioni successive: specificare le dimensioni del DCIS e la relazione con il RR (lontano dal tumore).
10. Distanza dai **margini della resezione**, a livello anatomico in 6 dimensioni (craniale, caudale, ventrale, pettorale...).
11. Determinare i recettori ormonali (importante terapeuticamente per la profilassi del lato opposto e/o il seno residuo).

DH/FEA/LN/DCIS (soprattutto per la biopsia con punzone/mammotome):

utilizzare solo termini riconosciuti dall'OMS (UDH, FEA, ADH, LN, DCIS) (nessuna classificazione DIN)

Nella relazione menzionare l'immunoistochimica complementare.

Specificare una classificazione B in ciascun caso (vedi allegato).

Differenziare LN (tipo classico) e LN 3 (tipo pleomorfo, variante).

Tumori benigni

Correlazione con la macroscopia (in caso di istologia corrispondente dei risultati focali).

Se è presente una calcificazione, indicare in quale struttura.

Relazione con i margini della resezione (soprattutto nel caso di tumori fillodi).

Lesioni non neoplastiche

Correlazione In caso di risultati focali: fibrosi, adenosi, necrosi del tessuto adiposo, infiammazione

In caso di calcificazione: associazione con la struttura anatomopatologica.

(Adenosi, terminazioni duttolo-lobulari, parete vascolare)

Se non è presente calcificazione, menzionare esplicitamente, se necessario, la radiografia del blocco, le sezioni a strati.

Linee guida per il carcinoma mammario successivo alla chemioterapia neoadiuvante.

Nella diagnosi devono essere registrati i seguenti elementi

Biopsie con punzone prima della chemioterapia

1. Tipologia di tumore.
2. Classificazione.
3. Invasione vascolare sì / no.
4. Carcinoma *in-situ* sì/no.
5. ER, PR e status Her2/neu.
6. La frazione di proliferazione mediante MIB-1 può essere determinata su richiesta clinica.
7. Eventualmente, indicare le informazioni sulle dimensioni: ad esempio.: “in quattro dei cinque cilindri di punzonatura, con un diametro minimo di 0,8 cm sul materiale di punzonatura frammentato”.

Tessuti asportati successivamente alla chemioterapia (sulla base delle informazioni sul Residual Cancer Burden - incidenza del tumore residuo):

1. Lato.
2. Tipo di resezione (segmentectomia, mastectomia).
3. Nella macroscopia, registrare il letto tumorale oppure la zona fibrotica in 3 dimensioni.
4. Carcinoma invasivo e/o in situ, presente in modo microscopico, sì o no.
5. Sottotipo istologico del carcinoma invasivo residuo.
6. Le dimensioni del tumore macroscopico e microscopico sono correlate.
7. Indicare le dimensioni del tumore residuo (anche in caso di tumori multipli) e quelle della zona fibrotica (se possibile in 2 dimensioni).
8. Cellularità del carcinoma invasivo (cellule singole, piccoli foci, focolai tumorali misurabili)
9. Relazione con il RR anche della zona fibrotica (analogo al carcinoma invasivo di cui sopra).
10. Stato nodale (numero di linfonodi esaminati e affetti (ad es. 3/12), menzionare gli effetti terapeutici come la necrosi e la fibrosi nella LK).
11. Effetti terapeutici nella zona invasiva e nella CIS:
fibrosi, necrosi e risposta infiammatoria in percentuale per zona fibrotica.
Alterazioni nucleari (vacuoli, ipercromasia, polimorfismo).
12. Multifocalità sì / no.
13. ypTNM.

D. Esami supplementari

Esami supplementari sulle biopsie mammarie preoperatorie

(punzone, sottovuoto)

- Recettori ormonali (ER/PR)
- Her2 (immunoistochimica e/o ISH)
- Indice di proliferazione Ki67 (come concordato con gli oncologi interni).
- Marcatori basali nei carcinomi triplo-negativi

Esami supplementari sulla segmentectomia/mastectomia

- Indicare nella diagnosi l'**indice di proliferazione Ki-67 (ad es. circa 20% oppure 20-25%)**.
- **Classificazione**, controllare sempre se sussiste una discrepanza e consultare la biopsia con punzone (generalmente una migliore fissazione sui punzoni).
- **Recettori ormonali negativi, stato Her2 non chiaro (sulla biopsia con punzone)** ripetere.
- **In caso di DCIS: determinare i recettori ormonali** (serve come base per la terapia ormonale profilattica per il lato opposto e/o il seno residuo) se il DCIS non è presente sul tessuto asportato, determinazione successiva sulla biopsia con punzone/mammotome.

