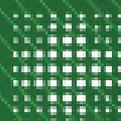


Il protocollo diagnostico-terapeutico dello screening per la diagnosi precoce dei tumori della mammella

Emilia-Romagna
IV edizione - anno 2012





**PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO
DELLO SCREENING PER LA DIAGNOSI PRECOCE
DEI TUMORI DELLA MAMMELLA
DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA**

4^a edizione – Anno 2012

Si ringraziano i professionisti che hanno contribuito alla stesura del protocollo:

Domenico Acchiappati - Azienda USL di Modena
Donatella Beccati - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara
Valeria Bellelli – Azienda Usl di Modena
Rita Bisognin - Azienda USL di Bologna
Cinzia Capelli - Azienda USL di Modena
Maria Grazia Cattani - Azienda USL di Bologna
Elisabetta Ceresatto - Azienda USL di Modena
Vincenzo Eusebi - Azienda USL di Bologna
Luciano Feggi - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara
Maria Pia Foschini - Azienda USL di Bologna
Antonio Frassoldati - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena
Giampiero Frezza - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Vania Galli – Azienda USL di Modena
Claudia Mauri - Azienda Usl di Modena
Caterina Ghetti - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma
Paola Golinelli - Azienda USL di Modena
Rossella Negri - Azienda USL di Modena
Raffaella Rossi - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma
Gianni Saguatti - Azienda USL di Bologna
Silvana Salimbeni – Azienda USL di Bologna
Mario Taffurelli - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Claudio Zamagni - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

Redazione a cura di

Carlo Naldoni, Alba Carola Finarelli
Direzione Generale Sanità e Politiche sociali - Regione Emilia-Romagna

Redazione e impaginazione a cura di:

Rossana Mignani
Direzione Generale Sanità e Politiche sociali - Regione Emilia-Romagna

Centro Stampa Giunta, Regione Emilia-Romagna, Bologna - Marzo 2012

Indice

| | |
|--|---------|
| PRIMO E SECONDO LIVELLO DIAGNOSTICO..... | - 5 - |
| PRIMO LIVELLO (MAMMOGRAFIA) | - 8 - |
| REFERTAIONE..... | - 11 - |
| SECONDO LIVELLO DIAGNOSTICO (ASSESSMENT) | - 13 - |
| | |
| NUOVE TECNOLOGIE RADIOLOGICHE: QUALE USO NELLO SCREENING..... | - 23 - |
| RISONANZA MAGNETICA | - 24 - |
| TOMOSINTESI DIGITALE MAMMARIA | - 26 - |
| | |
| CITOISTOPATOLOGIA | - 30 - |
| DIAGNOSI CITOPATOLOGICA PREOPERATORIA MAMMARIA | - 32 - |
| PERFORMANCE QUALITATIVA DELLA DIAGNOSTICA CITOPATOLOGICA | - 34 - |
| DIAGNOSI ISTOLOGICA MAMMARIA PREOPERATORIA | - 39 - |
| ESAME MACROSCOPICO E CAMPIONAMENTO DEL MATERIALE CHIRURGICO DELLA MAMMELLA..... | - 45 - |
| CLASSIFICAZIONE DEI TUMORI DELLA MAMMELLA (ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITÀ 2003 & AFIP 2009) | - 56 - |
| CHECK LISTS | - 58 - |
| CAMPIONAMENTO DEI LINFONODI ASCELLARI..... | - 63 - |
| IL MANAGEMENT E LA DIAGNOSI ANATOMO-PATOLOGICA DEL LINFONODO SENTINELLA (SN) ASCELLARE NEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA | - 63 - |
| VALUTAZIONE E REFERTAIONE DEI DATI PROGNOSTICI/PREDITTIVI | - 71 - |
| TNM MAMMELLA VII Edizione | - 76 - |
| STADIAZIONE ANATOMO-PATOLOGICA POST CHEMIOTERAPIA NEO-ADIUVANTE..... | - 79 - |
| | |
| TRATTAMENTO CHIRURGICO | - 86 - |
| TRATTAMENTO CHIRURGICO DEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA..... | - 89 - |
| BIOPSIA DEL LINFONODO SENTINELLA..... | - 96 - |
| | |
| MEDICINA NUCLEARE..... | - 104 - |
| | |
| RADIOTERAPIA | - 110 - |
| | |
| TERAPIA MEDICA PRIMARIA E ADIUVANTE..... | - 122 - |

PRIMO E SECONDO LIVELLO DIAGNOSTICO

Coordinatrice percorso diagnostico senologico: Elisabetta Ceresatto

Fisica sanitaria: Domenico Acchiappati

TSRM: Vania Galli, Silvana Salimbeni

Hanno contribuito alla stesura di questo capitolo:

- Rita Bisognin
- Valeria Bellelli
- Cinzia Capelli
- Paola Golinelli
- Claudia Mauri

MAMMOGRAFIA E SECONDO LIVELLO DIAGNOSTICO (ASSESSMENT)

Tutte le attività (formazione del personale, esecuzione del test, processo di produzione delle immagini, interpretazione del test), devono essere sottoposte a continue verifiche di qualità.

PRESTAZIONE MEDICA

Per ottenere una prestazione medica di buon livello è necessario:

- formazione del personale: tutti i radiologi che operano nello screening devono aver partecipato a corsi di formazione professionale presso centri qualificati
- valutazione continua di sensibilità e specificità della diagnosi e confronto con i risultati di altri centri di screening
- doppia lettura indipendente dei mammogrammi e, ove possibile, una revisione, da parte di un terzo lettore, nei casi discordanti
- adeguata esperienza: ogni radiologo deve leggere un numero minimo di mammografie all'anno (5.000)
- riunioni di revisione interna e di tipo multidisciplinare.

Sarebbe inoltre auspicabile, per mantenere sempre alta la qualità, che il personale visiti altri centri di screening e che riceva i colleghi del centro di riferimento o di qualche altro centro maggiore.

Ogni singolo programma di screening deve avere un responsabile della supervisione locale del programma di *Quality Assurance (QA)* che raccolga, in modo sistematico e periodico, gli "indicatori di qualità" per gli aspetti radiologici.

I principali "indicatori di qualità" valutati globalmente e per alcuni di essi anche per singolo radiologo-lettore sono:

- 1) *Tasso di richiamo*: per i primi esami è accettabile un tasso di richiami < al 7%, desiderabile < 5%; per gli esami successivi il tasso di richiami accettabile è < 5%, desiderabile < 3%;
- 2) *Tasso di richiami intermedi anticipati globali* < 1%;
- 3) *Detection rate x 1000* : si suggerisce il calcolo, nessuno standard di riferimento;
- 4) *Valore predittivo positivo del test di screening*: si suggerisce il calcolo, nessuno standard di riferimento;
- 5) Tasso di identificazione tumori invasivi ≤ 10 mm.: viene suggerito il calcolo: nessuno standard
- 6) *Rapporto biopsie chirurgiche benigne/maligne*: primi esami: accettabile $\leq 1:1$; desiderabile $:0,5:1$; esami successivi: accettabile $\leq 0,5:1$; desiderabile: $\leq 0,25:1$
- 7) *Proporzione di tumori in situ*: primi esami e successivi : accettabile 10%; desiderabile 10-20% (primi esami e successivi):
- 8) *Proporzione di tumori invasivi con linfonodi negativi*: primi esami: accettabile $\geq 70\%$; desiderabile $> 70\%$; esami successivi: accettabile $\geq 75\%$; desiderabile: $> 75\%$
- 9) *Proporzione di tumori di stadio II e più*: primi esami: accettabile $\leq 30\%$, desiderabile $< 30\%$; esami successivi: accettabile $\leq 25\%$, desiderabile $< 25\%$
- 10) *Intervallo Mx-referto negativo*: 90% entro 21 accettabile (R.E.R.); Standard GISMA: 90% entro 15 giorni
- 11) *Intervallo Mx-approfondimenti*: primi esami e successivi: desiderabile 90% entro 28 giorni (standard R.E.R.); 90% entro 20 giorni (standard GISMA).
- 12) *Revisione e classificazione dei carcinomi d' intervallo*

PRESTAZIONE TECNICA

Per ottenere una prestazione professionale di buon livello è necessario che il personale tecnico sia opportunamente preparato. A tale scopo il Gruppo di Lavoro TRSM, supportato da un referente di ogni Centro di Screening, predispose un programma di formazione e addestramento continuo che comprende gli aspetti tecnici e psico-relazionali.

La formazione continua comprende sia programmi di aggiornamento teorici e pratici sui controlli di qualità pertinenti il personale TSRM, sia l'addestramento teorico e pratico per tecnologie più complesse (come indicato nel documento contenente i Requisiti Minimi per l'Accreditamento del Programma di Screening Mammografico della Regione Emilia-Romagna)

Indicatori di qualità:

- non più del 3% delle donne deve ripetere l'esame per difetti tecnico-metodologici
- più del 97% delle donne deve avere un esame accettabile
- più del 97% delle donne deve essere soddisfatto del test di screening effettuato e dell'operatore tecnico con il quale si sono rapportate
- tutte le donne devono essere informate dal tecnico sulle modalità di effettuazione del test che stanno per eseguire e sui tempi di risposta.

Sarebbe inoltre auspicabile confrontarsi con la realtà operativa di altri centri di screening a livello nazionale e con esperienza pluriennale.

Il personale del centro di riferimento per i controlli di qualità guida il monitoraggio della qualità tecnica delle mammografie attraverso *audit* attivati presso ogni Centro screening, coordinati e condivisi dal Referente TSRM.

I risultati complessivi, la eventuale modulazione dei correttivi e del successivo monitoraggio vengono condivisi in riunioni periodiche del Gruppo di Lavoro.

All'interno del gruppo Controlli di Qualità per il programma di Screening Mammografico Regionale è operativo il Gruppo Fisici: esso è costituito da tutti gli Esperti in Fisica Medica (EFM) referenti dei programmi di screening mammografici provinciali presenti in Regione.

Il Gruppo Fisici, coordinato dal Servizio di Fisica Sanitaria afferente al Centro di Riferimento, ha lo scopo di armonizzare i protocolli adottati nei vari programmi di screening mammografico regionali che contengono le procedure operative con cui eseguire i Controlli di Qualità delle attrezzature, di redigere un Report regionale periodico sulla qualità delle attrezzature e di effettuare un monitoraggio della dose erogata alle pazienti. Il Gruppo condivide le esperienze maturate all'interno di un workshop che si svolge annualmente.

La qualità della prestazione di screening mammografico dipende in uguale misura dai seguenti fattori:

- addestramento, esperienza e motivazione del personale
- attrezzature
- verifica periodica della conformità dei parametri di qualità delle attrezzature
- capacità relazionali del personale

Per verificare il livello della qualità percepita dalle donne relativamente alla prestazione tecnica devono essere predisposte periodicamente delle indagini dedicate.

CONTROLLO TECNICO DI QUALITÀ

Come riportato nei RAPPORTI ISTISAN 07/26, il DLgs 187/2000 stabilisce che il Responsabile dell'Impianto Radiologico, avvalendosi dell'Esperto in Fisica Medica (EFM), provveda affinché siano intrapresi adeguati programmi di garanzia della qualità, siano effettuate prove di accettazione

prima dell'entrata in uso delle attrezzature radiologiche e quindi prove di funzionamento, sia a intervalli regolari che dopo ogni intervento rilevante di manutenzione.

Le prove di accettazione e di funzionamento su ogni apparecchiatura, descritte in appositi protocolli, sono effettuate a cura dell'Esperto in Fisica Medica e, in base ai risultati delle prove, il Responsabile dell'Impianto esprime il giudizio di idoneità all'uso clinico.

Tali controlli di qualità coinvolgono comunque, operativamente e costantemente, il Tecnico Sanitario di Radiologia Medica (TSRM).

Non può essere messo in uso clinico alcun apparecchio radiologico per il quale il Responsabile dell'Impianto radiologico non abbia espresso il "Giudizio di Idoneità".

In Regione Emilia-Romagna, a partire dal 2004, è iniziata una graduale digitalizzazione dei programmi di screening mammografici attivi sul territorio, ovvero si è passati dall'impiego di apparecchiature radiologiche analogiche (mammografia *film-screen*) ad attrezzature digitali: esse si suddividono in mammografi digitali con rivelatore digitale integrato (sistemi DR) oppure mammografi analogici digitalizzati con sistemi che utilizzano i lettori di cassette ai fosfori (sistemi CR).

Per i Centri ancora operanti con sistemi *film-screen* è rimasto valido il protocollo condiviso dal Gruppo Fisici della Regione "Linea Guida per Controllo di Qualità Mammografo Analogico", che si avvale, come documenti di riferimento, della normativa italiana attuale (D.Lgs 187/00) e delle Linee Guida Europee (LGE).

Sono stati adottati da ciascun Centro protocolli per i controlli di qualità delle attrezzature digitali che si avvalgono, come documenti di riferimento del D.Lgs 187/00, per quanto applicabile, delle LGE IV Edizione e dei Manuali di Qualità delle attrezzature radiologiche prodotti dalle Ditte costruttrici, nonché di varia letteratura scientifica in materia pubblicata da enti scientifici internazionali (vedi Bibliografia). La periodicità dei controlli è rimasta quella indicata per i sistemi *film-screen*, ovvero sono previsti controlli annuali, controlli semestrali a cura degli EFM e controlli ad alta frequenza (giornalieri, settimanali e mensili) da eseguirsi a cura dei TSRM, sia per i sistemi DR che per i sistemi CR.

I protocolli in uso sono ancora in fase di evoluzione a causa della notevole variabilità delle tecnologie introdotte dalle Ditte costruttrici in ambito mammografico. Al fine di assicurare correttezza e omogeneità dei risultati, alcune misure che riguardano i target essenziali di qualità sono raccolti ed analizzati centralmente dal Centro di Coordinamento secondo le indicazioni riportate nelle LGE IV Ed.

Si raccomanda che in tutte le strutture di screening tutti i Tecnici siano abilitati ad eseguire i controlli di qualità, ma sia formalmente individuato un TSRM responsabile dei controlli di qualità e del corretto funzionamento delle attrezzature.

È importante registrare i problemi riscontrati sulle attrezzature, fermi macchina e variazioni significative sui controlli effettuati.

È necessario che il Responsabile dell'impianto radiologico o il Medico utilizzatore programmi il tempo occorrente per eseguire i controlli previsti, analizzi e valuti i dati che ne sono scaturiti e decida pertanto le misure correttive appropriate.

PRIMO LIVELLO (MAMMOGRAFIA)

Il primo livello è costituito dalla mammografia effettuata dal tecnico di radiologia in duplice proiezione (CC e MLO).

Attualmente nei centri di screening si utilizza oltre alla tecnologia *screen-film* anche la tecnologia digitale: sistemi DR e sistemi CR. È auspicabile che i centri dotati di sistemi DR siano dotati

prevalentemente di mammografi con flat-panel 24x30: ciò permette di ridurre la dose alle pazienti e disporre di una ottimale qualità iconografica delle immagini.

La refertazione, nel caso della mammografia digitale, può avvenire sia su sistemi *soft-copy* (Work-station) che su sistemi *hard-copy* (radiogrammi prodotti da stampanti laser). In caso di refertazione *soft-copy* occorre utilizzare monitor con risoluzione non inferiore a 3Mpx, ottimale se è 5Mpx.

Nei centri di screening mammografico in cui è presente un sistema RIS-PACS integrato per l'archiviazione delle immagini e dei referti è necessario effettuare da parte dell'EFM in collaborazione con il TSRM referente il test di consistenza della qualità iconografica delle immagini sulle Work-Station utilizzate per la refertazione.

Inoltre per assicurare che la procedura di acquisizione ed archiviazione delle immagini, ovvero che l'associazione delle immagini all'anagrafica del paziente avvenga in modo corretto, è necessario istituire una figura professionale denominata "Amministratore di Sistema" con opportuna preparazione e con il compito di supervisionare tale procedura ad ulteriore garanzia della qualità dell'esame radiologico. Considerando che la tecnologia digitale progressivamente sostituirà in tutti i centri di screening la tecnologia analogica, si consiglia pertanto, per operare una scelta corretta, di avvalersi di studi HTA (*Health Technology Assessment*) effettuati sui vari sistemi digitali mammografici immessi in commercio. Si fa notare a tal proposito che nel caso di apparecchi digitalizzati con sistemi CR non è rilevabile a tutt'oggi una reale riduzione dei tempi di esecuzione dell'esame; in alcuni casi si sono evidenziati difficoltà di ottimizzazione sia della dose che della qualità dell'immagine.

FASE PRELIMINARE ALL'ESAME MAMMOGRAFICO

Il tecnico, che deve essere chiaramente identificabile, accoglie la donna e le fornisce tutte le informazioni relative a:

- modalità di effettuazione del test mammografico incluso il numero di proiezioni
- importanza di una corretta compressione
- modalità di notifica dei risultati

Ove non sia presente un *Front Office* il Tecnico deve fornire alla donna informazioni sul percorso di Screening.

COMPILAZIONE DELLA SCHEDA INFORMATIVA

Prima di sottoporre la donna al test mammografico, il tecnico provvede alla compilazione della scheda informativa che sarà allegata alla prestazione e successivamente inviata al medico radiologo.

In questa scheda dovranno essere riportate le seguenti informazioni:

- dati anagrafici della donna
- sede e data di esecuzione del test
- notizie anamnestiche (familiarità, patologia mammaria ecc.)
- annotazione di eventuali alterazioni cutanee (cicatrici, nei, ecc.)
- presenza o meno di sintomi mammari
- stato mestruale
- terapia ormonale sostitutiva e durata
- data e luogo di mammografie precedenti
- identificazione del tecnico

EFFETTUAZIONE DEL TEST

Il TSRM effettua la mammografia in duplice proiezione assicurandosi che l'identificazione

dell'utente sia corretta. È opportuno assicurarsi che la donna sia il più possibile a suo agio e informare le donne in età fertile sui rischi derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti.

Al termine della prestazione il TSRM verifica la qualità tecnica delle immagini prodotte.

Sui radiogrammi effettuati devono essere riportati i seguenti dati, ove possibile tecnicamente:

- 1) nome e cognome della donna
- 2) data di nascita
- 3) sede e data di esecuzione dell'esame
- 4) lato in esame e tipo di proiezione
- 5) modalità di esecuzione dell'esposizione, spessore del seno compresso in mm, Anodo, Filtro selezionati, kV e mAs erogati (per i mammografi analogici, quindi sia per la mammografia *screen-film* che per i sistemi CR, è possibile riportare in automatico questi dati sul radiogramma utilizzando appositi apparecchi; per i mammografi digitali con rivelatore integrato questi dati vengono sempre registrati in automatico nell'immagine DICOM prodotta)
- 6) stima della dose ghiandola media erogata (questo dato viene riportato in automatico nell'immagine DICOM prodotta solo per i mammografi digitali con rivelatore integrato)
- 7) sigla dell'operatore.

In base al D.Lgs 187/00 devono essere in ogni caso registrati i parametri di esposizione del paziente.

COMPRESSIONE

Sia in mammografia *screen-film* che digitale è essenziale che la mammella venga compressa in modo adeguato per:

- 1) ridurre la dose assorbita diminuendo lo spessore della mammella
- 2) aumentare la definizione dell'immagine riducendo la sfumatura da movimento
- 3) ottenere una maggiore uniformità di annerimento

A tal fine è auspicabile esercitare una compressione non inferiore a 5 daN.

La compressione che la donna può tollerare è variabile: se ha un seno particolarmente sensibile si può rimandare l'esame ad un momento più congeniale per lei.

TECNICA DI ESPOSIZIONE

In mammografia *screen-film* con i moderni mammografi si utilizza la tecnica superautomatica: in base alle caratteristiche morfo-strutturali della mammella, il tecnico posiziona nel modo più idoneo la camera a ionizzazione del sistema automatico di esposizione (CAE) e automaticamente sarà stabilita la tensione del tubo (intervallo tipico 25-35 kV), lo spettro del fascio radiogeno (combinazioni Anodo-Filtro) e il tempo di esposizione in base alla taratura del CAE.

In mammografia digitale occorre distinguere se si impiega un mammografo con rivelatore integrato oppure un sistema CR dedicato per mammografia. Nel primo caso il software che regola il CAE è ottimizzato dalla ditta costruttrice per lo specifico rivelatore digitale integrato: lo sviluppo tecnologico ha portato ad utilizzare spettri con filtrazioni più elevate di quelli impiegati per la tecnologia *screen-film* (ad esempio Rh/Rh e W/Rh) per tutti gli spessori compressi. Nel secondo caso occorre ottimizzare il software che regola il sistema CAE del mammografo per il sistema CR specifico: ciò a volte è impossibile, in quanto il mammografo non dispone degli spettri radiogeni adatti.

Nelle pazienti con protesi mammaria si utilizza di regola la tecnica manuale sia in mammografia analogica che digitale: vengono impostati i kV e i mAs in base alla componente radiopaca (rapporto tessuto ghiandola/protesi). In mammografia digitale sono previsti, su alcuni sistemi con rivelatore

integrato, alcuni programmi di esposizione automatici dedicati per le pazienti con protesi mammarie.

USO DELLA GRIGLIA

I moderni mammografi, anche quelli digitali, sono dotati di griglie mobili. La griglia comporta un aumento di dose ma riduce la radiazione diffusa, migliora il contrasto e offre immagini qualitativamente migliori.

PROIEZIONI STANDARD

- Proiezione cranio-caudale
- Proiezione medio-laterale-obliqua

1) Proiezione cranio-caudale

La proiezione cranio-caudale (CC) è complementare alla proiezione medio laterale obliqua in quanto non permette una completa visualizzazione della mammella a causa della conformazione del torace.

Si raccomanda di prestare maggior attenzione ai quadranti interni.

I criteri di correttezza dell'immagine sono:

- simmetria delle immagini
- annerimento omogeneo
- dimostrazione dello spazio retro mammario
- capezzolo di profilo
- identificazione corretta.
- assenza di pieghe
- assenza di artefatti

2) Proiezione medio-laterale-obliqua

La proiezione medio laterale obliqua permette di visualizzare tutta la mammella, in particolare i quadranti esterni, i quadranti superiori ed il solco sottomammario.

L'angolazione dello stativo è di 45°, salvo casi particolari nei quali può essere opportuno variarla.

I criteri di correttezza dell'immagine sono:

- simmetria delle immagini
- annerimento omogeneo
- capezzolo di profilo
- muscolo pettorale che si proietta formando un angolo di 90° con la linea che lo congiunge al capezzolo
- solco sotto mammario visibile e privo di pieghe
- identificazione corretta
- assenza di pieghe
- assenza di artefatti

REFERTAZIONE

È preferibile che sia la prima che la seconda lettura del test siano centralizzate. Se non è possibile

per la prima lettura, è necessario che almeno la seconda sia centralizzata così come dovrebbero esserlo gli approfondimenti ai test dubbi/positivi.

È inoltre auspicabile l'intervento di un terzo lettore nei casi discordanti.

Si devono inoltre effettuare controlli periodici inter/intra radiologi.

La valutazione rappresenta l'ultimo anello della catena dell'ottimizzazione in mammografia ed è la sintesi della capacità professionale del radiologo. Essa è in funzione delle sue basi culturali, della qualità e della durata della sua formazione, della disponibilità di precedenti documenti radiologici e del costante raffronto tra segni mammografici e reperti anatomopatologici.

L'interpretazione si sviluppa attraverso alcune fasi fondamentali:

- controllo della qualità del radiogramma
- percezione
- analisi
- sintesi

CONTROLLO DELLA QUALITÀ DEL RADIOGRAMMA/IMMAGINE RADIOLOGICA

Riguarda essenzialmente il corretto posizionamento della mammella e l'ottimale esposizione, trattamento/elaborazione della mammografia. Bisogna ricercare sempre il massimo della qualità tecnica per minimizzare i possibili errori interpretativi legati ad un non corretto posizionamento o a errori di esposizione/trattamento/elaborazione del radiogramma.

Una buona mammografia deve consentire la massima visualizzazione di dettagli in ogni sua parte.

PERCEZIONE

Deve essere fatta una attenta osservazione sistematica comparativa delle due mammelle. Ogni radiologo deve acquisire un proprio schema di lettura dei mammogrammi che preveda l'osservazione in sequenza invariabile dell'intero mammogramma (ad esempio, maschere orizzontali ed oblique che scorrono gradualmente dall'alto in basso e dalla parete costale ai piani cutanei)

Ciò faciliterà la percezione di densità asimmetriche all'interno del parenchima da non confondere con artefatti o sovrapposizioni.

È bene non soffermarsi sul reperto più evidente trascurando di osservare l'intero esame.

ANALISI

Le lesioni riscontrabili sono: opacità nodulari, addensamenti asimmetrici, distorsioni parenchimali e microcalcificazioni. Per meglio definire tali alterazioni, potrà essere utile, in fase di approfondimento, eseguire particolari mirati in compressione e/o ingrandimenti diretti.

SINTESI

Il primo livello dell'attività di screening comporta la distinzione tra esami ritenuti negativi e quelli dubbi che richiedono ulteriori approfondimenti e quindi il richiamo della donna. In questa fase il radiologo può giovare della disponibilità di precedenti mammografie, ma deve utilizzare al meglio la propria esperienza ed il livello di conoscenza raggiunto.

È possibile schematizzare una griglia di conclusioni come segue:

mammelle normali o comunque nei limiti di norma

- presenza di lesione sicuramente benigna (non richiede ulteriori approfondimenti)
- presenza di lesione probabilmente benigna, sospetta o maligna (richiede ulteriori approfondimenti)

TEMPI COMUNICAZIONE RISPOSTA

La risposta per la mammografia negativa, disponibile preferibilmente entro 21 giorni, deve essere standard e deve specificare chiaramente la negatività per lesioni neoplastiche, non segnalando alterazioni di tipo benigno. Il controllo deve essere effettuato dopo due anni (annuale nelle donne fra i 45 e i 49 anni). I cosiddetti “early rescreened”, richiami intermedi per effettuare una mammografia di 1° livello, non dovrebbero esistere (standard GISMa e LGE-IVEd).

SECONDO LIVELLO DIAGNOSTICO (ASSESSMENT)

Nel caso di test dubbi/positivi, è il Centro stesso che si mette in contatto con l'utente 1-2 giorni prima dell'appuntamento per l'approfondimento, completando, nel minor tempo possibile, tutte le procedure diagnostiche.

La necessità di richiamare la donna ad indagini di 2° livello deve essere guidata dal grado di sospetto mammografico da definirsi secondo una classificazione già standardizzata che consenta una comunicazione più rapida con gli altri specialisti (LGE-IVEd).

R1 : negativo

R2 : lesione con caratteristiche benigne (benigno)

R3 : presenza di anomalie di significato indeterminato (dubbio, probabilmente benigno)

R4 : alterazioni sospette per malignità (sospetto)

R5 : alterazioni maligne (positivo)

La classificazione ACR-BIRADS, usata da alcuni in alternativa è in via di abbandono in quanto più complessa e poco riproducibile.

Analogha classificazione viene utilizzata anche per la successiva indagine ecografica (U1-U5), per la definizione delle classi citologiche (C1-C5) e istologiche (B1-B5), al fine di facilitare la comunicazione interdisciplinare. L'approfondimento diagnostico di 2° livello si avvale di procedure non invasive e invasive.

PROCEDURE NON INVASIVE

- Proiezioni mammografiche accessorie
- Esami mirati
- Ecografia
- Risonanza Magnetica

1) Proiezioni mammografiche accessorie

Proiezione medio-laterale (ML).

È ortogonale e complementare alla proiezione cranio caudale e dà la possibilità di una localizzazione spaziale di una eventuale lesione.

Proiezione latero-mediale (LM).

Si distingue dalla ML per la direzione del raggio principale, che incide lateralmente ed emerge medialmente. Si usa quando c'è un interesse ad avere la massima definizione dei quadranti interni.

Proiezioni cranio-caudali ruotate

Sfalsando le strutture all'interno della ghiandola mammaria, permettono di evidenziarne eventuali alterazioni.

Proiezione per evidenziare il cavo ascellare

Mediante l'utilizzo di compressori dedicati, permette di evidenziare gran parte del cavo ascellare, che viene posto il più possibile al centro del piano di appoggio.

Proiezioni tangenziali

Sono indicate per la dimostrazione e/o la localizzazione di lesioni cutanee o sottocutanee. L'area di studio deve essere collocata in corrispondenza del piano cutaneo e ben compressa, l'obliquità del tubo radiogeno deve consentire un'incidenza del raggio centrale sul bordo della cute. Dei piccoli reperi metallici posti in prossimità della cute possono essere di aiuto. Utilizzare la tecnica manuale.

2) Esami mirati

Le piccole dimensioni del limitatore e del compressore permettono:

- di dissociare le strutture del parenchima mammario eliminando eventuali artefatti
- di distendere anche modeste quantità di tessuto
- di evidenziare sia lesioni di piccole dimensioni che focolai localizzati in sedi poco accessibili (regione sottoclaveare ed aree contigue alla parete toracica)

. Ingrandimento mammografico diretto:

- si utilizza per lo studio delle microcalcificazioni o per lo studio dei contorni di opacità di piccole dimensioni.
- L'ingrandimento diretto si utilizza sempre anche se l'immagine è stata acquisita con tecnica digitale in quanto può non essere sufficiente l'ingrandimento elettronico offerto da tale tecnica.
- il fattore d'ingrandimento ($\times 1,5 - 2$) è definito dalla distanza mammella-detettore
- il fuoco deve essere uguale a circa $100 \mu\text{m}$ per consentire una migliore risoluzione
- il rendimento del tubo radiogeno deve essere sufficiente per ovviare a lunghi tempi di posa
- la griglia deve essere rimossa in quanto lo strato d'aria presente tra il detettore e la mammella compressa serve come antidiffusore (fattore air-gap)
- è consigliato l'uso di compressori e limitatori di piccole dimensioni

3) Ecografia

L'esame ecografico in associazione alla mammografia ne incrementa la sensibilità (90%) ma soprattutto la specificità (98%). È pertanto un utile supporto per approfondimenti di immagini mammografiche dubbie, nonché una valida guida per procedure invasive.

Le apparecchiature ecografiche devono essere provviste di sonde ad alta frequenza (10-15 Mhz) e possibilmente di color doppler.

4) Risonanza Magnetica

La Risonanza Magnetica (RM) non è un'indagine proponibile ai fini dello screening, se non come completamento diagnostico di bilancio pre-operatorio per valutare l'esatta estensione di lesioni mal definibili e per escludere multifocalità e multicentricità.

L'indagine ha un'elevata sensibilità (95-100% per i carcinomi infiltranti e 80% per i carcinomi in situ) ma una bassa specificità (80%).

Va eseguita in centri che abbiano una evidente esperienza e la adeguata attrezzatura per eseguire biopsie RM guidate.

PROCEDURE INVASIVE

Le procedure invasive sono:

- 1) Esame citologico
- 2) Esame microistologico

Entrambe possono essere eseguite a mano libera, sotto guida ecografica o stereotassica (stx)

1) Esame citologico

Sensibilità 83-98%

Specificità 93-97%

Vantaggi:

- metodica semplice
- basso costo
- minima invasività
- ottima specificità in caso di diagnosi positiva

Svantaggi:

- metodica operatore-dipendente (prelevatore-lettore)
- possibilità di prelievi inadeguati (5-20%)
- possibilità di falsi negativi (7-20%)
- non predice l'infiltrazione
- scarsa la specificità nelle diagnosi di dubbio (C3) e di sospetto (C4)

2) Esame microistologico

Microbiopsia

Le indicazioni alla microbiopsia (CNB o VAB) possono così riassumersi :

- Citologia inadeguata (C1)
- Citologia dubbia (C3) o atipica
- Discordanza tra quadro clinico-strumentale e citologia (sospetto lieve con citologia C4 o sospetto forte con citologia C2)
- Lesioni apprezzabili solo mammograficamente (microcalcificazioni, distorsioni).
- Necessità di definizione istologica pre-operatoria

Core-biopsy (eco o stx)

- Ago da 14 G (18-11 G)
- Anestesia locale
- Almeno 6-8 prelievi che prevedono la ripetuta introduzione dell'ago

Vantaggi

- Più affidabile della citologia
- Meno invasiva della biopsia chirurgica
- Consente di pianificare il percorso terapeutico (chirurgico e/o oncologico)

Svantaggi

- Più invasiva e costosa dell'esame citologico

- Possibilità di fallire il prelievo
- Difficile centrare lesioni retroareolari o prossime al pettorale
- Rischio di sottostima di alcune lesioni : in particolare ricordiamo che per le lesioni che esitano in un B3 vi è una percentuale variabile da 11 a 66% di conversione da Iperplasia Duttale Atipica (DIN 1A-B / ADH)-B3 a cancro e una elevata probabilità di conversione da Carcinoma Duttale In Situ (CDIS) a Carcinoma Duttale Infiltrante (CDI) (44%).

VAB (vacuum assisted biopsy)

- Ago da 11 G o 8G
- Campionamenti contigui con un'unica introduzione dell'ago
- Maggior quantità di tessuto prelevato quantificabile in minimo di 18 frustoli.

Vantaggi

- Campionamenti contigui con un'unica introduzione dell'ago
- Maggior quantità di tessuto prelevato
- Minor sottostima ADH/CDIS e CDIS /CDI rispetto alla CB
- Possibilità di posizionare repere nel punto biopsiato

Svantaggi

- Invasività moderata
- Maggior costo
- Discreto grado di complessità
- Anche per la VAB non è infrequente la conversione da ADH-B3 a cancro (0-25%) e da DCIS a CDI (0-15%).

L'eventualità di sottostima ADH/DCIS e DCIS/Ca invasivo è un problema non eliminabile con qualsiasi agobiopsia percutanea.

Riassumendo, queste sono le possibilità offerte dalle varie tecniche di prelievo:

| | FNA | Core-biopsy | Vab |
|--------------------|------------|--------------------|------------|
| Inadeguati | 5-20% | 0-17% | 0% |
| Sensibilità | 83-98% | 85-94% | 90-95% |
| Specificità | 93-97% | 96-99% | 99/100% |

Le nuove tecniche di prelievo microbiptico, entrate ormai da anni nella pratica routinaria per approfondimenti diagnostici, hanno determinato notevoli cambiamenti nel protocollo. La possibilità di avere maggior sicurezza diagnostica da prelievi sempre più cospicui consente da una parte di limitare interventi chirurgici inutili, ma dall'altra porta ad un incremento del numero di lesioni passibili di divenire pre-cancerose (B3): DIN1A, DIN1B, LIN1, LIN2 per i quali non esiste un protocollo terapeutico e di follow-up condiviso.

Di questo si dovrà tener conto per quanto riguarda gli indicatori di qualità dello screening per i quali non sono previsti i cosiddetti early rescreen mentre gli early recall non devono superare l'1%.

La scelta delle tecniche di approfondimento diagnostico va valutata attentamente e modulata volta per volta al fine di consentire di raggiungere i valori standard di diagnosi pre-operatoria di malignità ($\geq 70\%$) e di raggiungere il livello ottimale di tumori di piccole dimensioni accertati.

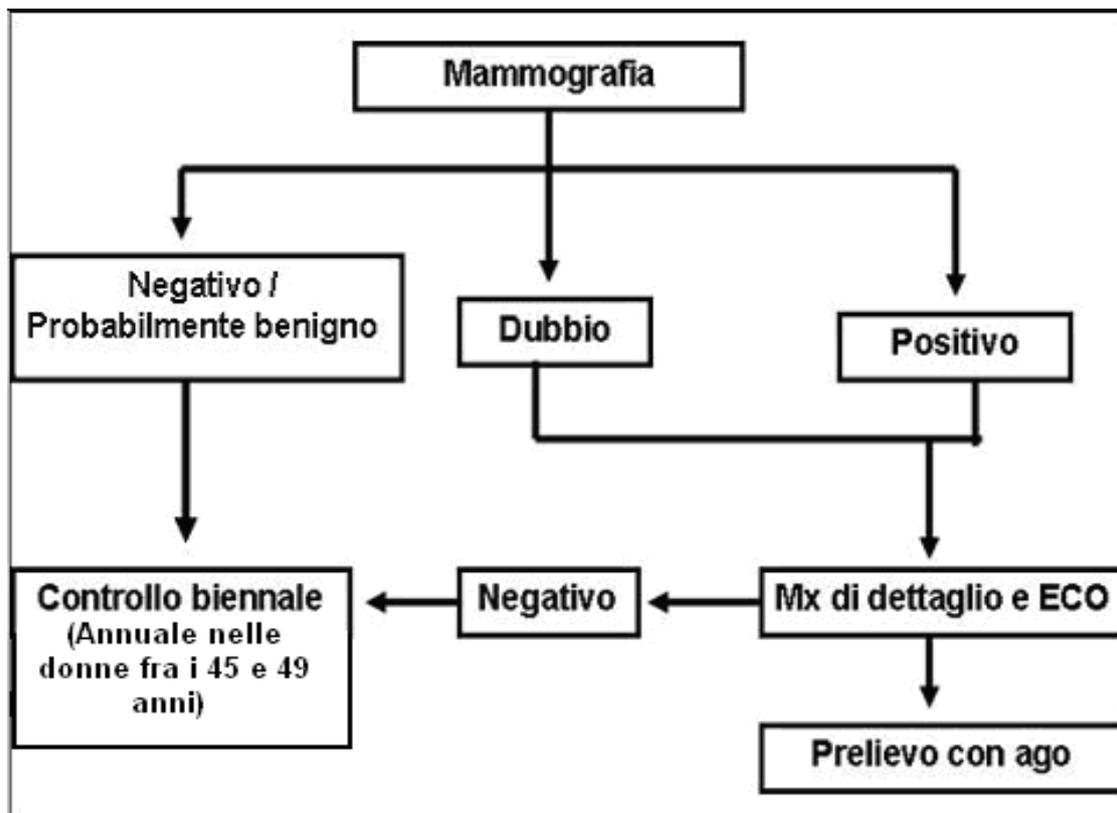
Tale scelta inoltre deve tener presente altri obiettivi :

- raggiungere una diagnosi il più certa possibile al minor costo
- raggiungere una diagnosi il più certa possibile nel minor tempo possibile al fine di ridurre l'ansia della paziente.
- Ottenere il massimo beneficio possibile con minimo danno sanitario o costo economico (DL 230/95 DL 187/00)

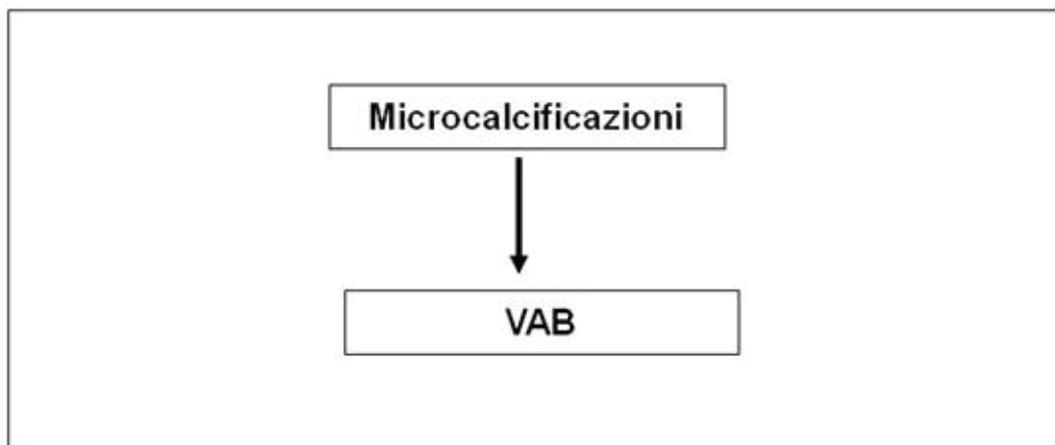
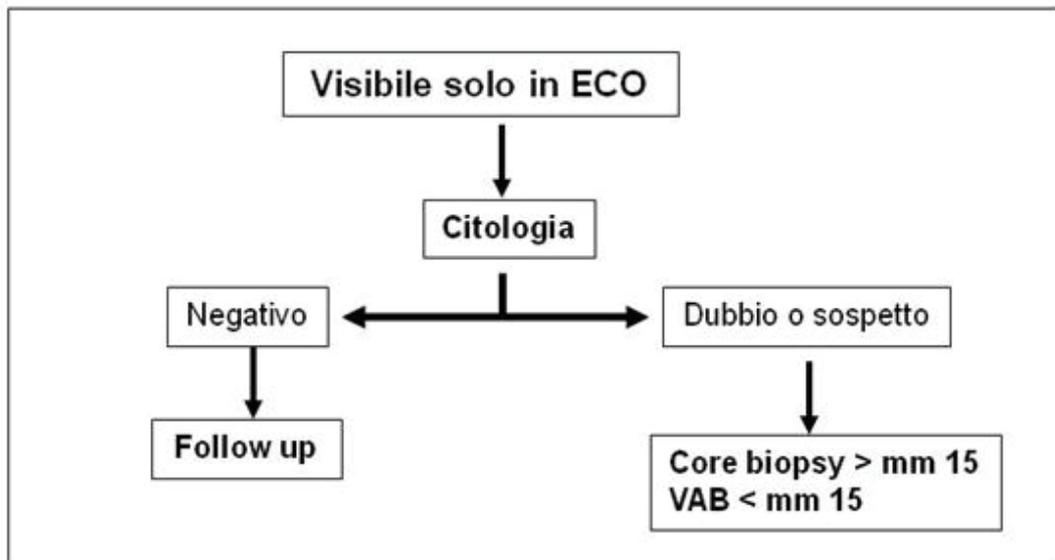
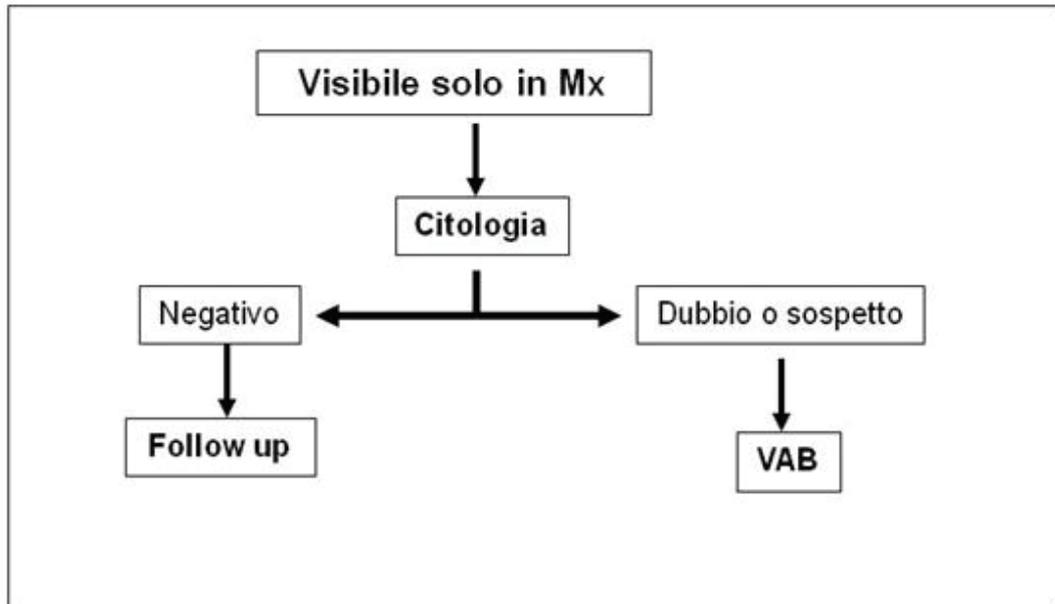
Nelle tabelle successive si presenta un iter diagnostico più dettagliato, che suggerisce il comportamento più idoneo, man mano che dagli approfondimenti scaturiscono ulteriori informazioni (o non) per indirizzare il passo successivo più opportuno verso una scelta terapeutica o un semplice follow-up, fermo restando che è difficile prevedere tutte le variabili che possono presentarsi nell'attività quotidiana.