Specificare i recettori ormonali e la frazione di proliferazione in % (esempi):

positivo per i recettori degli estrogeni nel 100% dei nuclei delle cellule tumorali.
positivo per i recettori del progesterone nel 30% dei nuclei delle cellule tumorali.
negativo per i recettori degli estrogeni (con controllo interno positivo).
negativo per i recettori del progesterone (senza controllo interno positivo)
Indice di proliferazione (Ki-67): in circa il 25% delle cellule tumorali oppure nel 20-25% delle cellule tumorali

Her2 IHC: nella diagnosi, utilizzare il punteggio 0, il punteggio 1+, il punteggio 2+, il punteggio 3+.

E. Riferimenti

Linee guida generali per le patologie mammarie:

Linee guida AGO <https://www.ago-online.de/de/infothek-fuer-aerzte/leitlinienempfehlungen/>

Linee guida S3 <https://www.senologie.org/publikationen/leitlinien/>

Linee guida europee per la garanzia della qualità nello screening e nella diagnosi del tumore al seno 2013

Supplemento della Commissione Europea<http://www.euref.org/european-guidelines>

CAP breast pathology guidelines www.cap.org/cancerprotocols

Royal College of Pathologist: reporting of breast disease <https://www.rcpath.org>

Classificazione dell'OMS: Tumori del seno (2013)

Her2 Status:

Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. Wolff et al. JCO 2013 Nov 1;31(31):3997-4013

ER/PR Status:

American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. Hammond et al: JCO 2010 Jun 1;28(16):2784-95

Ki-67 Index:

Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. Dowsett et al. J Natl Cancer Inst. 2011 Nov 16;103(22):1656-64

An international study to increase concordance in Ki67 scoring. Polly MY et al: Modern Pathology, 2015 Jun;28(6):778-86.

Standardization for Ki-67 assessment in moderately differentiated breast cancer. A retrospective analysis of the SAKK 28/12 study. Varga et al: Plos One 2015 Apr 17;10(4):e0123435

Residual Cancer Burden bei neoadjuvanter Chemotherapie:

Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. Provenzano E et al: Modern Pathology 2015 Sep;28(9):1185-201

Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. Bossuyt V et al: Ann Oncol 2015 Jul;26(7):1280-91

F. Modelli di report

B2017.1111

Preparato della segmentectomia (sinistra a ore 3):

carcinoma mammario invasivo meno differenziato (di tipo duttale, NST) con componenti micropapillari, G3 (punteggio BRE 3/3/2=8), diametro massimo 2,8 cm.

DCIS peritumorale esteso (a grado elevato, di tipo solido con necrosi), ricostruzione dell'estensione 8 cm.

Rilevamento di linfangiosi peritumorale carcinomatosa. Infiltrazione nella pelle senza ulcera.

Distanze del carcinoma invasivo rispetto ai margini della resezione: pettorale < 1 mm, ventrale 2 mm, caudale 4 mm, craniale > 10 mm, ore 9/ore 3 > 5 mm.

Distanze del DCIS rispetto ai margini della resezione: pettorale < 1 mm, ventrale / caudale con formazione di margini, a ore 9/ore 3 > 5 mm, craniale > 10 mm.

(Le informazioni dello stadio R sono facoltative (nel caso in cui siano richieste dal medico, consultare le rispettive definizioni cliniche per lo stadio R e indicare la fonte della definizione nel report).

Mammella residua con tratto punzonato intratumorale, un fibroadenoma e lipomatosi.

Linfonodo sentinella I: macrometastasi del carcinoma mammario (2,8 mm) senza rottura della capsula in un linfonodo (1/1)

Linfonodo sentinella II: micrometastasi del carcinoma mammario (0.8 mm) senza rottura della capsula in un linfonodo (1/1).

Linfonodo sentinella III: un linfonodo morfologicamente convenzionale senza rilevamento del carcinoma (0/1).

Classificazione TNM (8° edizione, 2017): pT2, pN1 (2/3 sn), L1, V0, G3.

Riprendere dai risultati preliminari (*numero della biopsia preliminare*).

Positività ai recettori degli estrogeni nel > 90% dei nuclei delle cellule tumorali.

Positività ai recettori del progesterone nel > 90% dei nuclei delle cellule tumorali.

Her2 Immunoistochimica: espressione positiva al limite (punteggio 2+).

Nessuna amplificazione del gene Her2 in un'analisi FISH.

Determinato in base ai risultati attuali:

Indice di proliferazione (Ki-67): circa il 30-40% delle cellule tumorali.