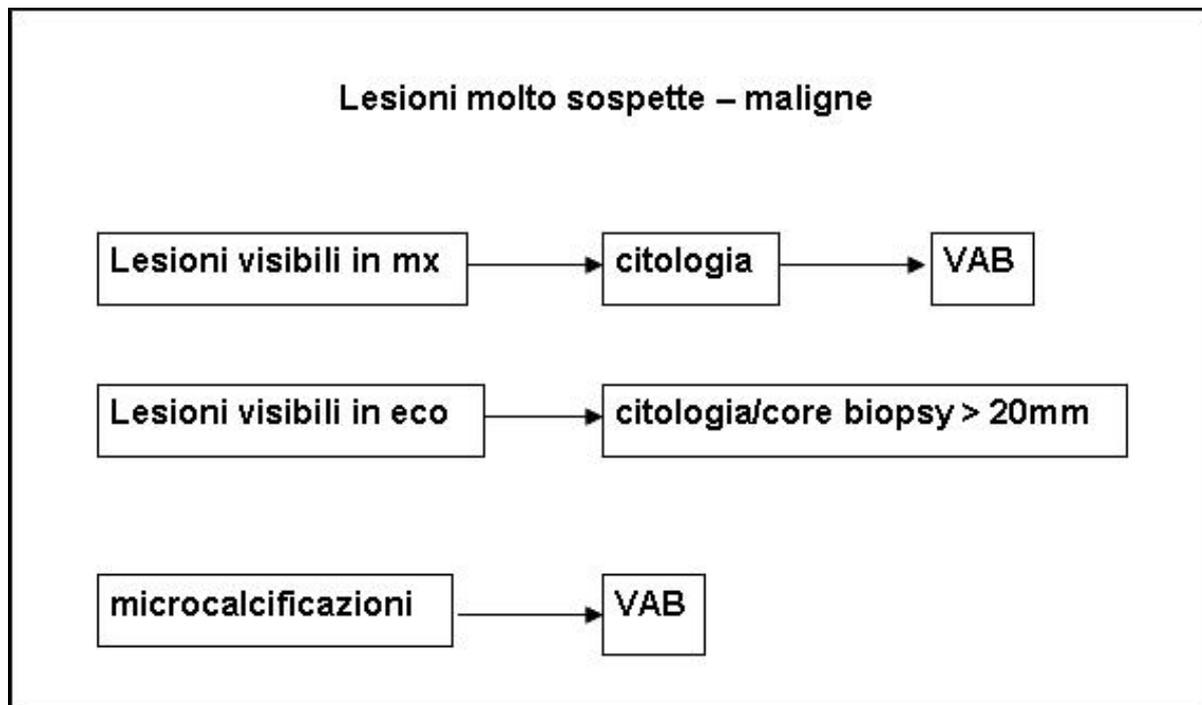
D'altro canto ci è parso indispensabile sottolineare con queste tabelle come si sia potuto limitare, grazie a queste nuove tecniche di prelievo, l'indicazione alla chirurgia.

Iter diagnostico



Lesioni scarsamente sospette o dubbie





CONTROLLO DI QUALITÀ TECNICO IN ECOGRAFIA

L'ecografia del seno è a tutt'oggi una tecnica "operatore dipendente": essa è di aiuto al medico radiologo nel differenziare la tipologia, benigna o maligna, delle masse solide. Dal punto di vista tecnico è indispensabile l'utilizzo di un ecografo con sonda ad alta frequenza (10-15 MHz). È essenziale che il loro funzionamento sia verificato almeno annualmente (preferibilmente ogni sei mesi) come suggerito dal documento della SIRM e dalle raccomandazioni dell'Associazione di Fisici Medici Americani (AAPM). Devono essere previsti controlli di sicurezza delle sonde e la pulizia periodica. I controlli di qualità eseguiti con l'ausilio di un appropriato fantoccio, dovrebbero riguardare in particolare: la visualizzazione della massima profondità, la verifica delle scale di grigio riportate a monitor e stampate su carta, l'accuratezza della misura di distanze nelle direzioni verticale e orizzontale, l'uniformità dell'immagine a display, la risoluzione di contrasto per oggetti anecoici (sono oggetti anecoici le cisti mammarie), la risoluzione di contrasto per oggetti con debole eco, la misura spaziale della zona "morta" della sonda.

Essi possono essere svolti dall'EFM o da personale adeguatamente formato sul funzionamento e sull'utilizzo dell'apparecchio ecografico.

CONTROLLO DI QUALITÀ TECNICO PER APPARECCHIATURE CON STEREOTASSI

Anche nel sistema stereotassico vengono effettuati controlli per valutare l'effettiva accuratezza del sistema. È buona norma, prima di ogni procedura sulla paziente, controllare che il sistema mantenga inalterato nel tempo la calibrazione del bersaglio. Tale verifica viene effettuata dal TSRM utilizzando un fantoccio che simula diverse profondità.; vengono acquisite due immagini a +15° e a -15° e dopo aver scelto un bersaglio e riportato le coordinate, si verifica con un ago simile a quello utilizzato per l'esame (stesso diametro e lunghezza) che la profondità calcolata dal sistema sia corretta.

CONTROLLO DI QUALITÀ TECNICO PER VAB (VACUUM ASSISTED BIOPSY)

I controlli di qualità sul VAB sono di pertinenza dell'EFM e del TSRM, secondo lo specifico protocollo di controlli di qualità adottato nel centro.

Il TSRM deve quotidianamente, prima di avviare le procedure sulle pazienti, assicurarsi che il sistema stia funzionando secondo le relative specifiche tecniche, eseguendo una serie di test.

I test da eseguire quotidianamente sono i seguenti:

- verifica calibrazione del rilevatore
- verifica dei bersagli con utilizzo di un fantoccio adeguato
- verifica del funzionamento del Sistema Automatico di Esposizione

I controlli di qualità eseguiti dalla Fisica Sanitaria semestralmente e annualmente sono gli stessi indicati per un apparecchio mammografico digitale con rivelatore integrato.

Bibliografia

1. SIRM Sezione di Risonanza Magnetica. L'Imaging RM. Casistica ragionata. Mammella. A cura di A. Del Maschio, numero 4, Maggio 1997.
2. AAPM–Med. Phys. 1998, 1385-1406 Real-time B-mode ultrasound quality control test procedures Report of AAPM Ultrasound Task Group No.1
3. S Ciatto, M Rosselli Del Turco: Controversie medico-legali sulla mammografia di screening. Attualità in senologia, 23, anno VIII: 12-15, giugno 1999.
4. D.Lgs 187/00 - 26 maggio 2000-Attuazione della direttiva 97/43/EURATOM in materia di protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche.
5. SG Orel, MD Schnall: MR Imaging of the Breast for the Detection, Diagnosis, and Staging of Breast Cancer *Radiology*, 220: 13-30, 2001
6. M Rosselli del Turco, B Brancato, S Ciatto, B Lazzari, G Zatelli: La mammografia di nuova generazione è digitale Attualità in Senologia, anno XI, N.33, Marzo 2002
7. American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BIRADS Atlas) Reston, VA: American College of Radiology 2003
8. Report AIFM-Protocollo italiano per il controllo di qualità degli aspetti fisici e tecnici in mammografia. (N.1 2004)
9. Controlli di qualità in ecografia. Documenti SIRM. Supplemento de *Il Radiologo* 1/2004
10. Report AIFM - Protocollo italiano per il controllo di qualità degli aspetti fisici e tecnici in mammografia. (N.1 2004)
11. F.O.N.C.A.M. Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario. Linee guida sulla diagnosi, il trattamento e la riabilitazione. Aggiornamento 2005
12. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, et al. Digital Mammographic Imaging Screening Trial (DMIST) Investigators Group. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med*. 2005; 353:1773-83.
13. IAEA-TECDOC-1447 “ Optimisation of the radiological protection of patients: Image Quality and Dose in mammography” 2005
14. European guidelines for quality assurance in mammography screening. Fourth edition. European Commission. Luxembourg 2006.
15. Image quality performance of liquid crystal display systems: influence of display resolution magnification and window settings on contrast-detail detection. K. Bacher, P. Smeets et all. *Eur J Radiol* Jun 2006; 58 (3): 471 – 9. Epub Jan 2006

16. Indicatori e standard per la valutazione di processo dei programmi di screening del cancro della mammella. A cura di: L. Giordano, D. Giorgi, A. Frigerio, P. Bravetti, E. Paci, M. Putrella, A. Ponti, P. Sassoli de' Bianchi e il gruppo di lavoro sugli indicatori del GISMA. *Epidemiologia & Prevenzione*, Marzo-Aprile 2006, Suppl. 1
17. Il Piano regionale della prevenzione dell'Emilia-Romagna. Intesa Stato-Regioni e Province Autonome 23 marzo 2005. Bologna, giugno 2006.
18. Screening oncologici. Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto. Ministero della Salute, Novembre 2006.
19. ACR-AAPM-SIIM Practice Guidelines for Determinants of Image Quality in Digital Mammography (2007)
20. Requisiti per l'accreditamento dei Programmi di screening per la diagnosi precoce del tumore della mammella. Regione Emilia-Romagna. Delibera Regionale 15-10-2007
21. Rapporto Istisan 07/26-Linee Guida per la garanzia della qualità in radiologia diagnostica e interventistica. (2007)
22. P. Golinelli, D. Acchiappati: Controlli di qualità fisici e stima di dose. *Attualità in Senologia*, anno XVI, N.51, maggio-agosto 2007
23. Osservatorio Nazionale Screening – Sesto Rapporto, Dicembre 2007
24. Proceeding International Workshop on Digital Mammography IWDM 2008: “Automatic exposure control in digital mammography: contrast-to-noise ratio versus average glandular dose” G. Gennaro, P. Golinelli, et al. Proceeding IWDM 2008, LNCS 5116, pp. 711–715, 2008.
25. A comparative contrast-detail study of five medical displays. E. Samel, NT Ranger, DM DeLong. *Med Phys* Aprile 2008: 35 (4): 1356 -58.
26. Soft-copy reading in digital mammography of mass: diagnostic performance of a 5-megapixel cathode ray tube monitor versus a 3-megapixel liquid crystal display monitor in a diagnostic setting. T. Uemazu, M. Kasami. *Acta Radiol* Jul 2008: 49 (6): 623 – 9
27. Programma di screening mammografico: errori interpretativi supposti nella lettura della mammografia e cancri intervallo. Documento della Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. Ministero della Salute. Gennaio 2008
28. ICRU REPORT82-Mammography Assessment of Image Quality (2009)
29. IAEA Human Health Series N.2-Quality Assurance Program for Screen Film Mammography-Vienna 2009
30. ACPSEM Position Paper INTERIM RECOMMENDATIONS FOR A DIGITAL MAMMOGRAPHY QUALITY ASSURANCE PROGRAM V2.0 (2009)
31. IPEM-Report No102 “Quality Assurance of Ultrasound Imaging Systems” 2010
32. Yanpeng Li, Ann Poulos, Donald McLean, Mary Rickard, “A review of methods of clinical image quality evaluation in mammography”- *EJR* 74 (2010)e122-e131”
33. IAEA Human Health Series N.17 - Quality Assurance Program for Digital Mammography-Vienna 2011
34. Classificazione BI-RADS in mammografia: come seguire ciecamente una moda irrazionale. S. Ciatto. *Senologia.webround.eu*
35. Consensus conference GISMA SIRM: sulle modalità di classificazione dei reperti mammografici (classificazione europea versus BI-RADS). GISMA Palermo 13/5/2011
36. M. Yaffe et al. “Risk of Radiation-induced Breast Cancer from Mammographic Screening”- *Radiology*: Volume 258-2011

**NUOVE TECNOLOGIE RADIOLOGICHE:
QUALE USO NELLO SCREENING**

Gianni Saguatti
Claudia Mauri

RISONANZA MAGNETICA

La RM è metodica sempre più largamente utilizzata nella diagnosi del tumore della mammella per la sua alta sensibilità, che può raggiungere il 100% nelle forme duttali infiltranti e nelle forme duttali in situ di alto grado, maggiore quindi sia della mammografia che della mammografia con associata ecografia.

La capacità diagnostica della RM inoltre non è condizionata, come le altre indagini, dalla densità del parenchima mammario e pertanto il vantaggio si verifica particolarmente nei seni densi più difficilmente esplorabili.

La RM, nonostante la crescente diffusione delle apparecchiature sul territorio nazionale, permane metodica ad alto costo, con lunghi tempi di esame, che non può essere quindi utilizzata come metodica di screening su larga scala, ma effettuata su gruppi ristretti di pazienti, individuati dalle linee guida delle principali società scientifiche europee e nord americane.

Aspetti tecnici

Le apparecchiature RM per lo studio della mammella devono avere requisiti tecnici adeguati (magnete da 1.5 T, bobina dedicata multicanale per lo studio di entrambe le mammelle) e l'esame deve essere eseguito utilizzando protocolli di studio validati che contemplano sequenze morfologiche pre-contrasto e dinamiche 2D o 3D dopo somministrazione di mdc ,utilizzando generalmente piani di scansione coronali o assiali , più raramente sagittali.

Sequenze aggiuntive (diffusione o spettroscopia) vengono talora utilizzate per migliorare la specificità dell'esame.

È necessario che il sistema sia dotato di consolle per il post-processing , in particolare per l'acquisizione di immagini sottratte e costruzione delle curve intensità /tempo.

La valutazione delle lesioni si basa su parametri sia morfologici che dinamici ed il referto deve essere confezionato indicando la sede, le dimensioni ed il grado di sospetto delle lesioni rilevate(eventualmente utilizzando il BIRADS).

È inoltre importante che nelle donne in pre-menopausa l'esame venga effettuato tra il 5° ed il 12° giorno dall'inizio del ciclo mestruale; analogo periodo è valido anche per le donne che assumono la pillola anticoncezionale, mentre per le donne in terapia ormonale sostitutiva sarebbe preferibile sospendere la terapia per 2-3 mesi prima di eseguire l'esame. Queste limitazioni temporali sono consigliate per ridurre le focalità di enhancement legate solo alle variazioni ormonali e non correlate a lesioni neoplastiche; ovviamente in situazioni di urgenza questi criteri possono essere omessi.

Indicazioni alla RM

Fatto salvo quanto già indicato alle pagine 14 e 15 a proposito dell'utilizzo della RNM nell'ambito del percorso diagnostico del programma di screening mammografico si precisa quanto segue:

Screening

Il principale ambito di utilizzo della RM come indagine di screening , comunque in associazione alla mammografia e all'ecografia, è la ricerca di neoplasie nelle donne ad alto rischio eredo-familiare, con lifetime risk superiore al 25%. In tali pazienti la RM viene effettuata annualmente, contemporaneamente alle altre indagini o sfasata di 6 mesi, a partire dai 25-30 anni.

Per le pazienti più giovani si sta ipotizzando l'uso della sola RM, vista la maggiore radiosensibilità del tessuto mammario in questo gruppo di pazienti .

Analogo protocollo viene riservato alle pazienti che in età giovanile sono state sottoposte a radioterapia dei linfonodi ascellari e mediastinici per il Linfoma di Hodgkin. La sorveglianza dovrebbe iniziare circa 8 anni dopo la radioterapia .

Tutte queste pazienti vengono generalmente seguite in ambito di trials clinici e non di screening di popolazione.

Al momento non vi è evidenza clinica circa la necessità di sorveglianza con RM di pazienti con lifetime risk compreso tra 15 e 25 %, sulla base della storia familiare e/o della storia personale (ad es. riscontro di LIN o DIN in biopsie precedenti).

Problemsolving

La RM, per la sua alta sensibilità, non condizionata dalla densità parenchimale e per l'alto valore predittivo negativo, può essere efficacemente utilizzata nei casi più complessi, nei quali le indagini di diagnostica convenzionale e le procedure agiobiottiche non siano state conclusive .

Casi particolari di utilizzo della RM sono inoltre la CUP syndrome (linfonodi ascellari positivi per neoplasia ed eco-mammografia negativa), in presenza di secrezioni ematiche nelle quali la galattografia non sia effettuabile o non diagnostica, di fronte a distorsioni cicatriziali estese o nei casi di silicone iniettato nel contesto della ghiandola mammaria.

La valutazione di rottura protesica esula dai compiti specifici dello screening, ma può essere talora necessario effettuare lo studio delle protesi per una diagnosi differenziale in presenza di reperti dubbi per neoplasia.

Stadiazione pre-operatoria

Al momento attuale non esistono linee guida universalmente accettate per quanto riguarda l'uso della RM nella stadiazione preoperatoria delle pazienti con neoplasia accertata.

Una accurata valutazione preoperatoria è indispensabile per una corretta pianificazione terapeutica chirurgica. La RM si è dimostrata più affidabile rispetto a mammografia ed ecografia nella rilevazione della reale estensione del tumore, dell'eventuale coinvolgimento della regione areolare o della parete toracica e nell'identificazione di foci aggiuntivi, nello stesso quadrante, in quadranti diversi o controlaterali.

Tuttavia sono possibili falsi positivi (4 % dei casi circa) nei quali la RM può portare ad escissioni più ampie o a mastectomie non necessarie. Per contro la RM dovrebbe evitare reinterventi per margini di escissione infiltrati o interventi a distanza per recidive locali, in altri quadranti o quadranti controlaterali.

In particolare risultano avvantaggiate da questa metodica pazienti giovani, con seno denso, con lesioni di grandi dimensioni o affette da forme lobulari infiltranti, pazienti nelle quali l'incidenza di multifocalità, multicentricità e bilateralità è maggiore.

La RM preoperatoria viene consigliata anche in donne ad alto rischio ed in possibili candidate ad irradiazione parziale della mammella (PBI).

Indicazioni minori sono per le pazienti candidate a mastectomia con risparmio di cute (skinspared) o con morbo di Paget.

Controverso è l'utilizzo della RM nelle forme tumorali in situ, nelle quali la sensibilità varia dal 40 al 100% a seconda delle casistiche, variabilità verosimilmente legata all'eterogeneità delle lesioni esaminate. È comunque indicata nelle forme più estese o con parametri istologici di maggiore aggressività .

Al momento non è possibile proporre la RM preoperatoria a tutte le donne e solo ulteriori studi su ampie casistiche e prolungati nel tempo potranno dire se questo approccio diagnostico può avere una favorevole ricaduta non solo sul controllo loco-regionale della malattia ma anche sulla sopravvivenza delle pazienti.

Le pazienti devono essere informate dei rischi-benefici dell'esame RM ed i risultati devono essere valutati alla luce di tutte le preliminari indagini diagnostiche; inoltre un eventuale cambiamento del piano terapeutico deve essere discusso in ambito multidisciplinare.

Ogni reperto aggiuntivo dubbio-sospetto deve essere rivalutato con ecografia ed eventualmente sottoposto ad ago biopsia; è inoltre fortemente consigliata la dotazione di dispositivi per biopsie o localizzazioni prechirurgiche RM-guidate .

Infine si raccomanda che questo complesso iter diagnostico non porti ad un significativo ritardo terapeutico.

Bibliografia

1. Houssami N. Review of Preoperative Magnetic Resonance Imaging (MRI) in Breast Cancer. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 290-302
 2. Sardanelli F. Overview of the role of pre-operative breast MRI in the absence of evidence on patient outcomes. *The Breast* 2010, 19: 3-6
 3. Lee C.H. et al. Breast Cancer Screening With Imaging : Recommendations From the Society of Breast Imaging and the ACR on the Use of Mammography, Breast MRI, Breast Ultrasound, and Other Technologies for the Detection of Clinically Occult Breast Cancer. *J Am Coll Radiol* 2010; 7 : 18-27
 4. Mann R.M. et al. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol* 2008; 18:1307-1318
 5. Saslow D. et al. American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography . *CA Cancer J Clin* 2007 ; 57 : 75-89
 6. Sardanelli F., Giuseppetti G., Canavese G. Indicazioni alla Risonanza Magnetica mammaria. Documento di consenso dal Congresso Attualità in Senologia Firenze 2007 *Attualità in Senologia* 2008,53: 9-14
 7. Solin L.J. Counterview: Pre-operative breast MRI(magnetic resonance imaging) is not recommended for all patients with newly diagnosed breast cancer. *The Breast* 2010; 19: 7
-

TOMOSINTESI DIGITALE MAMMARIA

La Tomosintesi digitale mammaria (Digital Breast Tomosynthesis: DBT), metodica ancora in costante evoluzione, rappresenta una evoluzione tecnologica della mammografia digitale (9).

Il sistema acquisisce multiple immagini bidimensionali mentre il tubo radiogeno ruota su un definito angolo di pendolamento intorno alla mammella compressa.

La dose radiante per ogni immagine assunta deve essere bassa per mantenere corretta la esposizione totale alla donna.

Dalla ricostruzione mediante algoritmo si ottengono immagini a strati sottili, mediamente di 1 mm, che possono essere visualizzati singolarmente, in progressione, o continuativamente nella funzione *cine loop*.

La proiezione “centrale”, a 0 gradi, rappresenta un mammogramma standard (14).

Valutazioni cliniche

La DBT incrementa la sensibilità mammografica, con particolare riferimento ai problemi legati alla sovrapposizione delle strutture tissutali nell'imaging bidimensionale, che possono rendere inapprezzabili alcune lesioni o microcalcificazioni mammarie (14).

Lo studio tridimensionale può inoltre fornire informazioni mammografiche più precise sulle reali dimensioni di una lesione (11).

Può esserne anche considerato l'incremento di specificità, per riduzione del tasso dei falsi positivi legato alla migliore e più completa definizione dei margini di un reperto.

Vengono inoltre risolte le apparenti immagini focali legate agli artefatti da sovrapposizione.

Tecnica di esecuzione della indagine

La indagine si effettua collocando la donna nella modalità tradizionale, e nelle proiezioni standard assiali ed oblique di ogni mammella, per il tempo necessario al completamento della pendolamento. Vengono proposti commercialmente sistemi a vario angolo di escursione, a diverso numero di esposizioni e a diversa angolazione delle stesse (4,12).

È da considerare che:

- L'ampiezza dell'angolo è proporzionale alla ricchezza informativa tridimensionale (6)
- Un numero ridotto di esposizioni accresce il rapporto Segnale/Rumore
- La distribuzione non uniforme delle proiezioni sull'angolo permette una alta risoluzione planare in combinazione con una scansione ampia.
- Gli avanzati algoritmi di ricostruzione permettono un ridotto numero di esposizioni, diminuendo altresì artefatti e rumore.
- La velocità di pendolamento deve essere sufficientemente alta per evitare movimenti della donna
- La dose erogata non deve essere superiore a quella della mammografia digitale standard (2).

Impiego nell' attività di screening

Al momento attuale la Tomosintesi Digitale Mammaria non può ancora essere considerata metodica utilizzabile nell'ambito dell'attività di screening.

La possibile efficacia di un suo utilizzo nel primo livello di screening o negli approfondimenti del secondo livello trova fondamento concettuale nelle caratteristiche tecniche riportate, e iniziale evidenza nei primi dati provenienti dalla letteratura scientifica di settore (7,8,13).

È ipotizzabile che la progressiva diffusione di impiego porti ad una riduzione dei richiami a secondo livello (5), delle proiezioni di studio radiografico aggiuntivo (1,3) e delle procedure di prelievo cito-istologico, con conseguente riduzione dei tempi del percorso diagnostico e dei costi.