B2017.1112

Preparato della segmentectomia (sinistra a ore 9):

carcinoma mammario invasivo lobulare multifocale moderatamente differenziato, G2 (punteggio BRE 3/3/1=7), tre focolai (2,8 cm, 1,4 cm e 1,0 cm) e diversi focolai satellite microscopici. Neoplasia lobulare estesa che include tutto il preparato (LN, prevalentemente di tipologia classica, di tipo pleomorfo focale) Nessuna linfangite carcinomatosa. Senza tumori della pelle.

Distanze del carcinoma invasivo dai margini della resezione: pettorale < 1 mm, con formazione di margini ventrali focali (su una distanza di 1 mm), mediale a ore 9 (in direzione dello sterno) 1 mm, laterale a ore 3 (in direzione del capezzolo) 5 mm, caudale 4 mm, craniale > 10 mm.

Cave: con l'indicazione "laterale" e "mediale", soprattutto nel caso dei quadranti interni, sussiste il rischio di un'errata attribuzione del lato. Invece di laterale/mediale, si dovrebbe usare a ore 9/ore 3 oppure in direzione dello sterno/del capezzolo.

Distanze del LN pleomorfo rispetto ai margini della resezione: universale > 5 mm.

Mammella residua con tratto punzonato intratumorale, un fibroadenoma e lipomatosi.

Tre linfonodi sentinella (1/2/3): tre linfonodi sentinella con morfologia e immunoistochimica convenzionale (facoltativamente menzionare pan/citocheratina) senza rilevamento del carcinoma (0/3), valutati secondo il protocollo.

Classificazione TNM (8° edizione, 2017): pT2 (m) , pN0 (0/3 sn), L0, V0, G2.

Riprendere dai risultati preliminari (*numero della biopsia preliminare*).
Positività ai recettori degli estrogeni nel > 90% dei nuclei delle cellule tumorali.
Positività ai recettori del progesterone nel > 90% dei nuclei delle cellule tumorali.
Her2 Immunoistochimica: espressione positiva al limite (punteggio 2+).
Nessuna amplificazione del gene Her2 in un'analisi FISH.

Determinato in base ai risultati attuali:

Indice di proliferazione (Ki-67): circa il 10% delle cellule tumorali.

B2017.1113

Preparato della segmentectomia (sinistra a ore 3):

DCIS esteso che include tutto il preparato (di grado elevato, di tipo solido con calcificazione e necrosi), estensione DCIS ricostruita di circa 8 cm. Nessun carcinoma invasivo.

Distanze del DCIS rispetto ai margini della resezione: pettorale < 1 mm, ventrale / caudale con formazione di margini, a ore 9/ore 3 > 5 mm, craniale > 10 mm.

Mammella residua con necrosi del tessuto adiposo e infiammazione cronica granulomatosa (stato secondo la biopsia con punzone).

Riprendere dai risultati preliminari (*numero della biopsia preliminare*).

Positività ai recettori degli estrogeni nel > 90% dei nuclei delle cellule tumorali all'interno del DCIS.

Positività ai recettori del progesterone nel > 90% dei nuclei delle cellule tumorali all'interno del DCIS.

Classificazione TNM (8a edizione, 2017): pTis

Commento

La dimensione del DCIS è stata ricostruita sulla base del numero delle sezioni/lamelle positive: 16/24 blocchi o 7/11 sezioni con DCIS.

B2017.1114

Preparato della segmentectomia (sinistra a ore 3):

Tessuto mammario con una zona fibrotica delle dimensioni di circa 6 cm nonché calcificazione e reazione delle cellule schiumose (foam cells) (stato secondo la chemioterapia preoperatoria).

Nessun residuo del carcinoma mammario duttale invasivo pretrattato. Nessun DCIS. Nessuna rottura vascolare. Pelle senza risultati.

Distanze della zona fibrotica rispetto ai margini: universale: > 5 mm.

Ascella a sinistra: 12 linfonodi con alterazioni regressive senza rilevamento del carcinoma (0/12).

Classificazione TNM (8° edizione, 2017): ypT0, ypN0 (0/12), L0, V0

B2017.1115

Preparato della segmentectomia (sinistra a ore 3):

Tessuto mammario con una zona fibrotica delle dimensioni di circa 6 cm e residui focali del carcinoma mammario duttale invasivo pretrattato (NST) (circa il 5% della cellularità distribuita nella zona fibrotica, estensione massima del tumore misurabile istologicamente di circa 1,5 cm). DCIS a forma di focolo (con necrosi) nella zona fibrotica (8 mm misurati sulla sezione). Nessuna rottura vascolare. Pelle senza risultati.

Distanze del carcinoma invasivo rispetto ai margini della resezione: universale > 5 mm.

Distanze della zona fibrotica rispetto ai margini: craniale < 1 mm, altre distanze > 5 mm.