Rimane necessario ribadire la necessità di puntuali e rigorosi controlli di qualità relativi alla dose mammografica.

Bibliografia

1. [AJR Am J Roentgenol](#). 2010 Aug;195(2):W172-6.
Digital breast tomosynthesis in the diagnostic environment: A subjective side-by-side review.
[Hakim CM](#), [Chough DM](#), [Ganott MA](#), [Sumkin JH](#), [Zuley ML](#), [Gur D](#).
2. [Eur Radiol](#). 2010 Jul;20(7):1545-53. Epub 2009 Dec 22 .
Digital breast tomosynthesis versus digital mammography: a clinical performance study.
[Gennaro G](#), [Toledano A](#), [di Maggio C](#), [Baldan E](#), [Bezzon E](#), [La Grassa M](#), [Pescarini L](#), [Polico I](#), [Proietti A](#), [Toffoli A](#), [Muzzio PC](#).
3. [Radiology](#). 2012 Jan;262(1):61-8. Epub 2011 Oct 13.
Digital breast tomosynthesis is comparable to mammographic spot views for mass

characterization.

[Noroozian M](#), [Hadjiiski L](#), [Rahnama-Moghadam S](#), [Klein KA](#), [Jeffries DO](#), [Pinsky RW](#), [Chan HP](#), [Carson PL](#), [Helvie MA](#), [Roubidoux MA](#).

4. [Med Phys](#). 2011 Jun;38(6):3090-103.
Dependence of image quality on geometric factors in breast tomosynthesis.
[Mainprize JG](#), [Bloomquist A](#), [Wang X](#), [Yaffe MJ](#).
5. [Semin Ultrasound CT MR](#). 2011 Aug;32(4):281-7. doi: 10.1053/j.sult.2011.03.002.
Breast tomosynthesis.
[Diekmann F](#), [Bick U](#).
6. [Med Phys](#). 2011 May;38(5):2455-66.
The effect of angular dose distribution on the detection of microcalcifications in digital breast tomosynthesis.
[Hu YH](#), [Zhao W](#).
7. [Radiat Prot Dosimetry](#). 2011 Sep;147(1-2):180-3. Epub 2011 Jul 5.
Breast cancer screening with tomosynthesis--initial experiences.
[Tingberg A](#), [Förnvik D](#), [Mattsson S](#), [Svahn T](#), [Timberg P](#), [Zackrisson S](#).
8. [Radiat Prot Dosimetry](#). 2010 Apr-May;139(1-3):100-7. Epub 2010 Mar 16.
X-ray tomosynthesis: a review of its use for breast and chest imaging.
[Tingberg A](#).
9. [Radiologe](#). 2010 Nov;50(11):991-8.
[Digital breast tomosynthesis : technical principles, current clinical relevance and future perspectives].
[Hellerhoff K](#).
10. [Breast Cancer Res](#). 2009 Oct 26;11 Suppl 2:O1. [Epub ahead of print]
Digital breast tomosynthesis: a comparison of the accuracy of digital breast tomosynthesis, two-dimensional digital mammography and two-dimensional screening mammography (film-screen).
[Michell M](#), [Wasan R](#), [Whelehan P](#), [Iqbal A](#), [Lawinski C](#), [Donaldson A](#), [Evans D](#), [Peacock C](#), [Wilson A](#).
11. [Acta Radiol](#). 2010 Apr;51(3):240-7.
Breast tomosynthesis: Accuracy of tumor measurement compared with digital mammography and ultrasonography.
[Förnvik D](#), [Zackrisson S](#), [Ljungberg O](#), [Svahn T](#), [Timberg P](#), [Tingberg A](#), [Andersson I](#).
12. [Radiologe](#). 2010 Nov;50(11):982-90.
[Physical aspects of different tomosynthesis systems].
[Semturs F](#), [Sturm E](#), [Gruber R](#), [Helbich TH](#).
13. [Radiol Technol](#). 2009 Sep-Oct;81(1):57M-74M.
Digital breast tomosynthesis.
[Baldwin P](#).
14. [Eur Radiol](#). 2011 Jun;21(6):1207-13. Epub 2010 Dec 31.
A novel approach to digital breast tomosynthesis for simultaneous acquisition of 2D and 3D images.
[Vecchio S](#), [Albanese A](#), [Vignoli P](#), [Taibi A](#).

CITOISTOPATOLOGIA

Coordinatori:

Donatella Beccati e Vincenzo Eusebi

Segreteria scientifica:

Anna Farnedi e Maria Pia Foschini

**Con la collaborazione del
Gruppo Emiliano-Romagnolo Screening Mammografico**

- Aprile Maria Rosaria, Ravenna (RA) (*m.aprile@ausl.ra.it*)
- Baldovini Chiara, Bologna, P.O. Bellaria (BO) (*c.baldovini@gmail.com*)
- Cattani Mariagrazia, Bologna, P.O. Bellaria (BO)
(*mariagrazia.cattani@ausl.bologna.it*)
- Costantini Sara, Bologna, P.O. Bellaria (BO) (*sara.costantini@carabinieri.it*)
- Ficarra Guido, Modena (MO) (*ficarra.guido@policlinico.mo.it*)
- Foroni Moira, Reggio Emilia (RE) (*Moira.Foroni@asmn.re.it*)
- Gardini Giorgio, Reggio Emilia (RE) (*giorgio.gardini@asmn.re.it*)
- Losi Luisa, Modena (MO) (*losi.luisa@policlinico.mo.it*)
- Martella Eugenia Marta, Parma (PR) (*emartella@ao.pr.it*)
- Medri Laura, Forlì (FC) (*l.medri@ausl.fo.it*)
- Nuzzo Fiorella, Cesena (FC) (*fnuzzo@ausl-cesena.emr.it*)
- Orsi Nicola, Piacenza (PC) (*n.orsi@ausl.pc.it*)
- Panzacchi Riccardo, Bologna P.O. Bellaria (BO) (*riccardo.panzacchi@gmail.com*)
- Paties Carlo, Piacenza (PC) (*c.paties@ausl.pc.it*)
- Ragazzi Moira, Reggio Emilia (RE) (*moira.ragazzi@asmn.re.it*)
- Raulli Giandomenico, Ravenna (RA) (*g.raulli@ausl.ra.it*)
- Ricci Monica, Rimini (RN) (*mricci@auslrn.net*)
- Santini Donatella, Bologna AOsp. S.Orsola (BO) (*donatella.santini@aosp.bo.it*)
- Saragoni Luca, Forlì (FC) (*l.saragoni@ausl.fo.it*)
- Serra Luigi, Forlì (FC) (*l.serra@ausl.fo.it*)
- Tosi Anna Lisa, Bologna P.O. Bellaria (BO) (*annalisatosi@yahoo.it*)

Collaborazioni e consulenze da altre regioni

- Baldini Daniela, Roma (RM) (*daniela.baldini@inwind.it*)
- Brizio Rodolfo, Cuneo (CN) (*rodosabri@yahoo.it*)
- Costarelli Leopoldo, Roma (RM) (*lcostarelli@hotmail.com*)
- Del Vecchio Marina, Ascoli Piceno (AP) (*marina.delvecchio@libero.it*)
- Farruggio Angelo, Este-Monselice (PD) (*angelo.farruggio@ulss17.it*)
- Rizzo Antonio, Castelfranco Veneto (TV) (*antonio.rizzo@ulssasolo.ven.it*)
- Rossi Armando, Grosseto (GR) (*a.rossi@usl9.toscana.it*)

DIAGNOSI CITOPATOLOGICA PREOPERATORIA MAMMARIA

Nonostante alcuni limiti (impossibilità di predire la presenza o assenza d'infiltrazione nelle lesioni neoplastiche, tasso di diagnosi inadeguate e sospette, non conclusive, correlato alla sempre più esigua dimensione e alla peculiare morfologia delle lesioni rilevate nell'ambito dell'attività di screening), la diagnostica citopatologica riveste tuttora un ruolo importante nello screening del carcinoma mammario, consentendo di definire la lesione e contribuendo alla stadiazione preoperatoria. La sua accuratezza diagnostica permette di ridurre gli interventi chirurgici per patologie benigne, di ridurre il ricorso alla chirurgia diagnostica e di programmare un'unica seduta di chirurgia terapeutica e di stadiazione. Inoltre, la citologia può essere utilizzata, in casi particolari, nelle neoplasie per le quali sia indicata una terapia neoadiuvante, per la valutazione dei fattori biologici predittivi di risposta alla terapia con metodiche d'immunocitochimica e di biologia molecolare (FISH, CISH). Tale approccio è talora impiegato con finalità terapeutica neoadiuvante. Per la migliore efficienza della diagnosi citopatologica, è raccomandabile per un Laboratorio di Citodiagnostica un carico di lavoro pari ad almeno 200 agoaspirati/anno e/o la partecipazione a un programma di Controllo di Qualità (CQ) citologico.

Le categorie diagnostiche

Le categorie diagnostiche in uso sono le stesse suggerite dalla precedente versione del Protocollo regionale.

La valutazione diagnostica dell'ago-aspirato non dovrebbe prescindere dalla conoscenza dettagliata delle notizie cliniche relative al dato mammografico ed ecografico. A questo proposito si rimanda all'allegato 1 (check-list clinica pag.12), ricordando che tale check-list deve essere obbligatoriamente compilata dall'agoaspiratore in tutte le sue parti e inviata al Laboratorio di Citologia insieme alla scheda anagrafica della paziente e ai vetrini.

Si ricorda che il reperto mammografico di microcalcificazioni sconsiglia, come indicazione, l'utilizzo della citologia ai fini diagnostici, mentre la citologia agoaspirativa sotto guida rimane valida per la tipizzazione di lesioni nodulari, rivelate anche dalla ecografia.

Nei casi per i quali la valutazione diagnostica delle differenti procedure (mammografia, ecografia, citologia) sia discordante, è consigliabile la discussione collegiale multidisciplinare ai fini decisionali.

C1: inadeguato

la definizione di un agoaspirato come "inadeguato" è in certa misura soggettiva e può dipendere dall'esperienza dell'agoaspiratore e del citopatologo. Diverso è invece il discorso della rappresentatività del preparato citologico, che deriva dal confronto e dalla coerenza dei reperti clinico-radiologici e morfologici.

Esistono, tuttavia, alcune condizioni oggettive di non adeguatezza:

- campione privo di cellularità o comprendente meno di 5 gruppi di cellule epiteliali non atipiche, i quali dovrebbero essere costituiti da almeno 10 cellule per singolo cluster
- allestimento dei vetrini non ottimale per
 - a) artefatti da schiacciamento
 - b) essiccamento inappropriato o troppo lento
 - c) eccessivo spessore dello striscio
 - d) eccesso di sangue
 - e) eccesso di fluido

A questo proposito si sottolinea come la fissazione liquida in soluzione alcolica sia preferibile, pur rimanendo valida la fissazione con citospray.

Suggerimenti :

- descrizione della presentazione e delle componenti costitutive del campione
- commento sulle cause d'inadeguatezza

- registrazione e monitoraggio delle cause di inadeguatezza

Note

Aspirati di lesioni specifiche, quali cisti, processi infiammatori, liponecrosi e campioni di secreto mammario possono non contenere cellule epiteliali, ma non appartengono a questa categoria diagnostica.

C2: benigno

definisce un ago-aspirato adeguato, in cui non si riscontrano cellule con caratteristiche di atipia o malignità.

Caratteristiche morfologiche:

- cellularità scarsa o moderata
- cellule epiteliali duttali regolari
- monostrato cellulare
- fondo di nuclei ovali (bipolari-mioepiteliali)
- macrofagi
- cellule in metaplasia apocrina
- frammenti di stroma fibroso e/o adiposo

Suggerimenti:

- qualora possibile e utile ai fini multidisciplinari, dovrebbe essere formulata non solo la diagnosi conclusiva di benignità, ma anche quella specifica di lesione (cisti apocrina, fibroadenoma, ecc.)
- aspirati di lesioni specifiche, quali cisti, processi infiammatori, liponecrosi e campioni di secreto mammario possono non contenere cellule epiteliali, ma devono essere registrati in questa categoria diagnostica
- linfonodi intra-mammari non neoplastici vanno registrati in questa categoria

C3: atipie in lesioni probabilmente benigne

definisce un agoaspirato adeguato con tutte le caratteristiche di lesione benigna, descritte nel precedente paragrafo, cui si aggiungono alcuni aspetti generalmente non riscontrati negli ago-aspirati benigni, quali:

- pleomorfismo nucleare
- tendenza alla discoesione cellulare

Note

- il parametro “ipercellularità” non è necessario, né sufficiente, per collocare una lesione in tale categoria diagnostica
- le lesioni papillari senza evidenti o sospette atipie indicative di malignità vanno inserite in tale categoria diagnostica

C4: sospetto di malignità

definisce un aspirato con caratteristiche suggestive, ma non conclusive ai fini diagnostici per malignità.

Condizioni :

- alcune cellule con aspetti di malignità in campione con cellularità scarsa o con interpretazione limitata da artefatti di conservazione e/o preparazione
- campione con caratteristiche di malignità non inequivocabili
- cellule con aspetti di malignità in contesto di tipo benigno, con numerosi nuclei nudi sul fondo e/o aggregati cellulari compatti (doppia popolazione)

C5: maligno

Definisce un ago-aspirato adeguato comprendente cellule con inequivocabili caratteri di carcinoma, oppure di altre neoplasie maligne.

Suggerimenti :

non si dovrebbe porre diagnosi di malignità sulla base di un singolo criterio, ma sulla combinazione di più criteri citologici.

Performance qualitativa della diagnostica citopatologia, modalità di calcolo dei parametri di accuratezza e risultati della Regione Emilia-Romagna triennio 2006-2008 sono descritti in seguito.

PERFORMANCE QUALITATIVA DELLA DIAGNOSTICA CITOPATOLOGICA

I parametri seguenti riflettono la qualità dell'intero processo di diagnostica citopatologica agoaspirativa e pertanto il tasso di inadeguati C1 non è escluso dal calcolo. La qualità della diagnosi citopatologica per sé può essere calcolata escludendo la categoria C1 dal calcolo dei parametri.

La qualità del processo è calcolata considerando standard la diagnosi istopatologica conclusiva della lesione sottoposta ad accertamento mediante ago-aspirazione e quindi sottoposta a chirurgia.

Sensibilità assoluta (C5): numero dei carcinomi diagnosticati C5 espresso come percentuale del numero totale dei carcinomi aspirati. Si assume che tutti i casi C5 non sottoposti a chirurgia siano carcinomi trattati con altra modalità terapeutica.

Sensibilità completa (C3+C4+C5): numero dei carcinomi diagnosticati non C1 né C2 espresso come percentuale del numero totale dei carcinomi aspirati.

Specificità (casi biopsiati): numero delle lesioni benigne correttamente identificate (numero di C2 meno i falsi negativi) espresso come percentuale del numero totale delle lesioni benigne aspirate.

Valore Predittivo Positivo di C5: numero dei carcinomi correttamente identificati C5 (numero di C5 meno i falsi positivi) espresso come percentuale del numero totale delle diagnosi C5.

Valore Predittivo Positivo di C4: numero dei carcinomi identificati C4 (numero di C4 meno i falsi sospetti) espresso come percentuale del numero totale delle diagnosi C4.

Valore Predittivo Positivo di C3: numero dei carcinomi identificati C3 (numero di C3 meno i C3 benigni) espresso come percentuale del numero totale delle diagnosi C3.

Valore predittivo Negativo di C2: numero delle lesioni benigne identificate C2 (inclusi i casi non biopsiati) espresso come percentuale del numero totale delle diagnosi C2.

Caso Falso Negativo: il caso diagnosticato C2 che nell'arco di due anni si dimostra essere un carcinoma di intervallo. Questo parametro include i carcinomi non rilevati dalla mammografia piuttosto che i misinterpretati in sede di diagnosi citopatologica.

Caso Falso Positivo: il caso diagnosticato C5 che risulta benigno (compresa l'iperplasia atipica) alla diagnosi istopatologica finale.

Tasso di Falsi Negativi: numero di falsi negativi espresso come percentuale del numero totale dei carcinomi aspirati.

Tasso di Falsi Positivi: numero di falsi positivi espresso come percentuale del numero totale dei carcinomi aspirati.

Tasso di Inadeguati: numero dei campioni inadeguati C1 espresso come percentuale del numero totale dei casi aspirati.

Tasso di C3: numero di C3 espresso come percentuale del numero totale dei casi aspirati.

Tasso di C4: numero di C4 espresso come percentuale del numero totale dei casi aspirati.

Tasso di Sospetti: numero di C3+C4 espresso come percentuale del numero totale dei casi aspirati.

Modalità di calcolo dei parametri di accuratezza

Ciascuna cella deve contenere il Numero delle diagnosi citologiche per categoria C abbinato alla peggiore diagnosi istopatologica corrispondente.

| ISTOLOGIA | CITOLOGIA | | | | | TOTALE |
|------------------------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | C5 | C4 | C3 | C2 | C1 | |
| TOTALE MALIGNI | cella 1 | cella 2 | cella 3 | cella 4 | cella 5 | cella 6 |
| <i>INFILTRANTI</i> | cella 7 | cella 8 | cella 9 | cella 10 | cella 11 | cella 12 |
| <i>NON INFILTRANTI</i> | cella 13 | cella 14 | cella 15 | cella 16 | cella 17 | cella 18 |
| TOTALE BENIGNI | cella 19 | cella 20 | cella 21 | cella 22 | cella 23 | cella 24 |
| NO ISTOLOGIA | cella 25 | cella 26 | cella 27 | cella 28 | cella 29 | cella 30 |
| TOTALE C | cella 31 | cella 32 | cella 33 | cella 34 | cella 35 | cella 36 |

Per il calcolo di sensibilità e specificità si procede con le formule seguenti, in cui i numeri corrispondono al numero della cella.

NB: per il diverso significato contenuto nella definizione delle Categorie C3 e C4, si ritiene più appropriato valutarne separatamente il rispettivo tasso percentuale ed il rispettivo Valore Predittivo Positivo.

ESEMPIO DI CALCOLO DEGLI INDICATORI

| | |
|---|--|
| SENSIBILITA' ASSOLUTA | $= \frac{1+25}{6+25} \times 100$ |
| SENSIBILITA' COMPLETA | $= \frac{1+2+3+25}{6+25} \times 100$ |
| SPECIFICITA' (solo casi biopsiati) | $= \frac{22}{24} \times 100$ |
| SPECIFICITA' (completa) (si assume che tutti i casi C3 non biopsiati siano benigni) | $= \frac{22+28}{24+27+28+29} \times 100$ |
| VALORE PREDITTIVO POSITIVO C5 | $= \frac{31-19}{31} \times 100$ |
| VALORE PREDITTIVO POSITIVO C4 | $= \frac{2}{32-26} \times 100$ |
| VALORE PREDITTIVO POSITIVO C3 | $= \frac{3}{33} \times 100$ |
| VALORE PREDITTIVO NEGATIVO C2 | $= \frac{34-4}{34} \times 100$ |
| TASSO DI FALSI NEGATIVI (Esclude gli 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 (diagnosi finale carcinoma) | $= \frac{5}{6+25} \times 100$ |
| TASSO DI C3 | $= \frac{33}{36} \times 100$ |
| TASSO DI C4 | $= \frac{32}{36} \times 100$ |
| TASSO DI SOSPETTI (C4+C3) | $= \frac{32+33}{36} \times 100$ |

MINIMI STANDARD SUGGERITI

| | |
|--|-------|
| SENSIBILITA' ASSOLUTA | > 60% |
| SENSIBILITA' COMPLETA | > 80% |
| SPECIFICITA' (inclusi i casi non biopsiati) | > 60% |
| VALORE PREDITTIVO POSITIVO C5 | > 98% |
| VALORE PREDITTIVO POSITIVO C4 | >=80% |
| VALORE PREDITTIVO POSITIVO C3 | 30% |
| TASSO DI FALSI NEGATIVI (esclude gli inadeguati) | < 5% |
| TASSO DI FALSI POSITIVI | < 1% |
| TASSO DI INADEGUATI | < 25% |
| TASSO DI INADEGUATI (diagnosi finale carcinoma) | < 10% |
| TASSO DI SOSPETTI (C3+C4) | < 20% |

Dati Linee Guida Europee 2006

Likelihood Ratio per carcinoma (LR+)

Indica la probabilità che una Paziente ha di avere un carcinoma, a seguito di quella specifica diagnosi citologica. LR+ può essere calcolata per ciascuna delle categorie C1-C2-C3-C4-C5. Si calcola dividendo, per ciascuna categoria C, il rapporto tra veri positivi e falsi positivi. I valori di LR+ variano da 0 (zero) ad infinito. Maggiore è il valore di LR+, maggiore è la probabilità di avere un carcinoma. Il calcolo consente di ottenere valori di rischio di una singola paziente con quella specifica diagnosi citologica.

Il valore di LR+ è oggettivo e può essere incorporato con fiducia nel processo decisionale.

CHECK-LIST CLINICA

| | |
|--|---|
| CITOPATOLOGIA SCREENING MAMMOGRAFICO | |
| COGNOME _____ | NOME _____ |
| DATA DI NASCITA _____ | |
| CENTRO SCREENING _____ | OSPEDALE _____ |
| TOPOGRAFIA <input type="checkbox"/> DESTRA <input type="checkbox"/> SINISTRA | QUADRANTE: _____ |
| NOTIZIE CLINICHE _____ | |
| CATEGORIA RADIOLOGICA: | <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4 <input type="checkbox"/> R5 |
| CATEGORIA ECOGRAFICA: | <input type="checkbox"/> U1 <input type="checkbox"/> U2 <input type="checkbox"/> U3 <input type="checkbox"/> U4 <input type="checkbox"/> U5 |
| ASPETTO RADIOLOGICO: | |
| <input type="checkbox"/> MASSA SPICULATA | <input type="checkbox"/> LESIONE STELLATA |
| <input type="checkbox"/> MICROCALCIFICAZIONI, | <input type="checkbox"/> GROSSOLANE <input type="checkbox"/> RAMIFICATE |
| <input type="checkbox"/> MASSA BEN DEFINITA | <input type="checkbox"/> FINI <input type="checkbox"/> AGGREGATE |
| | <input type="checkbox"/> DISTORSIONE ARCHITETTURALE |
| TECNICA DI PRELIEVO | |
| <input type="checkbox"/> MANO LIBERA | <input type="checkbox"/> STEREOTASSI <input type="checkbox"/> ECOGUIDATA |
| TIPO DI PRELIEVO | |
| <input type="checkbox"/> FNA (lesione solida) | <input type="checkbox"/> FNA (cisti) |
| <input type="checkbox"/> secrezione del capezzolo | <input type="checkbox"/> scraping del capezzolo o cute |
| NOME DELL'AGOASPIRATORE _____ | DISCIPLINA DELL'AGOASPIRATORE _____ |
| | DATA _____ |
| COMMENTI _____ | |
| _____ | |
| _____ | |

Bibliografia

1. Hong A.S, Rosen E.L, Soo M.S and Baker JA : BI-RADS for Sonography : Positive and Negative Predictive Values of Sonographic Features. American Journal of Radiology : 184, April 2005; 1260-1265
 2. Kopans DB : Standardized mammographic reporting. Radiol Clin North Am 1992; 30 : 257-261
 3. D'Orsi CJ, Kopans DB : Mammographic feature analysis. Semin Roentgenol 1993; 28 : 204-230
 4. American College of Radiology. BI-RADS : mammography. In : Breast imaging reporting and data system : BI-RADS atlas, 4th ed. reston, VA : American College of Radiology, 2003
 5. American College of Radiology. BI-RADS : ultrasound, 1st ed. In : Breast imaging reporting and data system : BI-RADS atlas, 4th ed. Reston, VA : American College of Radiology, 2003
 6. Costantini M, Belli P, Ierardi C, Franceschini G, La Torre G, Bonomo L : Solid breast mass characterization : use of the sonographic BI-RADS. Radiol Med 112 : 877-894, 2007
-

DIAGNOSI ISTOLOGICA MAMMARIA PREOPERATORIA

La biopsia percutanea preoperatoria (core biopsy) costituisce una pratica diagnostica ampiamente diffusa nei programmi di screening. Essa fornisce una diagnosi istologica pre-operatoria affidabile che consente una specifica programmazione terapeutica, idealmente in un'unica procedura operativa.

Ruolo della diagnosi istologica pre-operatoria è di:

- Fornire la diagnosi di natura della lesione, evitando l'intervento chirurgico in molte lesioni benigne.
- Consentire la programmazione di provvedimenti terapeutici specifici essendo in grado di stabilire se un carcinoma è in situ o infiltrante e di fornire l'istotipo della neoplasia.
- Evitare il ricorso all'esame istologico in estemporanea.
- Fornire i principali markers biologico prognostici (assetto recettoriale, indici di proliferazione, sovraespressione del C-erb2) prima dell'intervento chirurgico, indispensabili in caso di chemioterapia neoadiuvante.

Schematicamente si parla di:

- Agobiopsia tradizionale (tru-cut) prevalentemente impiegata nelle lesioni palpabili della mammella: puo' essere effettuata a mano libera o sotto guida ecografica.

- Agobiopsia con aspirazione automatica (vacuum-assisted), indicata prevalentemente nelle lesioni non palpabili mammograficamente sospette: puo' essere effettuata sotto guida ecografica o piu' comunemente stereotassica.

Diagnosi istologica preoperatoria mediante aspirazione automatica: standardizzazione della procedura.

1. Indicazione elettiva

Cluster di microcalcificazioni radiologicamente dubbie o sospette (classificazione radiologica BI-RADS: R3 o R4) di dimensioni inferiori ai 2 cm. La metodica puo' essere impiegata anche per la valutazione di distorsioni, noduli od opacità.

2. Modalità prelievo

Lo strumento (probe), inserito sotto guida mammografica e fornito di un ago da 8-11-14 gauge, è in grado di effettuare una rotazione di 360° all'interno della lesione consentendo l' esecuzione di prelievi di tessuto multipli e contigui. Per l'ottimale campionamento della lesione, sono indicati da 6 a 24 prelievi (in media 12) che vengono condotti in corrispondenza di specifiche coordinate topografiche idealmente riconducibili al quadrante di un orologio: in media 6 prelievi in corrispondenza delle ore pari, 6 in corrispondenza delle ore dispari. In presenza di microcalcificazioni, i frustoli tissutali ottenuti vengono radiografati e successivamente posti in formalina tamponata al 10 %.

3. Modalità trattamento del materiale

Al laboratorio di Anatomia Patologica vanno inviati:

- Frustoli di tessuto mammario in contenitori contrassegnati con le coordinate topografiche corrispondenti alla sede del prelievo, tutti immersi in formalina tamponata.
- Dati clinici (auspicabile mammografia o copia del referto mammografico contenente le indicazioni relative alle caratteristiche della lesione individuata e alle sue dimensioni).
- È auspicabile anche immagine radiografica dei frustoli prelevati.

Nel laboratorio di Anatomia Patologica il materiale agobiopistico puo' essere processato secondo routine o con il metodo fast-track[1].

Metodo fast-track: i frustoli vengono trattati con microonde. In questo modo si riducono i tempi di processazione a 2 h e 10 minuti. Il procedimento puo' essere seguito da immunohistochimica rapida (ulteriori 1 ora e 30 minuti).

Per ogni blocchetto viene allestito un preparato istologico con tre sezioni in E.E. (Ematossilina-Eosina) ad almeno tre diversi livelli separati da 40 micron.

Se nel vetrino non si evidenziano le microcalcificazioni presenti nell'allegata lastra mammografica, il blocchetto corrispondente viene seriato con allestimento di ulteriori E.E.

È consigliato che non più di tre frustoli siano inclusi in un unico blocchetto.

4. Diagnosi istologica e refertazione

La diagnosi istologica prevede la descrizione morfologica e le conclusioni. Vengono sempre riportati la presenza e il tipo di microcalcificazioni e, possibilmente, anche la loro distribuzione nel preparato, distinguendo tre localizzazioni: intraepiteliali, intraluminali e stromali.

Le principali difficoltà diagnostiche che il patologo puo' incontrare in fase pre-operatoria sono dovute a:

- Frammentazione della lesione. La indicazione delle coordinate topografiche in corrispondenza delle quali vengono effettuati i prelievi consente l'ideale ricostruzione della lesione stessa e riduce questa problematica.

- Complessità della lesione. Si tratta delle stesse difficoltà che il patologo può incontrare nella diagnosi intraoperatoria di lesioni proliferative complesse mammarie. La diagnosi preoperatoria su agobiopsia consente, però, a differenza dell'esame intraoperatorio, di ricorrere all'utilizzo di tecniche immunoistochimiche e la seriazione del materiale.
- Valutazione parziale della lesione. Il non totale campionamento della lesione può comportare una sottostima della lesione stessa: circa il 20% dei carcinomi in situ, associati a microcalcificazioni, presenta focolai infiltrativi all'intervento chirurgico definitivo [2].
- All'intervento chirurgico successivo alla biopsia si possono verificare:
- Asportazione totale della lesione in fase preoperatoria. Nelle lesioni piccole è possibile che il focolaio neoplastico venga completamente asportato per cui al momento dell'intervento chirurgico definitivo, non sono più reperibili residui neoplastici. Si tratta di un'evenienza relativamente frequente e in tal caso la caratterizzazione biologica della lesione dovrà essere effettuata sul materiale istologico preoperatorio.
- Alterazioni sul tessuto residuo. L'introduzione preoperatoria di un ago tranciante induce sul tessuto modificazioni architetturali cicatriziali.
- Dislocazione cellule epiteliali lungo il tragitto dell'ago e nei linfonodi regionali. Le manovre diagnostiche che comportano l'inserimento di un ago all'interno di una lesione (dal prelievo citologico alla biopsia istologica) possono determinare dislocazione artefattuale di cellule epiteliali che possono creare aspetti di pseudoinfiltrazione[3].
- La valutazione delle dimensioni della lesione neoplastica sottoposta a biopsia preoperatoria, se effettuata unicamente sul tumore residuo dopo la biopsia, può portare ad una sottostima del T, come sottolineato dall'AJCC, VII edition, 2010. In tali casi le dimensioni totali della lesione devono derivare dalla combinazione dell'imaging, della valutazione macroscopica, e soprattutto della misurazione su sezione istologica. Sommare la dimensione massima misurata istologicamente su agobiopsia a quella del tumore residuo può portare ad una sovrastima delle dimensioni della lesione. In genere, per la valutazione del T, l'AJCC 2010 consiglia di adottare la dimensione massima del tumore misurato o su agobiopsia o sul pezzo operatorio, a meno che l'imaging non deponga per un tumore di maggiori dimensioni.

5. Standardizzazione della modalità di refertazione

Il sistema di refertazione adottato è quello proposto dalle Linee Guida Europee (Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer Screening NSHSBSP Publication, n.58 Gennaio 2005) e dall'AFIP[2] che prevede l'adozione di cinque categorie diagnostiche, analoghe ma non uguali alle cinque categorie della refertazione citologica.

B1: Tessuto normale/inadeguato. Rientrano in questa categoria: 1) frustoli costituiti unicamente da tessuto fibroadiposo, 2) frustoli costituiti da tessuto mammario normale (lobuli ghiandolari e tessuto stromale) senza lesioni istologicamente apprezzabili, 3) frustoli costituiti da tessuto mammario in cui, nonostante la seriazione del materiale, non sono presenti le microcalcificazioni che hanno costituito l'indicazione alla biopsia.

In questa categoria diagnostica è particolarmente importante la valutazione multidisciplinare della lesione per stabilire se il quadro istologico sia rappresentativo della lesione radiologicamente identificata o se il prelievo sia da ritenersi non rappresentativo e quindi inadeguato.

B2: Lesione benigna. Questa categoria include tutte le lesioni benigne della mammella, dal fibroadenoma all'adenosi sclerosante sino all'epiteliosi florida e alla steatonecrosi.

L'approccio multidisciplinare è fondamentale per stabilire la corrispondenza dell'aspetto istologico al reperto clinico e/o mammografico.

B3: Lesione ad incerto potenziale di malignità. Questa categoria comprende due gruppi di lesioni: 1) lesioni morfologicamente benigne che, tuttavia, data la frammentarietà del prelievo, non possono essere valutate nella loro interezza, come le lesioni papillari, le proliferazioni epiteliali sclerosanti, la lesione focale scleroelastotica, l'epiteliosi infiltrativa ed il tumore filloide, 2) lesioni con aumentato rischio di progressione neoplastica (RR), come la neoplasia lobulare intraepiteliale (LN; LIN), l'atipia epiteliale piatta (DIN 1a), le proliferazioni intraduttali atipiche (intendendo con questa definizione tutte le condizioni in cui non si è sicuri della diagnosi di carcinoma duttale in situ ben differenziato), e le lesioni mucocele-like.

Le lesioni che più frequentemente rientrano nella categoria B3 sono:

- I. Lesioni papillari** Le lesioni papillari sono un gruppo eterogeneo di lesioni che nella maggioranza dei casi rientrano nella categoria B3. Se la lesione è di piccole dimensioni ed è ampiamente campionata, può rientrare nella categoria B2. Al contrario, se la lesione papillare mostra atipia, ed è sospetta per carcinoma papillare in situ, è più appropriata la categoria B4.
- II. Lesione focale scleroelastotica/epiteliosi infiltrativa** Lesioni con immagine mammografica di distorsione, o con l'aspetto morfologico della cicatrice scleroelastotica o dell'epiteliosi infiltrativa [4], che non appaiono completamente escisse nei frustoli esaminati, vanno classificate come B3 (NSHSBSP, 2005).
- III. Neoplasia lobulare intraepiteliale (LN; LIN)** La neoplasia lobulare intraepiteliale può costituire un reperto occasionale in biopsie condotte per anomalie mammografiche di diverso tipo. Talora la distinzione morfologica con un carcinoma duttale in situ può non essere agevole e in tal caso è indicato l'utilizzo immunocitochimico dell'e-caderina. Il carcinoma lobulare in situ pleomorfo va classificato come B5.
- IV. Proliferazione epiteliale atipica di tipo duttale** In questo gruppo vanno incluse la FEA (Flat Epithelial Atypia; atipia epiteliale piatta) e le proliferazioni epiteliali atipiche di tipo duttale. Tale termine va preferito rispetto a quello di iperplasia duttale atipica che, per definizione, richiede criteri morfologici e dimensionali che vanno valutati sul pezzo operatorio definitivo. A seconda del grado di atipia le proliferazioni duttali atipiche possono rientrare nella categoria B3 o B4 (NSHSBSP, 2005). Il ricorso all'immunocitochimica con utilizzo di marcatori quali la citocheratina 14 e recettori per estrogeno può aiutare nella diagnosi differenziale con l'epiteliosi (iperplasia duttale florida di tipo usuale).

La categoria B3 richiede frequentemente la discussione multidisciplinare del singolo caso.

L'incidenza di questa categoria diagnostica è diversa a seconda del tipo di lesione che viene biopsiata: più elevata (fino al 15 %) nei clusters di microcalcificazioni individuati nella patologia da screening, più bassa nelle lesioni palpabili.

Il valore predittivo positivo complessivo di tale categoria (VPP=numero di lesioni maligne trovate all'intervento chirurgico/lesioni operate) è di circa il 25 %. La maggioranza delle lesioni B3 richiede un ulteriore approfondimento diagnostico, tutti i casi vanno comunque discussi al meeting multidisciplinare.

B4: lesione sospetta. Comprende i casi in cui la diagnosi di carcinoma in situ o invasivo non può essere posta con certezza per la scarsità del materiale in esame (ad es. singole ghiandole atipiche al bordo di un frustolo) o per modificazioni artefattuali del materiale stesso.

La frequenza di questa categoria diagnostica è bassa nei prelievi da mammotome (< 2 %), il valore predittivo positivo è dell'85 %.

La diagnosi preoperatoria B4 richiede ulteriori approfondimenti istologici (biopsia escissionale diagnostica o estemporanea) e non costituisce un'indicazione diretta all'intervento chirurgico definitivo (ad es. quadrantectomia).

B5: lesione neoplastica maligna. Comprende il carcinoma in situ, il carcinoma invasivo e le altre più rare neoplasie maligne (linfomi, sarcomi, etc). Il carcinoma lobulare in situ pleomorfo (LIN 3) rientra in questa categoria.

Il carcinoma duttale in situ (CDIS/DIN) può essere distinto in tre gradi. È consigliato specificare nella diagnosi il numero di frustoli in cui la lesione neoplastica è presente. La classificazione delle

lesioni proliferative intraduttali in situ, come proposto dal WHO [5] e da Cancer Staging Manual, AJCC, VII Edition (Springer, 2010), include come sinonimi il carcinoma duttale in situ (terminologia tradizionale) e la neoplasia duttale intraepiteliale (DIN). Si consiglia l'uso contemporaneo di entrambe le terminologie. Per il carcinoma infiltrante, viene indicato l'istotipo prevalente nel materiale esaminato. La presenza di focolai di microinvasione stromale va segnalata se istologicamente accertata, ed eventualmente supportata dal dato immunoistochimico. Non è possibile in fase preoperatoria la diagnosi definitiva di carcinoma microinvasivo che, per definizione, richiede la valutazione del pezzo operatorio nella sua totalità.

Sottostima accettabile della diagnosi preoperatoria.

Il 20 % circa dei carcinomi in situ presenta focolai di carcinoma infiltrante all' intervento chirurgico definitivo[6].

Il materiale ottenuto da agobiopsia è idoneo per la valutazione dei biomarcatori. Tuttavia, data la possibilità di sottostima della lesione, tale valutazione viene in genere effettuata successivamente all' intervento chirurgico definitivo, se nel pezzo operatorio il materiale in esame è meno rappresentativo (assenza della componente invasiva o assenza di residuo neoplastico).

Per garantire la migliore riproducibilità e attendibilità diagnostica è necessaria la stretta collaborazione multidisciplinare radiologo/patologo/chirurgo/oncologo/radioterapista. È auspicabile l'adesione del centro a programmi di qualità regionali, nazionali e/o internazionali.

(Per la valutazione della accuratezza dei dati vedi capitolo I “Diagnosi citopatologia pre-operatoria mammaria”)

| | | | |
|---|---|-------------------------------------|---|
| DIAGNOSI ISTOLOGICA PREOPERATORIA | | | |
| N. ESAME ISTOLOGICO _____ | | | |
| COGNOME _____ | NOME _____ | | |
| DATA DI NASCITA _____ | | | |
| CENTRO SCREENING _____ | OSPEDALE _____ | | |
| TOPOGRAFIA | <input type="checkbox"/> DESTRA | <input type="checkbox"/> SINISTRA | QUADRANTE: _____ |
| NOTIZIE CLINICHE _____ | | | |
| CATEGORIA RADIOLOGICA: | (BI-RADS) | <input type="checkbox"/> R1 | <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4 <input type="checkbox"/> R5 |
| ASPETTO RADIOLOGICO: | | | |
| <input type="checkbox"/> MICROCALCIFICAZIONI, | <input type="checkbox"/> GROSSOLANE | <input type="checkbox"/> RAMIFICATE | |
| <input type="checkbox"/> OPACITÀ | <input type="checkbox"/> FINI | <input type="checkbox"/> AGGREGATE | |
| <input type="checkbox"/> ADDENSAMENTO | <input type="checkbox"/> DISTORSIONE ARCHITETTURALE | | |
| | <input type="checkbox"/> LESIONE STELLATA | | |
| TECNICA DI PRELIEVO | | | |
| <input type="checkbox"/> MANO LIBERA | <input type="checkbox"/> STEREOTASSI | <input type="checkbox"/> ECOGUIDATA | |
| NUMERO DI FRUSTOLI PRELEVATI <input type="checkbox"/> | | | |
| PRESENZA DI MICROCALCIFICAZIONI SULLA LASTRA | | | |
| <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO | | |
| <input type="checkbox"/> LASTRA NON DISPONIBILE | | | |
| RADIOLOGO _____ | | | |
| DATA _____ | | | |
| COMMENTI _____ | | | |
| _____ | | | |
| _____ | | | |
| _____ | | | |

ESAME MACROSCOPICO E CAMPIONAMENTO DEL MATERIALE CHIRURGICO DELLA MAMMELLA

L'intervento chirurgico preferibilmente deve essere preceduto da una diagnosi istologica (tru-cut, mammotome) o citologica (ago-aspirato) o dall'eventuale esame estemporaneo condotto durante l'intervento stesso (vedi Allegato 3). Nei rari casi in cui una diagnosi anatomopatologica non fosse ancora stata effettuata, l'intervento ha il significato di una "biopsia diagnostica a cielo aperto" e quindi la lesione dovrebbe essere rimossa con un minimo di tessuto sano circostante, per evitare inutili danni cosmetici in caso di benignità del processo patologico (Linee guida Europee, 2006).

1. INVIO DEL MATERIALE CHIRURGICO

La procedura ottimale prevede l'invio immediato di materiale fresco per:

- poter effettuare la valutazione intraoperatoria dello stato dei margini di resezione quando richiesto (vedi Allegato 3);
- garantire una corretta fissazione della neoplasia essenziale per una adeguata esecuzione dell'esame istologico e per la determinazione, mediante indagini immunoistochimiche e/o molecolari, dei fattori biopatologici necessari per l'impostazione prognostico-terapeutica;
- poter realizzare analisi citogenetiche, tests molecolari, tissue banking;
- facilitare l'eventuale allestimento di macrosezioni.

Fissazione in formalina neutra tamponata al 10% o suoi sostituti

Qualora non sia possibile inviare immediatamente il materiale chirurgico presso l'Anatomia Patologica, esso va posto subito in adeguato contenitore con quantità sufficiente di formalina tamponata (il pezzo chirurgico deve essere completamente immerso in una quantità di fissativo pari ad almeno 2 volte il volume del pezzo stesso). Il pezzo va comunque fatto pervenire al laboratorio di istopatologia il prima possibile affinché il Patologo possa sezionarlo per garantire l'adeguata penetrazione del fissativo. La corretta fissazione è un momento cruciale del percorso di processazione istologica: i diversi operatori coinvolti devono pertanto concordare tutti gli accorgimenti atti a garantire che essa risulti immediata, adeguata e completa. Viene suggerita una fissazione superiore alle 6 ore per le agobiopsie e di 24-48 ore per i grossi pezzi chirurgici[7, 8] sia per preservare i tessuti che per ottimizzare le reazioni immunoistochimiche per i recettori ER & PR.

Richiesta di esame istologico

Il pezzo operatorio deve giungere al patologo con la relativa richiesta di esame istologico, se possibile specifica per la mammella, debitamente compilata in tutte le sue parti (vedi a titolo esemplificativo Allegato 4).

Il tecnico di laboratorio che prende in consegna il campione al suo arrivo deve accertarsi che il foglio di accompagnamento sia correttamente compilato e soprattutto che i dati anagrafici e la segnalazione di eventuali diagnosi o trattamenti precedenti siano leggibili.

In particolare, si raccomanda che alla richiesta risultino allegati o indicati:

- precedenti referti radiologici (mammografia, ecografia, RMN)
- precedenti referti citologici o istologici eventuale radiogramma di controllo del pezzo asportato (se possibile, con referto/giudizio del Radiologo circa la distanza del target dai margini)

Valutazione intraoperatoria:

1. dello stato dei margini chirurgici di escissione

Si tratta di una procedura ormai indispensabile in caso di chirurgia conservativa, soprattutto se seguita da radioterapia intra-operatoria (I.O.R.T.). Tale valutazione ha infatti lo scopo di consentire al chirurgo un intervento radicale in un'unica seduta, evitando successivi reinterventi.

I passaggi fondamentali prevedono:

- marcatura della superficie del pezzo con inchiostro di china (vedi Allegato 5)
- sezione del pezzo con tagli paralleli condotti dalla fascia al margine cutaneo, dello spessore necessario all'identificazione della lesione
- identificazione e descrizione della lesione
- Se la lesione è palpabile e facilmente delimitabile, si procede alla misurazione macroscopica della sua distanza dal margine di resezione più vicino e da almeno altri tre margini tra cui il piano cutaneo e quello profondo.

Non esistendo in letteratura una definizione di distanza macroscopica di sicurezza della lesione dai margini chirurgici di escissione, è necessario che le misure rilevate vengano comunicate al chirurgo, al quale è demandata la decisione di allargare.

Quando possibile è bene eseguire una fotografia macroscopica della sezione, che documenti gli aspetti della neoplasia ed il margine più vicino.

L'esame al congelatore del margine è consigliato:

- nel caso in cui tra lesione e margine sia interposto tessuto mammario di consistenza duro-elastica, che renda quindi difficoltosa la valutazione macroscopica della reale estensione della lesione.
- nel caso in cui venga identificata un'area macroscopicamente dubbia in stretta prossimità della china, a distanza dal nodulo principale. In questo contesto l'esame al congelatore ha la funzione di verificare la natura neoplastica di tale area.
- Il prelievo dei margini andrà eseguito mediante sezioni perpendicolari che consentano di misurare la distanza tra il margine e la lesione.