Ascella a sinistra: Metastasi del carcinoma sopra descritto alterate in modo regressivo in 1 su 12 linfonodi (diametro max. 5 mm) e alterazioni regressive dei linfonodi restanti (1/12).

Classificazione TNM (8° edizione, 2017): ypT1c, ypN1a (1/12), L0, V0.

B2017.1116

Preparato della segmentectomia (sinistra a ore 3):

Tessuto mammario con infiltrazioni residue estese del carcinoma mammario lobulare invasivo pretrattato in una zona fibrotica delle dimensioni di circa 6 cm (> 90% della cellularità distribuita nella zona fibrotica, estensione massima del tumore ricostruito di circa 6 cm). Neoplasia lobulare estesa.

Linfangiosi peritumorale carcinomatosa estesa. Infiltrazione nella pelle senza ulcerazione.

Distanze del carcinoma invasivo ai margini della resezione: cranica: mediale con formazione di margini < 1 mm, caudale/pettorale 1 mm, altre distanze > 5 mm.

Distanze della zona fibrotica rispetto ai margini: craniale < 1 mm, altre distanze > 5 mm.

Ascella a sinistra: metastasi del carcinoma sopra descritto in 8 su 12 linfonodi (diametro max. 10 mm) parzialmente con rottura della capsula senza alterazioni regressive (1/12).

Classificazione TNM (8° edizione, 2017): ypT3, ypN2a (8/12), L1, V0.

B2017.1117

Preparato della mastectomia (sinistra):

ulteriori infiltrazioni di un carcinoma mammario invasivo poco differenziato (tipo duttale, NST) (diversi focolai, diametro max. 1,5 cm) nella zona di una cavità di resezione (stato successivo alla precedente segmentectomia) con necrosi del tessuto adiposo e materiale di sutura.

DCIS peritumorale esteso (a grado elevato, di tipo solido con calcificazione e necrosi), ricostruzione delle dimensioni del DCIS: circa 4 cm.

Nessuna rottura vascolare. Pelle senza risultati.

Distanze del carcinoma invasivo e del DCIS rispetto ai margini: universale > 5 mm.

Mammella residua con papillomi intraduttali multipli, una cicatrice radiale con iperplasia duttale tipica (UDH) e microcalcificazione associata ad adenosi sclerosante.

Ascella a sinistra: 12 linfonodi senza rilevamento del carcinoma (0/12).

Insieme ai risultati preliminari (*numero delle biopsie preliminari*):

Classificazione TNM (8° edizione, 2017): pT2 (m), pN1mi (1/14), L0, V0, G3.

Commento

Le dimensioni del DCIS sono state misurate sulla stampa a video in base alle sezioni positive.

G. Allegato: Classificazione B

Categoria B	Definizioni	Diagnostica
B1 a b	Tessuto normale non utilizzabile	Artefatti. Emorragie (a) Microcalcificazione (< 100 µm) in terminali poco evidenti (b) Tessuto mammario normale (b) Fibrosi stromale ridotta (b)
B2	Lesioni benigne	Fibroadenoma Iperplasia duttale tipica (UDH) Fibrosi con cisti Adenosi sclerosante Cisti. Ectasia duttale Infiammazione cronica periduttale, ascesso Necrosi del tessuto adiposo Microcalcificazione (> 100 µm) Lesione a cellule colonnari senza atipia Piccolo papilloma (completamente rimosso) Metaplasia apocrina PASH
B3	Benigne con potenziale maligno incerto	Iperplasia duttale atipica (ADH) Neoplasia lobulare (LN, Ø pleomorfo) Lesione a cellule colonnari con atipia (FEA) Lesioni papillari (papilloma con UDH, papillomi più grandi) Tumore filloide (PT) Tumore fibroepiteliare (in vari PT) cicatrice radiale Lesione sclerosante complessa Adenomioepitelioma Alterazioni simili alla gravidanza (atipia di allattamento) Mucocele come lesione Proliferazione stromale delle cellule fusiformi
B4	Sospetto di malignità	Probabilmente maligno. Valutazione limitata per motivi tecnici. Almeno ADH, DCIS (non di grado elevato) non escluso. Papilloma con ADH
B5 a b c d	Maligno Carcinoma mammario non invasivo. Carcinoma mammario invasivo. Dubbio di carcinoma mammario invasivo Altra neoplasia maligna. Metastasi Ø circa	DCIS. LN (pleomorfo). Microinvasione (a) Morbo di Paget (a) Carcinoma mammario invasivo (b) Almeno DCIS. Dubbio di invasione (c) Metastasi, linfomi. Sarcomi (d) Tumore filloide maligno (d)

Autori:

Z. Varga, H.A. Lehr
Maggio 2017