Al chirurgo devono sempre essere comunicate le distanze rilevate e sarà lui a decidere se e quali margini allargare in base alla possibilità di asportare ulteriore tessuto mammario.

L'esame al congelatore del margine dovrà essere effettuato:

- nel caso di mastectomia "nipple sparing" per la valutazione del margine retroareolare, in presenza di lesione che coinvolga i quadranti centrali (vedi Raccomandazioni specifiche nella sezione 2.5).
- Qualora la lesione neoplastica non fosse chiaramente identificabile macroscopicamente, la valutazione dei margini deve essere rimandata all'esame definitivo. Dove possibile, è consigliata la radiografia del pezzo ancora integro, per poter effettuare un immediato allargamento dell'intervento se la lesione si trova in prossimità dei margini.

2. della lesione

Nei rari casi in cui non fosse stata posta una diagnosi pre-operatoria ma sussista un forte sospetto clinico e radiologico di malignità la conferma intraoperatoria consente di effettuare subito l'intervento chirurgico più adeguato. Questo va condotto anche nelle lesioni con diagnosi citologica C4 e nelle tissue biopsies con diagnosi B4.

L'esame al congelatore è sconsigliato in caso di:

- lesioni non palpabili (microcalcificazioni) e lesioni papillari, in quanto nella maggior parte dei casi produrrà diagnosi non conclusive, pregiudicando la valutazione definitiva del pezzo.
- lesioni inferiori a cm 1, per il rischio di non avere poi abbastanza materiale per l'esame definitivo su cui effettuare la valutazione dell'assetto recettoriale e dell'indice di proliferazione.

Integrità/Orientamento del campione

Per una completa valutazione dell'estensione della lesione e dello stato dei margini di resezione, è necessario che il Chirurgo invii un campione unico, integro (non tagliato) e ben orientato mediante reperi (fili di sutura, clips, ecc).

In particolare, in assenza di cute, è fondamentale che i reperi vengano posizionati secondo i 3 piani spaziali, uno dei quali – se possibile - comprensivo della direzione capezzolo.

Soprattutto nelle escissioni terapeutiche, la procedura chirurgica standard prevede l'asportazione di tessuto mammario "a tutto spessore", cioè dal sottocute alla fascia profonda: qualora ciò non avvenga, è indispensabile che tale informazione sia trasmessa al Patologo.

Nel caso siano stati asportati più frammenti di tessuto mammario, andranno specificati i rapporti topografici reciproci e l'orientamento dei diversi campioni nel tentativo di ricostruire le superfici "finali" di sezione. È evidente che, in presenza di campioni multipli, o di campione singolo giunto già sezionato, lo studio dei margini potrà risultare inaccurato o anche impossibile; allo stesso modo le dimensioni (T) e la uni o plurifocalità della neoplasia non potranno essere definite qualora la stessa compaia in più di un campione .

Data e ora, _____

RICHIESTA ESAME ISTOLOGICO MAMMELLA

| |
|---|
| NOSOGRAFICA/ Dati anagrafici |
|---|

| | |
|----------------------|--------------------------|
| AMBULATORIALE | |
| Divisionale | <input type="checkbox"/> |
| L.P. | <input type="checkbox"/> |
| RICOVERO | |
| Ordinario | <input type="checkbox"/> |
| D.H. | <input type="checkbox"/> |

| |
|-------------------------------------|
| DATI ANATOMIA PATOLOGICA |
|-------------------------------------|

MATERIALE IN ESAME

- ESAME STANDARD**
 ESAME ESTEMPORANEO

A _____

B _____

C _____

D _____

E _____

REPERI:

- Filo singolo corto (1 clip): **superiore**
- Filo doppio corto (2 clip): **inferiore**
- Filo singolo lungo (3 clip): **mediale**
- Filo doppio lungo : **superficiale**

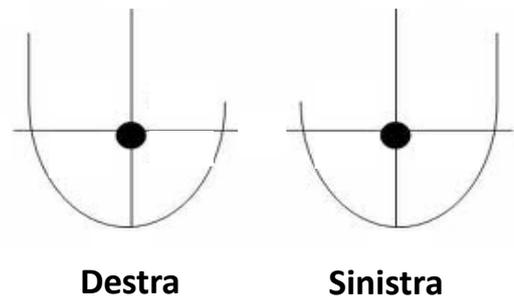
REFERTI ALLEGATI:

- Esame senologico
- FNAB, istologia precedente
- Mammotome
-

ALLEGATO RX PEZZO OPERATORIO

----- **TIPO DI INTERVENTO** -----

- Biopsia Incisionale
- Enucleoresezione./biopsia escissionale
- Nodulectomia
- Quadrantectomia
- Quadrantectomia + Linfadenectomia
- Mastectomia Semplice
- Mastectomia radicale con linfadenectomia
- Linfadenectomia. ascellare
- Linfonodo sentinella
- Mastectomia "nipple spearing"
- _____



----- **NOTIZIE CLINICHE AGGIUNTIVE** -----

MEDICO RICHIEDENTE _____ _____

FIRMA

2. ESAME MACROSCOPICO DEL CAMPIONE CHIRURGICO

L'esame macroscopico ha come obiettivo finale la descrizione macroscopica che comprenda la valutazione del campione chirurgico e la descrizione delle modalità seguite nel suo campionamento. Un esame macroscopico non corretto o una descrizione deficitaria possono condurre a una diagnosi errata o incompleta, è pertanto consigliabile che sia lo stesso patologo ad eseguire l'esame macroscopico e quello microscopico. In ogni caso è indispensabile che il campionamento venga effettuato da parte di personale medico esperto.

L'esame macroscopico si compone di varie fasi:

Esame "esterno" del campione

Il Patologo dovrà annotarne le seguenti caratteristiche:

- le tre dimensioni
- le due dimensioni della cute quando presente, con specifica dell'eventuale presenza del capezzolo e descrizione di eventuali alterazioni
- la presenza di reperi chirurgici per l'orientamento
- la consistenza, ovvero la presenza di nodularità palpabili

Marcatura dei margini chirurgici con inchiostro di china

I campioni – in particolare quelli da chirurgia conservativa (biopsie diagnostiche, nodulectomie, ampie escissioni, ecc) – andranno marcati con inchiostro di china, che va fissato con rapida immersione in liquido di Bouin, acido acetico o alcool etilico assoluto (vedi Allegato 5 a pag 47); per i campioni da mastectomia, la marcatura del pezzo operatorio può essere utile in caso di vicinanza macroscopica della lesione a uno dei margini (ad es. fascia profonda, muscolo pettorale adeso) o nel caso di forme radiologicamente estese di DCIS. Coloranti multipli sono egualmente adeguati per la marcatura.

Sezionamento del pezzo e suo esame interno

I pezzi andranno sezionati per consentire adeguata penetrazione del fissativo, senza alterarne la forma o pregiudicarne l'orientamento (vedi Allegato 5).

Il Patologo esaminerà poi ogni sezione per valutare la presenza di lesioni e le caratteristiche del tessuto. In particolare, andranno annotate nella descrizione:

- numero, dimensioni e posizione (in relazione ai margini, se indicati da reperi) delle lesioni individuate
- aspetto della/e lesione/i: consistenza, colore, margini arrotondati/sfrangiati, eventuale riscontro macroscopico di necrosi, emorragia, calcificazioni
- utile, quando possibile, fotografare ogni sezione e le relative lesioni
- nel caso di pregressa microbiopsia-mammotome occorre identificare l'area cicatriziale e/o la clip di riferimento.

Marcatura dei margini chirurgici e sezionamento del pezzo per fissazione ottimale

A. Per marcare i margini è bene asciugare accuratamente il pezzo dall'eventuale fissativo in cui era posto con carta bibula. Successivamente, con un pennello si distribuisce l'inchiostro di china sulla superficie, si cosparge o si immerge il pezzo in Liquido di Bouin, in acido acetico al 10%, o in alcool etilico assoluto, al fine di fissare definitivamente l'inchiostro, e infine si asciuga nuovamente con carta bibula o garza.

B. Si passa poi al sezionamento del pezzo. Se orientato, il pezzo andrà sezionato con tagli paralleli in direzione capezzolo – piano profondo per poter seguire la direzione delle diramazioni duttali in caso di carcinoma duttale in situ (**fig.1**). Se il pezzo giunge a fresco o necessita comunque di ulteriore permanenza in fissativo, è opportuno eseguire sezioni di 1 cm. circa di spessore. Per mantenere inalterato l'orientamento si potranno fissare le sezioni su apposito piano di sughero, mediante spilli, apponendo etichette scritte a matita (non a penna che nel liquido di fissazione si cancellerebbe) con la dicitura dei reperi (**fig.2**).

Figura 1

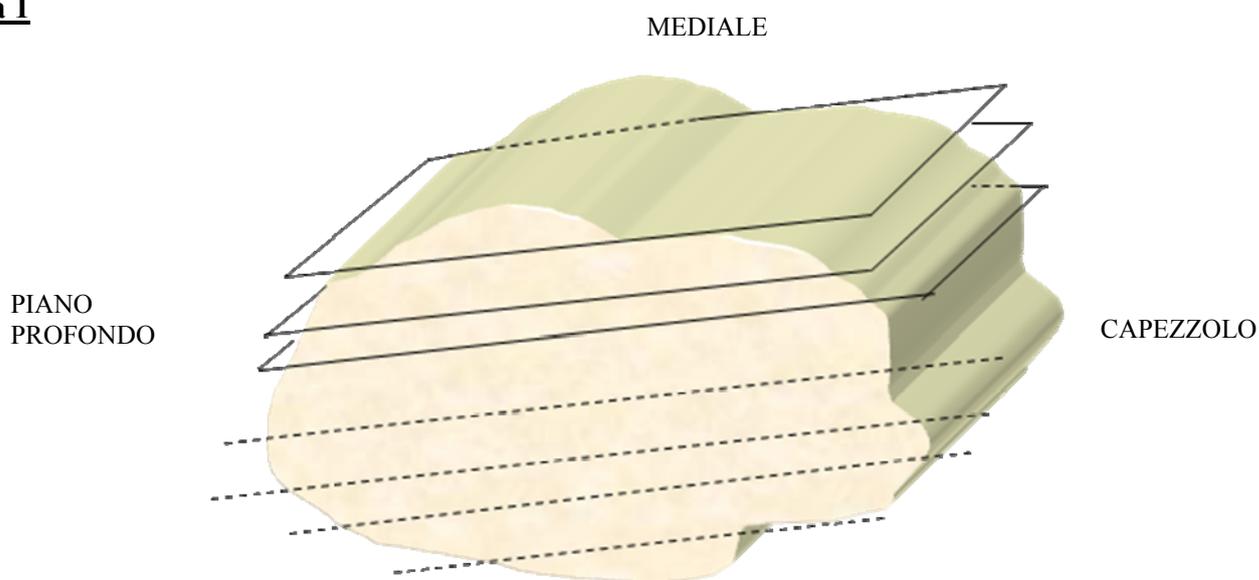
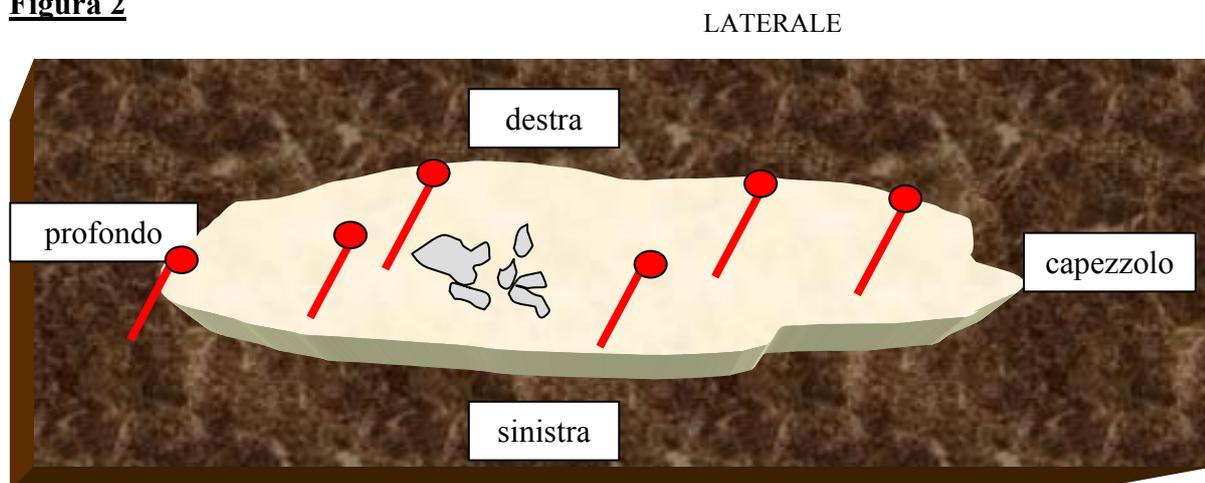


Figura 2



Esame radiologico del materiale chirurgico

Qualora il campione sia di dimensioni tali da non poter essere incluso in toto, in caso di lesioni non palpabili/calcifichiazioni, è raccomandabile eseguire o avere a disposizione i radiogrammi delle singole sezioni macro ottenute dopo sezionamento, onde poter campionare selettivamente le aree corrispondenti alle anomalie radiologiche. Alternativamente, per lesioni non palpabili/calcifichiazioni, è raccomandabile che il pezzo giunga posizionato su griglia radiologica, con radiogramma accluso, per poter effettuare i prelievi in corrispondenza delle aree di interesse radiologico.

Campionamento

La tecnica di campionamento e il numero di prelievi/inclusioni necessari nel singolo caso varieranno necessariamente in funzione di:

- dimensioni del pezzo chirurgico
- estensione e caratteristiche clinico-radiologiche del target: lesione palpabile (opacità, addensamento, distorsione) vs. lesione non palpabile/calcifichiazioni
- modalità di organizzazione dei diversi Laboratori

È indispensabile che, a prescindere dalle variabili intrinseche in ogni procedura di campionamento, vengano raggiunti – come obiettivi minimi assoluti – un’accurata misura dell’asse maggiore della lesione e un dettagliato esame dello stato e – quando possibile - della distanza della lesione dai margini chirurgici.

Considerazioni generali

- Per campioni di dimensioni contenute (indicativamente fino a 5-7 cm. di asse maggiore) o in presenza di lesioni non palpabili/non visibili macroscopicamente (ad es. calcifichiazioni) è preferibile l’inclusione totale in blocchi ordinari mediante prelievi sequenziali/seriati o, alternativamente, in “large blocks” (macrosezioni) [9] (vedi Allegato 6).
- Per campioni di maggiori dimensioni, vedi paragrafo successivo (raccomandazioni specifiche).
- I margini chirurgici possono essere campionati e valutati con varie modalità (vedi Allegato 6 a pag 41):
 - prelievi perpendicolari in blocchi ordinari
 - prelievi perpendicolari in “large blocks” (macrosezioni)
 - prelievi “shaved” (peeling)
 - biopsie separate della cavità/letto chirurgico.
- In caso di lesioni multiple macroscopicamente sospette, ciascuna di esse andrà campionata; è buona norma campionare anche il tessuto apparentemente sano interposto per verificare istologicamente che le lesioni siano effettivamente separate.
- Campionamento dei linfonodi ascellari: si rimanda alla sezione apposita del Protocollo.

Campionamento del pezzo

A fissazione avvenuta (per quanto riguarda le tempistiche ottimali di fissazione si rimanda alla sezione relativa alla “Valutazione dei recettori ormonali”), si potrà procedere a ridurre lo spessore delle sezioni a 4-5 mm, con apposite lame, ed effettuare la campionatura per esame istologico.

Può avvenire in blocchi ordinari perpendicolari, che per ciascuna sezione (livello) sequenziale potranno essere singoli o multipli in relazione alla grandezza del campione. Alternativamente, è possibile utilizzare la tecnica in large blocks (macrosezioni), che consiste nell’allestire blocchi in paraffina, e vetrini istologici successivi, includendo grandi porzioni di tessuto mammario. Le macrosezioni consentono di esaminare ampie parti di tessuto, conservando inalterati i rapporti topografici esistenti tra le lesioni e le strutture anatomiche o tra differenti lesioni[11, 12].

Per quanto concerne i margini di exeresi

entrambe le procedure permettono una loro corretta valutazione, con possibilità di misurare con precisione la distanza tra superficie di escissione e lesione. Usando la tecnica in large blocks si ha il vantaggio di indagare i margini nella loro interezza, almeno per il piano preso in studio, di poter definire più agevolmente le dimensioni della lesione (in particolare DCIS) e di allestire un minor numero di inclusioni.

Ulteriori possibili metodiche per lo studio dei margini sono:

- **tecnica dei margini shaved (peeling):** dopo aver marcato i margini con inchiostro di china, si eseguono sezioni parallele/tangenziali al margine e si includono dal lato del margine stesso (lato marcato con inchiostro di china). Questa modalità permette di esaminare tutta la superficie dei margini con un numero di inclusioni minore rispetto alla modalità in blocchi ordinari, ma presenta lo svantaggio di non permettere una reale valutazione del margine in quanto il blocco paraffinato deve comunque essere “sgrossato” prima di ottenere una sezione valutabile e quindi parte del margine viene persa. Inoltre, e soprattutto, con questo metodo non è possibile misurare la distanza tra il margine e la lesione [13] .

- **Biopsie della cavità/letto chirurgico,** inviate separatamente dal Chirurgo: si rimanda a quanto descritto riguardo agli “Allargamenti (riescissioni)”.

Il capezzolo deve essere incluso in toto in due o più frammenti mediante taglio/i longitudinale/i, perpendicolare/i alla cute, più il prelievo di una “rondella” del tessuto alla base del capezzolo, mediante due sezioni parallele al piano cutaneo, che consentiranno di valutare la regione dei dotti galattofori.

Raccomandazioni specifiche in relazione ai differenti tipi di campione chirurgico

- **Nodulescomie o Biopsie chirurgiche “diagnostiche”**
- **Ampie Escissioni Terapeutiche/Quadrantectomie (Chirurgia mammaria conservativa)**

A. Come già indicato (vedi sopra), in presenza di lesioni non palpabili/non visibili macroscopicamente (ad es. calcificazioni), quando le dimensioni del pezzo asportato lo consentono, la procedura ottimale è l’inclusione in toto.

Qualora ciò non sia possibile, è altamente raccomandabile eseguire una radiografia del pezzo (preferibilmente delle fette macro ottenute dopo sezionamento) ed effettuare un campionamento selettivo delle aree corrispondenti alle anomalie mammografiche. Per una corretta ricostruzione spaziale della lesione e valutazione della sua estensione, il campionamento delle aree selezionate dovrà comunque essere condotto con tecnica in blocchi ordinari sequenziali/seriati consecutivi o in large blocks (macrosezioni). Soprattutto nei casi con diagnosi preoperatoria di DCIS o con sospetto di DCIS (calcificazioni) – in cui le dimensioni radiologiche spesso “sottostimano” la reale estensione della lesione – è opportuno che il campionamento comprenda le estremità (ad es. prossimale e distale) del target radiologico, ma anche il tessuto apparentemente sano circostante, per una corretta valutazione delle dimensioni della lesione. L’esame condotto su macrosezioni è una procedura ottimale[9].

In caso di mancato riscontro delle microcalcificazioni al momento dell’esame microscopico, i blocchi paraffinati potranno essere radiografati per accertarsi che microcalcificazioni non siano presenti nello spessore di tessuto incluso, non raggiunto dalla sezione esaminata microscopicamente

B. In caso di lesioni palpabili o visibili macroscopicamente, il campionamento potrà essere mirato ed effettuato mediante prelievi in blocchi radiali (radial block) secondo i piani ortogonali dello spazio (superiore-inferiore, mediale-laterale, superficiale-profondo). In caso di piccole escissioni sarà possibile comprendere la lesione e i margini di resezione in un’unica inclusione; per exeresi più ampie sarà necessario utilizzare più inclusioni. Per ogni neoplasia mammaria, quando le dimensioni lo consentono, vanno ottenute almeno 3 inclusioni. Anche in questo caso la macrosezione è ottimale.

C. Come già specificato se vengono inviati più pezzi chirurgici separati, le dimensioni reali della/e lesione/i potranno essere ricostruite solo se i pezzi sono tra loro orientati reciprocamente. In ogni caso, è buona norma misurare la/e lesione/i in ogni pezzo giunto separato.

D. Nel caso di pregressa microbiopsia-mammotome è consigliabile prelevare in toto la corrispondente area cicatriziale e/o la clip di riferimento, campionando adeguatamente il parenchima circostante in considerazione dei dati della mammografia e della diagnosi preoperatoria.

- **Allargamenti (riescissioni)**

A. Il pezzo chirurgico di un allargamento o riescissione per margini positivi, deve essere orientato: il Chirurgo dovrebbe inviare il pezzo con un repere sul versante corrispondente al nuovo margine di resezione (versante opposto alla lesione), che sarà così opportunamente inchiostro dal patologo.

B. Nel caso si rilevi ancora tumore nel tessuto dell’allargamento la ricostruzione delle reali dimensioni della lesione è difficile. Tuttavia, a tal fine, è buona norma campionare separatamente il tessuto adiacente alla cavità chirurgica dell’escissione precedente e quello a distanza dalla cavità. In tal modo sarà possibile almeno una ricostruzione parziale delle dimensioni e si potrà valutare se si tratta di lesione singola o multifocale.

- **Mastectomia**

A. Se la mammella giunge separata dal cavo ascellare deve essere orientata dal chirurgo, per esempio ponendo un repere sul versante ascellare.

B. Come già specificato, i pezzi chirurgici di mastectomia non devono essere posti a fissare interi, poichè la scarsa penetrazione della formalina pregiudicherà la valutazione dell'istotipo tumorale e, soprattutto, il ritardo di fissazione influirà sull'indice mitotico (che andrà valutato istologicamente) e sullo smascheramento antigenico in relazione alle indagini immunoistochimiche. La procedura per il sezionamento dei campioni da mastectomia è descritta nell'allegato 5 a pag.....

C. Campionamento. Ogni lesione neoplastica, quando le dimensioni lo consentono, va campionata con almeno 3 inclusioni, facendo attenzione a comprendere almeno in alcuni prelievi la parte periferica del tumore (ove andrà valutato l'indice mitotico) e il tessuto sano limitrofo. Il parenchima circostante il tumore e quello degli altri quadranti vanno sezionati, esaminati e descritti, campionando ogni lesione macroscopicamente sospetta. È buona norma effettuare alcuni prelievi a distanza, su ogni quadrante, anche in caso di tessuto apparentemente indenne. Il capezzolo deve essere incluso in toto.

D. Come per gli interventi conservativi di grandi dimensioni (vedi sopra), in caso di mastectomie effettuate per lesioni non palpabili/non visibili (per lo più DCIS) si raccomanda il campionamento selettivo delle aree corrispondenti alle anomalie mammografiche (in genere calcificazioni) rilevate ai radiogrammi delle fette da sezionamento macro. Qualora ciò non sia possibile, è indispensabile avere a disposizione almeno i referti delle precedenti indagini radiologiche, sulla scorta dei quali potranno essere selezionate le zone topografiche su cui concentrare il campionamento.

E. In caso di vicinanza macroscopica della lesione a uno dei margini (ad es. fascia profonda/muscolo pettorale adeso), è consigliabile marcare e campionare tale margine.

- **Mastectomia “Nipple Sparing”**

A. Per l'esame istologico del parenchima retroareolare (intraoperatorio e/o definitivo), è necessario che il chirurgo invii separatamente il frammento discoidale prelevato direttamente dal pezzo operatorio, con diametro corrispondente al diametro dell'areola, in considerazione del fatto che i dotti si aprono anche in corrispondenza dell'areola la cui estensione è valutabile solo dal chirurgo in sala operatoria. Il chirurgo deve inviare il frammento discoidale (di spessore 0,5 - 1 cm) marcandolo sul versante verso il capezzolo (vero margine) con filo-repere o con clip metallica. L'esame del parenchima retroareolare può essere eseguito durante l'intervento chirurgico come esame intraoperatorio (esame estemporaneo al congelatore) oppure successivamente all'intervento chirurgico come esame definitivo.

B. Modalità di valutazione del frammento di parenchima retroareolare. Il frammento discoidale, in genere unico, viene misurato (diametro massimo e spessore) e il vero margine deve essere chinato. La valutazione può essere eseguita mediante:

- l'esame di sezioni coronali (perpendicolari all'asse del capezzolo) ottenute sezionando il versante verso la mammella del frammento discoidale “a piatto” (con recupero del vero margine mediante ulteriori sezioni sino quasi ad esaurimento del frammento).
- l'esame di sezioni sagittali ottenute dopo aver sezionato sagittalmente (dal versante verso il capezzolo a quello mammario, parallelamente all'asse del capezzolo) l'intero frammento discoidale in fette di 3-5 mm. di spessore, interamente incluse. Si possono prevedere 3 sezioni al congelatore a livelli di 200-300 micron e una ulteriore sezione al definitivo del frammento/i precedentemente valutato/i oppure 4 sezioni ogni 200-300 micron per l'esame definitivo.

C. La risposta dell'esame al congelatore/definitivo dovrebbe essere:

- o negativo per neoplasia

- presenza di neoplasia in situ
- presenza di neoplasia infiltrante

e dovrebbe quantificare l'estensione della componente neoplastica (in mm) e la distanza dal margine verso il capezzolo (vero margine) [10]

- **Campione chirurgico dopo chemioterapia neoadiuvante:** si rimanda alla sezione apposita del Protocollo.

Metodo alternativo per la fissazione di pezzo chirurgico di mastectomia

In caso di non disponibilità di spazio sufficiente per fissare ogni sezione separatamente su sughero, si potrà procedere nel seguente modo:

- A.** disporre la mammella con il piano profondo rivolto verso l'alto;
- B.** marcare con inchiostro di china i margini chirurgici. Lasciare in sede i reperi posti dal chirurgo;
- C.** effettuare sezioni parallele all'asse medio-laterale e perpendicolari alla cute, in modo tale che il taglio interessi il parenchima mammario a tutto spessore, lasciando integra la cute. Con questo metodo sarà possibile mettere a fissare l'intera mammella in un unico contenitore, avendo cura di inserire nei tagli tra una sezione e l'altra pochi fogli di garza che aiuteranno la formalina a penetrare, impedendo alle sezioni di tessuto di collabire.

Esame microscopico e diagnosi finale

Nell'esecuzione dell'esame istologico che conduce alla diagnosi finale si suggerisce di seguire la classificazione delle lesioni mammarie fornita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (2003)[5] e/o AFIP 2009[2].

CLASSIFICAZIONE DEI TUMORI DELLA MAMMELLA (ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITÀ 2003 & AFIP 2009)

- 1. **TUMORI EPITELIALI**
 - a. CARCINOMA DUTTALE INVASIVO NON ALTRIMENTI SPECIFICATO
 - i. Carcinoma misto
 - ii. Carcinoma a cellule pleomorfe
 - iii. Carcinoma con cellule giganti osteoclasto-simili
 - iv. Carcinoma con aspetti a tipo coriocarcinoma
 - v. Carcinoma melanotico

 - b. CARCINOMA LOBULARE INVASIVO (Classico e Pleomorfo)
 - c. CARCINOMA TUBULARE
 - d. CARCINOMA CRIBRIFORME INVASIVO
 - e. CARCINOMA MIDOLLARE
 - f. CARCINOMA MUCINOSO E ALTRI CARCINOMI RICCHI IN MUCINE
 - i. Carcinoma mucinoso
 - ii. Cistoadenocarcinoma e carcinoma mucinoso a cellule cilindriche
 - iii. Carcinoma a cellule ad anello con castone

 - g. TUMORI NEUROENDOCRINI
 - i. Carcinoma neuroendocrino solido
 - ii. Carcinoma a piccole cellule (microcitoma)
 - iii. Carcinoma a grandi cellule neuroendocrino

 - h. CARCINOMA INVASIVO MICROPAPILLARE
 - i. CARCINOMA PAPILLARE INVASIVO
 - j. CARCINOMA APOCRINO INVASIVO
 - k. CARCINOMI METAPLASTICI
 - i. Carcinomi metaplastici epiteliali puri (Carcinomi sarcomatoidi mono-bifasici)
 - 1. Carcinoma squamoso
 - 2. Carcinoma con cellule fusate
 - 3. Carcinoma adenosquamoso
 - 4. Carcinoma mucoepidermoide
 - 5. Carcinoma simil fascite proliferativa
 - ii. Carcinomi metaplastici misti epiteliali/mesenchimali

 - l. CARCINOMA RICCO IN LIPIDI
 - m. CARCINOMA SECRETORIO
 - n. CARCINOMA ONCOCITICO
 - o. CARCINOMA ADENOIDOCISTICO
 - p. CARCINOMA ACINICO
 - q. CARCINOMA A CELLULE CHIARE, RICCHE IN GLICOGENO
 - r. CARCINOMA SEBACEO
 - s. CARCINOMA INFIAMMATORIO
 - t. NEOPLASIA LOBULARE IN SITU
 - i. Carcinoma lobulare in situ (LIN 1, LIN 2, LIN3)

 - u. LESIONI PROLIFERATIVE INTRADUTTALI
 - i. Iperplasia duttale tipica (usuale)- (epiteliosi) (UDH)

- ii. Atipia epiteliale piatta (clinging carcinoma) /DIN Ia
- iii. Iperplasia duttale atipica /DIN Ib
- iv. Carcinoma duttale in situ/ DIN Ic, II, III
- v. **CARCINOMA MICROINVASIVO**
- w. **NEOPLASIE PAPILLARI INTRADUTTALI**
 - i. Papilloma dei dotti centrali
 - ii. Papilloma dei dotti periferici
 - iii. Papilloma atipico
 - iv. Carcinoma papillare intraduttale
 - v. Carcinoma papillare intracistico
 - vi. Carcinoma solido papillifero

- x. **PROLIFERAZIONI BENIGNE**
 - i. Adenosi
 - 1. Adenosi sclerosante
 - 2. Adenosi apocrina
 - 3. Adenosi “blunt duct”
 - 4. Adenosi microghiandolare
 - ii. Cicatrice radiale / lesione focale sclero-elastotica/ epiteliosi infiltrativa.
 - iii. Adenomi
 - 1. Adenoma tubulare
 - 2. Adenoma lattazionale
 - 3. Adenoma apocrino
 - 4. Adenoma pleomorfo
 - 5. Adenoma duttale

- 2. TUMORI MIOEPI TELIALI**
 - a. Adenosi adenomioepiteliale (adenosi apocrina)
 - b. Adenomioepitelioma
 - c. Mioepitelioma/adenomioepitelioma maligno

- 3. TUMORI MESENCHIMALI**
 - a. **BENIGNI**
 - i. Angioma
 - ii. Angiomatosi
 - iii. Tumori stromali a cellule fusate (Emangiopericitoma; miofibroblastoma; tumore solitario fibroso; lipoma a cellule fusate)
 - iv. Iperplasia pseudoangiomatosa
 - v. Fibromatosi aggressiva
 - vi. Tumore infiammatorio miofibroblastico
 - vii. Lipoma
 - viii. Angiolipoma/angiomiolipoma
 - ix. Leiomioma
 - x. Tumore a cellule granulose
 - xi. Neurofibroma
 - xii. Schwannoma
 - xiii. Fascite proliferativa nodulare

 - b. **MALIGNI**
 - i. Angiosarcoma
 - ii. Liposarcoma
 - iii. Rbdomiosarcoma
 - iv. Osteosarcoma

- v. Sarcoma miofibroblastico
- vi. Leiomioma

4. TUMORI FIBROEPITELIALI

- a. FIBROADENOMA
- b. TUMORE FILLOIDE
 - i. Benigno
 - ii. Borderline
 - iii. Maligno
- iv.
 - c. SARCOMA STROMALE PERIDUTTALE A BASSO GRADO
 - d. AMARTOMA

5. TUMORI DEL CAPEZZOLO

- a. ADENOMA DEL CAPEZZOLO
- b. TUMORE SIRINGOMATOSO
- c. MALATTIA DI PAGET DEL CAPEZZOLO

6. LINFOMI MALIGNI (TIPI SPECIFICI)

- a. LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B
- b. LINFOMA DI BURKITT
- c. LINFOMA MARGINALE EXTRANODALE TIPO MALT
- d. LINFOMA FOLLICOLARE

7. TUMORI DELLA MAMMELLA MASCHILE

- a. GINECOMASTIA
- b. CARCINOMA DUTTALE
 - i. Invasivo
 - ii. In situ

8. METASTASI

CHECK LISTS

In questa sezione presenteremo alcuni suggerimenti per la stesura della diagnosi istologica, ai fini di standardizzare il più possibile il referto anatomopatologico di lesioni mammarie.

Check list per diagnosi di routine

L'uso di check lists è raccomandato perchè, soprattutto in patologia mammaria, il Patologo si trova spesso di fronte a varie lesioni differenti nello stesso campione chirurgico. Le check lists aiutano a non tralasciare nella trascrizione del referto dati utili alla stadiazione, alla terapia o anche solo interessanti ai fini di un futuro studio. Nella compilazione delle check lists è importante inserire anche i dati negativi (es. non evidenza di invasione vascolare etc.) Esistono due modi di concepire le check lists: una si rifà ad una modalità discorsiva, l'altra viene proposta per fornire referti schematici. A questo scopo, come esempio di check list discorsiva, viene presentata quella in uso nella Sezione di Anatomia, Istologia e Citologia Patologica dell'Università di Bologna presso l'Ospedale Bellaria (Allegato 7). Una check list analoga che darà luogo a referti schematici sarà redatta entro breve dal gruppo ad hoc insediato a livello di Regione Emilia-Romagna. Entrambe vogliono costituire un esempio operativo.

CHECKLIST CARCINOMA DELLA MAMMELLA

| NOME | N. ISTOLOGICO |
|------|---|
| M0 | NON EVIDENZA DI TUMORE PRIMITIVO (T0) IL TUMORE PRIMITIVO NON PUO' ESSERE MISURATO (Tx). |
| M10 | CARCINOMA DUTTALE INFILTRANTE NAS (M850030) |
| M13 | CARCINOMA INFILTRANTE DI TIPO MUCINOSO PURO (M848030) |
| M11 | CARCINOMA TUBULARE (M821130) |
| M15 | CARCINOMA INFILTRANTE DI TIPO PAPILLARE (M805030) |
| M16 | CARCINOMA INFILTRANTE DI TIPO MIDOLLARE TIPICO / ATIPICO (M851030) |
| M17 | CARCINOMA INFILTRANTE DI TIPO ISTIOCITOIDE (M832030) |
| M18 | CARCINOMA DUTTALE /LOBULARE INFILTRANTE CON ASPETTI DI DIFFERENZIAZIONE ENDOCRINA (M814036) / OSSIFILA (M829030) APOCRINA (M857330) / ACINICA (M855030) |
| M19 | CARCINOMA LOBULARE INFILTRANTE DI TIPO (M852030) <input type="checkbox"/> CLASSICO <input type="checkbox"/> SOLIDO <input type="checkbox"/> "AD ALVEOLI CHIUSI" <input type="checkbox"/> TUBULO-ALVEOLARE <input type="checkbox"/> PLEOMORFO <input type="checkbox"/> ALTRO |
| M12 | CARCINOMA MISTO INVASIVO DUTTALE (10-49% NAS) E(M850030) |
| M20 | CARCINOMA INFILTRANTE CON CELLULE GIGANTI OSTEOCLASTO-SIMILI (803130) |
| M9 | CARCINOMA SARCOMATOIDE (M898230) |
| M80 | CARCINOMA METAPLASTICO RICCO DI MATRICE (M898230) |
| M1 | CARCINOMA INFILTRANTE DI TIPO |
| M1A | ADENOSQUAMOSO A BASSO GRADO DI MALIGNITÀ (M807530) |
| M1B | ADENOIDOCISTICO (M820030) |
| M1C | SQUAMOSO PURO (M807030) |
| M1D | SECRETORIO (M850230) |
| M1E | CRIBRIFORME (M820130) |
| M1F | MICROPAPILLARE |
| M1G | RICCO DI LIPIDI |
| M1H | A CELLULE CHIARE (M831030) |
| M27 | ADENOMIOEPITELIOMA (M856230) |
| M28 | CARCINOMA MIOEPITELIALE INFILTRANTE (M856230) |
| M21 | DI GRADO ISTOLOGICO I. |
| M22 | DI GRADO ISTOLOGICO II. |
| M23 | DI GRADO ISTOLOGICO III. |
| M29 | NELL' AMBITO DEL NODULO NEOPLASTICO È PRESENTE |
| M4 | CARCINOMA DUTTALE IN SITU DI TIPO BEN / SCARSAMENTE DIFFERENZIATO (DIN Ic) (DIN III) / A DIFFERENZIAZIONE INTERMEDIA (DIN II) (Tis) (M85002) |
| M6 | CON STRUTTURA PREVALENTEMENTE CRIBRIFORME / CLINGING / SOLIDA / MICROPAPILLARE / PAPILLARE /A TIPO COMEDOCARCINOMA. |
| M8 | CARCINOMA/NEOPLASIA LOBULARE (LIN) IN SITU DI TIPO CLASSICO / PLEOMORFO (Tis). (M852020). |
| M8B | LA LESIONE IN SITU OCCUPA MENO DEL 25% /CIRCA IL 50% / OLTRE IL 75% DELLE DIMENSIONI TOTALI DEL NODULO. |

| | |
|-----|--|
| MOZ | NON SI OSSERVA LIN/DIN. |
| MOC | LA COMPONENTE INVASIVA DELLA / LA NEOPLASIA È DI CM |
| MOA | IL LIN/DIN SI ESTENDE PER UN' AREA ISTOLOGICA DI CM..... |
| MOB | È / SONO PRESENTE / I FOCOLAIO / I MICROINVASIVO / I DI DIMENSIONI COMPRESSE ENTRO CM 0,1 (PT1 MIC). |
| M31 | LE DIMENSIONI DEL FOCOLAIO NEOPLASTICO MAGGIORE SONO DI CM..... (MISURAZIONE SU PREPARATI ISTOLOGICI). (NOTA: SE CI SONO PIU' FOCI MICROINVASIVI, OCCORRE MISURARE IL MAGGIORE , NON SOMMARE TRA LORO I FOCI) |
| M35 | IL CAPEZZOLO, I DOTTI GALATTOFORI E LA CUTE SONO INDENNI DA NEOPLASIA. |
| M36 | IL CAPEZZOLO È INFILTRATO DA NEOPLASIA. |
| M37 | IL CARCINOMA IN SITU SI ESTENDE AI DOTTI GALATTOFORI. |
| M3 | LA NEOPLASIA RAGGIUNGE LA CUTE. |
| M3A | CARCINOMA DI PAGET SENZA TUMORE (TIS, PAGET) |
| M5 | CARCINOMA DI PAGET (M854030) |
| MOD | LA NEOPLASIA SI ESTENDE ALLA PARETE TORACICA (PT4a). |
| MOI | È PRESENTE EDEMA DELLA CUTE / PEAU D'ORANGE / ULCERAZIONE DELLA CUTE / NODULI CUTANEI SATELLITI (PT4b) (PT4C SE PRESENTI CARATTERISTICHE DI PT4A E PT4B). |
| M48 | IL RESTANTE TESSUTO MAMMARIO È INDENNE DA NEOPLASIA. |
| M81 | A DISTANZA DAL NODULO PRINCIPALE (CM....)/ NEL/I QUADRANTE/I..... È/SONO INOLTRE PRESENTE/I FOCOLAIO/I MULTIPLI E DIFFUSI/ MICROFOCOLAIO/I DI NEOPLASIA/CARCINOMA DUTTALE/LOBULARE IN SITU (LN/DIN I/DIN II/DIN III)/ INFILTRANTE (G1/G2/G3) (PRELIEVI.....). |
| M46 | TUTTI I MARGINI DI RESEZIONE SONO INDENNI DA NEOPLASIA. |
| M44 | LA NEOPLASIA INFILTRANTE GIUNGE A..... MM DAL MARGINE DI RESEZIONE PIÙ VICINO (.....). |
| M45 | LA NEOPLASIA IN SITU GIUNGE A..... MM DAL MARGINE DI RESEZIONE PIÙ VICINO (.....). |
| M47 | LA NEOPLASIA INFILTRANTE/IN SITU RAGGIUNGE IL / I MARGINE / I DI RESEZIONE..... |
| M38 | LA NEOPLASIA PRESENTA AMPIE\FOCALI AREE DI NECROSI. |
| M2 | SI OSSERVANO/NON SI OSSERVANO/ CELLULE NEOPLASTICHE IN VASI LINFATICI / VENOSI PERITUMORALI E/O ASPETTI DI INFILTRAZIONE PERINEURALE. |
| M39 | SI OSSERVANO/NON SI OSSERVANO NUMEROSE / RARE MICROCALCIFICAZIONI CONSISTENTI /NON CONSISTENTI CON QUANTO OSSERVATO DAL CONFRONTO CON LA MAMMOGRAFIA / L'ESAME RADIOLOGICO DEL PEZZO OPERATORIO / L'ESAME CON FAXITRON. |
| M30 | LE CALCIFICAZIONI SONO GRANULARI / LAMINARI (PSAMMOMATOSE) E SONO NELLO STROMA / NEL CARCINOMA IN SITU / NEL CARCINOMA INVASIVO / IN LESIONI BENIGNE. |
| M41 | NEL RESTANTE TESSUTO MAMMARIO SI OSSERVA |
| M54 | IPERPLASIA LOBULARE ATIPICA/ LN (M721050). |
| M55 | PAPILLOMA INTRADUTTALE (M850300). |
| M56 | ADENOSI SCLEROSANTE (M742200). |
| M56 | LESIONE FOCALE SCLERO-ELASTOTICA (M742210). |

| | |
|------|--|
| M43 | ADENOMA DEL CAPEZZOLO (M814000). |
| M65 | FIBROADENOMA (M90100). |
| M42 | IPERPLASIA EPITELIALE DUTTALE /LOBULARE DI TIPO USUALE (M724202). |
| M52 | IPERPLASIA DUTTALE ATIPICA (DIN Ib)/ ATIPIA EPITELIALE PIATTA (DIN IA) (M720050). |
| | |
| M7 | SONO STATI ESAMINATI.....LINFONODI REATTIVI(PN0). |
| | |
| M49A | I LINFONODI REGIONALI NON POSSONO ESSERE VALUTATI (PNx). |
| | |
| M7E | PRESENZA DI CELLULE METASTATICHE SINGOLE (ITC) O IN GRUPPI DI NON OLTRE 200 MICRON (PN0). |
| | |
| M7F | MICROMETASTASI ALINFONODI ASCELLARI OMOLATERALI (DI DIMENSIONI COMPRESSE TRA 0,2 E 2 MM= PN1Mi). |
| | |
| M7A | METASTASI ALINFONODI ASCELLARI OMOLATERALI (ALMENO 1 > 2MM) SU.....ESAMINATI (1-3 METASTASI= PN1A; 4-9 METASTASI= PN2A; >=10 METASTASI= PN3A). |
| | |
| M7B | METASTASI A.....LINFONODI MAMMARI INTERNI (CLINICAMENTE INAPPARENTI, TROVATE CON TECNICA DEL LINFONODO SENTINELLA) SUESAMINATI (PN1B). |
| | |
| M7C | METASTASI A.....LINFONODI ASCELLARI OMOLATERALI E METASTASI A LINFONODI MAMMARI INTERNI (CLINICAMENTE INAPPARENTI SE 1-3 LINFO ASCELLARI METASTATICI = PN1C). |
| M7D | METASTASI (CLINICAMENTE APPARENTI) IN.....LINFONODI MAMMARI INTERNI SUESAMINATI (IN ASSENZA DI META ASCELLARI = PN2B; IN PRESENZA DI META ASCELLARI= PN3). |
| | |
| M58 | METASTASI INLINFONODI INFRACLAVICOLARI/ SOPRACLAVICOLARI OMOLATERALI SUESAMINATI (PN3). |
| | |
| M59 | ESEGUITO PROTOCOLLO “LINFONODO SENTINELLA”. SECONDO LINEE GUIDA RER |
| | |
| M69 | IL% DELLA POPOLAZIONE NEOPLASTICA È POSITIVO CON ANTISIERO ANTI-RECETTORI ESTROGENICI (SPECIFICARE CLONE) |
| M70 | LE CELLULE NEOPLASTICHE SONO NEGATIVE CON ANTISIERO ANTI-RECETTORI ESTROGENICI (SPECIFICARE CLONE) |
| M71 | IL% DELLA POPOLAZIONE NEOPLASTICA È POSITIVO CON ANTISIERO ANTI-RECETTORI PROGESTINICI (SPECIFICARE CLONE) |
| M72 | LE CELLULE NEOPLASTICHE SONO NEGATIVE CON ANTISIERO ANTI-RECETTORI PROGESTINICI (SPECIFICARE CLONE) |
| M73 | IL% DELLA POPOLAZIONE NEOPLASTICA È POSITIVO CON ANTISIERO ANTI-KI67 (SPECIFICARE CLONE) |
| M74 | IL% DELLA POPOLAZIONE NEOPLASTICA È POSITIVO CON ANTISIERO ANTI-HER2 (SCORE DAKO). |
| M75 | LE CELLULE NEOPLASTICHE SONO NEGATIVE CON ANTISIERO ANTI-HER2 NEU |
| M32 | LE CELLULE NEOPLASTICHE SONO RISULTATE POSITIVE CON ANTICORPO ANTI-RECETTORI PER GLI ANDROGENI (SPECIFICARE CLONE) |
| M33 | LE CELLULE NEOPLASTICHE SONO POSITIVE CON ANTICORPO ANTI-(SPECIFICARE CLONE) |
| | |
| M60 | ESEGUITA MACROSEZIONE (SNOMED F0100). |
| | |
| M61 | STAGING: PT.....PN.....(TNM, VII EDIZIONE 2010) |
| M62 | GRADING (QUOTA INFILTRANTE): G..... (SEC.ELSTON E ELLIS HISTOPATHOLOGY 19:403, 1991) |
| M63 | GRADING (QUOTA IN SITU): G..... (HOLLAND ET AL SEM DIAGN PATHOL 11:167, 1994) |
| | |
| | FIRME..... |

| | |
|--|---|
| | NOTA: PER POTER ATTRIBUIRE UN PN OCCORRONO ALMENO I LINFONODI DEL I LIVELLO IN UN NUMERO NON INFERIORE A 6 |
| | |
| | CM 0,1 - 0,5 ... pT1a |
| | CM 0,5 -1 pT1b |
| | CM 1 - 2 pT1c |
| | CM 2 - 5 pT2 |
| | > 5 CMpT3 |
| | ESTENSIONE ALLA PARETE TORACICA PT4a (se edema o ulcerazione= pT4b) |

CAMPIONAMENTO DEI LINFONODI ASCELLARI

Se il tessuto adiposo del cavo ascellare viene inviato con reperi per la suddivisione in livelli, questi andranno rispettati nel campionamento. È comunque buona norma che il Chirurgo invii separatamente o chiaramente identificati da reperi i linfonodi dell'apice ascellare.

I linfonodi devono essere esaminati interamente. Pertanto al momento dell'esame macroscopico del pezzo chirurgico, andranno ricercati tutti i linfonodi. I linfonodi possono essere isolati dal grasso ascellare sia a tessuto fresco, sia a fissazione avvenuta. Per visualizzare i linfonodi immersi nel grasso può essere utile la fissazione in liquido di Bouin che indurisce i linfonodi e provoca una parziale dissoluzione del grasso. Tuttavia, quest'ultimo metodo ritarda il campionamento di un giorno.

È comunque importante cercare di eliminare il più possibile il grasso che circonda il linfonodo, al fine di facilitarne la processazione.

Ogni linfonodo deve essere esaminato in toto. Quindi, si potranno includere nel medesimo blocco linfonodi di dimensioni inferiori a 0.5 cm (da due a massimo 4 linfonodi, avendo cura di mettere nello stesso blocco linfonodi di dimensioni analoghe, per facilitarne il taglio) mentre linfonodi di dimensioni superiori andranno divisi in 2 o più parti (preferibilmente con sezioni lungo l'asse minore che permettono la visualizzazione di una maggiore superficie del seno marginale, punto di arrivo delle metastasi) e inclusi individualmente. La metodica di inclusione (più linfonodi o linfonodo singolo in più parti) deve essere descritta in modo da essere ricostruibile al momento dell'esame microscopico.

IL MANAGEMENT E LA DIAGNOSI ANATOMO-PATOLOGICA DEL LINFONODO SENTINELLA (SN) ASCELLARE NEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA

I Linfonodi sentinella (SN) sono la sede più probabile di metastasi da tumore della mammella. Pertanto occorre individuare eventuali foci metastatici, se presenti, per consentire una corretta stadiazione che consenta di intraprendere i più appropriati interventi terapeutici e di follow-up. Lo scopo della stadiazione patologica dei linfonodi è di definire lo stato linfonodale, positivo o negativo che sia. I SN sono più frequentemente ascellari e solo occasionalmente appartengono ad altri distretti. La definizione del SN si basa sulla teoria di Halsted[14] che presuppone che i SN siano le prime stazioni di drenaggio della linfa proveniente dal tumore e, in quanto tali, rappresentano la sede più probabile di diffusione metastatica per via linfatica. La rimozione selettiva di questi linfonodi costituisce un'opportunità per studiarli dettagliatamente sul piano anatomopatologico.

Pertanto i SN sono sottoposti a indagini diagnostiche più approfondite rispetto agli altri linfonodi .

Campioni

I SN individualmente definiti come tali, devono essere identificati separatamente e chiaramente etichettati. Tre modalità di esami di linfonodi sono previste:

1 - **Esame esclusivamente criostatico**: tutto il SN viene esaurito durante l'esame intraoperatorio su sezioni criostatiche.

2 - **Esame esclusivamente in paraffina**: il SN viene fissato in formalina ed incluso in paraffina, secondo il protocollo descritto in seguito.

3 - **Esame ibrido (in parte criostatico ed in parte su tessuto in paraffina)**: il SN giunge al laboratorio di Anatomia Patologica non fissato, viene sezionato e congelato in toto. Si eseguono due sezioni seriate, una viene colorata con ematossilina-eosina e la seconda con metodica immunohistochimica rapida. Al termine dell'esame intraoperatorio il tessuto linfonodale rimanente viene fissato in formalina, incluso in paraffina ed esaminato secondo le modalità descritte in seguito.

Se viene richiesto l'esame estemporaneo al criostato i SN vanno inviati privi di fissativo, immediatamente dopo l'asportazione, al laboratorio di Anatomia Patologica.

Se non viene richiesto l'esame estemporaneo al criostato i SN vanno fissati in formalina in contenitori idonei e quindi inviati al laboratorio di Anatomia Patologica.

Raccomandazione: La scelta del metodo da utilizzare per l'esame del SN sarà basata sulle risorse disponibili e sugli orientamenti assunti dall'Unità Operativa operante nelle singole Aziende sanitarie. L'esame intraoperatorio non dovrebbe essere richiesto nel caso in cui sia stato previsto il trattamento chirurgico in due tempi.

A- Esame intraoperatorio

È necessario valutare sempre il SN macroscopicamente in prima istanza (esame macroscopico ad occhio nudo e valutazione della consistenza alla palpazione). Occorre tenere presente che consistenza sostenuta e modificazione di colore della superficie possono essere conseguenza di processi non metastatici, come ad esempio fibrosi o linfomi. Il tessuto adiposo eccedente va rimosso con attenzione, salvaguardando la capsula del linfonodo.

L'esame microscopico del SN durante l'esame intraoperatorio può essere eseguito con sezioni criostatiche (FS) ed anche talvolta con citologia da apposizione (IC).

- È raccomandato di eseguire sezioni del linfonodo sentinella perpendicolari all'asse longitudinale.
- Il criostato nei SN più piccoli di 3 mm. è sconsigliato, ma occorre includerli in toto in paraffina.
- Quando si utilizza la tecnica aggiuntiva IC, si raccomanda di eseguire un'apposizione di tutta la superficie di sezione (una sola apposizione è sufficiente).

La sensibilità e il valore predittivo positivo dell'esame intraoperatorio del SN possono essere migliorati da tecniche specifiche come l'immunohistochimica rapida (max 10 minuti) o l'indagine molecolare dei linfonodi.

L'immunohistochimica rapida [15] è la tecnica più utile nei carcinomi lobulari invasivi e in particolare consente una migliore e più esatta valutazione delle dimensioni del deposito metastatico e quindi della classificazione in cellule tumorali isolate, micro o macrometastasi [16].

Le indagini molecolari (basate sulla RT-PCR) possono rilevare le ITC più frequentemente rispetto alle metodiche istologiche. Tuttavia i risultati non possono essere convalidati rispetto al gold standard istologico in quanto tutto il tessuto linfonodale viene utilizzato per l'indagine molecolare.

B- Esame esclusivo in paraffina

Ciascun SN deve essere prelevato in maniera indipendente per l'esame microscopico.

Una sezione rappresentativa di ogni SN macroscopicamente metastatico è adeguata per diagnosi di metastasi senza ulteriore ricorso alla immunocitochimica.

- Se le dimensioni lo permettono, il SN va sezionato in campioni di 2 mm., perpendicolarmente all'asse longitudinale del linfonodo.
- Tutti i SN negativi all'esame macroscopico devono essere inclusi ed esaminati istologicamente.

C-Esame ibrido (criostato, immunocitochimica e paraffina):

Il SN giunge al laboratorio di Anatomia Patologica non fissato, viene sezionato e congelato in toto. Si eseguono due sezioni seriate, un viene colorata con ematossilina-eosina e la seconda con metodica immunocitochimica rapida.

Al termine dell'esame intraoperatorio il tessuto linfonodale rimanente viene fissato in formalina ed incluso in paraffina ed esaminato secondo le modalità descritte nella sezione seguente.

Sezioni in paraffina (tronco comune a B & C).

- Attualmente, per raggiungere il risultato minimo, nei SN negativi macroscopicamente o al criostato, tenendo comunque presente che l'obiettivo dovrebbe essere quello di identificare le micrometastasi, le sezioni tissutali dovrebbero essere eseguite in modo da identificare al meglio le metastasi di dimensioni comprese tra 0.2 mm e 2 mm di asse maggiore (micrometastasi).
- L'immunocitochimica con citocheratina è opzionale, secondo quanto indicato dalle linee guida Europee. Il Philadelphia consensus statement sui SN suggerisce l'uso della citocheratina per casi speciali, quando vi è incertezza diagnostica sul preparato in Ematossilina Eosina (EE) o quando il tumore primitivo è un carcinoma lobulare invasivo.
- La raccomandazione ottimale per ottenere la massima sensibilità prevede livelli a distanza di 200 micron sino all'esaurimento di ogni blocchetto, con sezioni colorate con EE, riservando una delle sezioni (nei casi negativi) per eventuale immunocitochimica oppure, in alternativa, come intervento essenziale, 4 sezioni, sempre a distanza di 200 micron, colorate con EE, ed in aggiunta un'ulteriore sezione (nei casi negativi) per eventuale immunocitochimica. In questo secondo caso, se vi è interessamento del livello più profondo, il SN deve essere esaminato in toto (Protocollo RER 2008 Allegato 8 a pag. 61).
- Poiché l'esaurimento completo del blocchetto in paraffina non lascia ulteriore materiale, si raccomanda di iniziare ed esaminare inizialmente un limitato numero di sezioni, in modo da avere materiale residuo qualora vi siano possibili indicazioni di patologia di altra natura (es. linfoma).

In tutte e tre le metodiche descritte il referto istologico deve includere:

- il numero totale dei SN ricevuti,
- l'interessamento macroscopico se presente,
- il numero di linfonodi con malattia metastatica,
- l'entità dell'interessamento metastatico (categorie pN della 7th edition of the TNM classification of malignant tumours).

Nella classificazione TNM deve essere usato il suffisso (**sn**) nel caso che lo stato linfonodale sia stato determinato unicamente sulla base della biopsia del SN (cioè senza dissezione ascellare).

In pratica il deposito metastatico va classificato come segue (UICC TNM, 2010):

- a) macrometastasi = metastasi con asse maggiore > 2 mm [PN1(sn)].
- b) micrometastasi = metastasi con asse maggiore compreso tra 0,2 e 2 mm [PN1 mi(sn)]
- c) cellule tumorali isolate(ITC) = singole cellule tumorali o metastasi con asse maggiore < 0,2 mm, oppure aggregati che contengano meno di 200 cellule [PN0 i+ (sn)].

La valutazione istologica del SN può essere di difficile interpretazione [17-19], soprattutto in caso di diagnosi differenziale tra ITC e micrometastasi. A tale proposito sono state formulate indicazioni sia da parte dello European Working Group on Breast Screening Pathology (EWGBSP) [17], sia da parte di un gruppo statunitense [20]. I due metodi, pur avendo alcune differenze, danno risultati sostanzialmente sovrapponibili nella classificazione delle metastasi da carcinoma duttale [21].

Il metodo proposto dallo EWGBSP si è dimostrato più accurato nella classificazione delle metastasi da carcinoma lobulare e pertanto viene qui adottato [22].

Suggerimenti per la diagnosi differenziale tra micrometastasi e ITC in casi dubbi [23]:

- La dimensione di un deposito metastatico di più cellule neoplastiche va misurata considerando qualsiasi aggregato di cellule in contatto tra loro.
- Se la metastasi induce reazione stromale desmoplastica, va misurata l'intera area che comprende cellule neoplastiche e reazione stromale.
- Il deposito metastatico va misurato indipendentemente dalla posizione, intra o extralinfonodale.
- In caso di depositi metastatici multipli nell'ambito di un linfonodo, solo il maggiore va misurato e considerato per la stadiazione.
- In caso di depositi metastatici multipli in linfonodi diversi di una singola paziente, va riportato il numero dei linfonodi interessati da ogni categoria (macrometastasi, micrometastasi o ITC).

Si raccomanda di esplicitare il protocollo usato e se la positività è stata verificata solo sulla base della EE o dell'immunocitochimica.

Commenti aggiuntivi

È importante eseguire una corretta valutazione del SN in quanto essa riflette lo stato dei restanti linfonodi ascellari. In questi ultimi anni sta emergendo anche l'importanza prognostica delle ITC [24, 25].

La sezione criostatica (FS) e la citologia da apposizione (IC) comportano il rischio di fornire falsi negativi o, più raramente, falsi positivi. Ciascuno di questi metodi è utile per valutazione intraoperatoria di SN, ma persiste il rischio, per ognuno di essi, di mancata identificazione di alcune metastasi del linfonodo.

In Allegato 9 a pag 65 una proposta di check-list per la refertazione del linfonodo sentinella.

Ringraziamenti

La parte patologica del SN è stata redatta in collaborazione con il Dr. Gabor Cserni.

LINFONODO SENTINELLA (STRALCIO DEL DOCUMENTO REGIONALE, LIMITATAMENTE ALLA ANATOMIA PATOLOGICA).

RACCOMANDAZIONI PER IL MANAGEMENT E LA DIAGNOSI ANATOMO-PATOLOGICA DEL LINFONODO SENTINELLA (SN) ASCELLARE NEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA

I Linfonodi sentinella (SN) sono la sede più probabile di metastasi da tumore della mammella, pertanto occorre adoperarsi per individuare tali foci metastatici, se presenti, per consentire una corretta stadiazione del caso che consenta di intraprendere i più appropriati interventi terapeutici e di follow-up successivi.

a) Campioni

- I SN individualmente definiti come tali, devono essere identificati separatamente e chiaramente etichettati. I campioni dovrebbero essere inviati freschi, immediatamente dopo l'asportazione, al laboratorio di Anatomia Patologica o fissati in formalina in contenitori idonei nel caso non possa essere o non venga richiesto l'esame in estemporanea.
- Raccomandazione: la scelta del metodo da utilizzare per l'esame del SN sarà basata sulle risorse disponibili e sugli orientamenti assunti dall'Unità Operativa operante nelle singole Aziende sanitarie. L'esame intraoperatorio non dovrebbe essere richiesto nel caso in cui sia stato previsto il trattamento chirurgico in due tempi.

b) Esame intraoperatorio

- È necessario valutare sempre il SN macroscopicamente in prima istanza (esame macro ad occhio e valutazione della consistenza alla palpazione). Occorre tenere presente che consistenza sostenuta e modificazione di colore della superficie possono essere conseguenza di processi non metastatici, come ad esempio fibrosi o linfomi. Il tessuto adiposo eccedente va rimosso con attenzione, salvaguardando la capsula del linfonodo.

La sezione criostatica (FS) e la citologia da apposizione (IC) comportano il rischio di fornire falsi negativi o, più raramente, falsi positivi. Ciascuno di questi metodi è utile per valutazione intraoperatoria di SN, ma persiste il rischio, per ognuna di esse, di mancata identificazione di alcune metastasi del linfonodo.

È raccomandato di eseguire sezioni del linfonodo sentinella perpendicolari all'asse longitudinale. Il criostato nei SN più piccoli di 3 mm è sconsigliato, ma occorre includerli in toto in paraffina. Qualsiasi metodo si voglia seguire si raccomanda comunque di esaminare una parte del tessuto incluso in paraffina.

Se viene preferita la tecnica IC, si raccomanda di eseguire un'apposizione di tutta la superficie di sezione (una sola apposizione è sufficiente).

c) Tessuto incluso in paraffina

- Ciascun SN deve essere prelevato in maniera indipendente per l'esame microscopico.
- La metodologia seguita dovrebbe fornire le più ampie possibilità di rinvenire la malattia metastatica (macro/micrometastasi) per mezzo della colorazione con Ematossilina-Eosina (EE).

- Una sezione rappresentativa di ogni SN positivo (esame macro o intraoperatorio) è adeguata per diagnosi di metastasi senza ulteriormente ricorrere alla immunocitochimica.
- Se le dimensioni lo permettono, il SN dovrebbe essere sezionato in campioni di 2 mm., lungo l'asse perpendicolare.
- Tutti i SN negativi (esame macro o criostato) dovrebbero essere inclusi ed esaminati istologicamente.

d) Sezioni di tessuto in paraffina

- Attualmente, per raggiungere il risultato minimo, nei SN negativi, macro o FS tenendo comunque presente che l'obiettivo dovrebbe essere quello di tendere ad identificare le micrometastasi, le sezioni tissutali dovrebbero essere eseguite in modo da identificare al meglio le metastasi > 0.2 mm (micrometastasi).
- L'immunocitochimica con citocheratina è opzionale, secondo quanto indicato dalle linee guida Europee. Il Philadelphia consensus statement sui SN suggerisce l'uso della citocheratina per casi speciali come incertezza diagnostica sul preparato Ematossilina Eosina (EE) o come il carcinoma lobulare invasivo come tumore primario.
- La raccomandazione ottimale per ottenere la massima sensibilità prevede livelli a distanza di 200 micron sino all'esaurimento di ogni blocchetto, con sezioni colorate con EE, riservando una delle sezioni (nei casi negativi) per eventuale immunocitochimica oppure, in alternativa, come intervento essenziale, 4 sezioni, sempre a distanza di 200 micron, colorate con EE, ed in aggiunta un'ulteriore sezione (nei casi negativi) per eventuale immunocitochimica. In questo secondo caso, se vi è interessamento del livello più profondo, il SN deve essere esaminato in toto.
- Poiché l'esaurimento completo del blocchetto in paraffina non lascia ulteriore materiale, si raccomanda di iniziare ed esaminare inizialmente un limitato numero di sezioni.
- Qualora vi siano possibili indicazioni di patologia di altra natura (es. linfoma) il linfonodo esce dal protocollo.

e) Referto

Dovrebbe includere:

- il numero totale dei SN ricevuti,
- l'interessamento macroscopico se presente,
- il numero di linfonodi con malattia metastatica,
- l'entità dell'interessamento metastatico (categorie pN della 6th edition of the TNM classification of malignant tumours).

Se si osservano diversi foci metastatici all'interno di un linfonodo, dovrebbe essere preso in considerazione il più ampio. Usando le categorie TNM deve essere usato il suffisso (sn) nel caso che lo stato linfonodale sia stato determinato unicamente sulla base della biopsia del SN (cioè senza dissezione ascellare).

Si raccomanda di esplicitare il protocollo usato e se la positività è stata verificata solo sulla base della EE o dell'immunocitochimica.

f) Commenti aggiuntivi

L'analisi molecolare al momento non viene raccomandata. Le cellule isolate tumorali, se riscontrate, vanno incluse nel referto, ma non è raccomandata la loro ricerca sistematica.

LINFONODO SENTINELLA MAMMELLA

DESCRIZIONE MACROSCOPICA

- Frammento di tessuto fibroadiposo di cm.....dal quale si isola linfonodo di cm.....di asse maggiore .
- Frammento di tessuto fibroadiposo di cm.....dal quale si isolano.....linfonodi rispettivamente di cm.....,.....,,di asse maggiore .

DIAGNOSI ISTOLOGICA

- Un linfonodo reattivo, libero da neoplasia (PN0 sn).
-linfonodi reattivi, liberi da neoplasia. (PN0 sn).
- Un linfonodo con deposito di cellule tumorali di MM.....(C.D. ITC) [deposito di dimensioni $\leq 0,2$ MM]. PN0(I+)
- Alla seriazione del linfonodo in esame si evidenziano, con tecnica immunoistochimica (con anticorpo anti-citocheratina a basso peso molecolare) rare cellule tumorali isolate (C.D. ITC). PN0(I+) (sn).
- Alla seriazione del linfonodo in esame si evidenzia, con tecnica immunoistochimica (con anticorpo anti-citocheratina a basso peso molecolare) , un deposito metastatico di mm.....(C.D. ITC) [DEPOSITO $\leq 0,2$ MM]. PN0(I+) (sn)
- Deposito metastatico di MM.....(C.D. ITC) [deposito $\leq 0,2$ MM]. PN0(I+)(SN) in su.....linfonodi esaminati.
- depositi metastatici multipli, il maggiore dei quali ha dimensioni inferiori a mm.....(C.D. ITC) [deposito $\leq 0,2$ MM]. PN0(I+)(sn) in su.....linfonodi esaminati.
- Un linfonodo con deposito metastatico di mm.....riferibile a micrometastasi [deposito metastatico $>0,2$ mm e < 2 mm]. PN1MI(sn)
- Deposito metastatico di mm.....riferibile a micrometastasi [deposito metastatico $>0,2$ mm e < 2 mm] in sulinfonodi esaminati. PN1MI (sn).
- Depositi metastatici multipli, il maggiore di di mm.....riferibile a micrometastasi [deposito metastatico $>0,2$ mm e < 2 mm] in sulinfonodi esaminati. PN1MI(sn).
-linfonodi con micrometastasi [deposito metastatico $>0,2$ mm e < 2 mm] sulinfonodi esaminati. PN1MI(sn)
- Un linfonodo sede di deposito metastatico di mm.....riferibile a macrometastasi [deposito metastatico >2 mm] (PN1 sn).
- Deposito metastatico di mm.....riferibile a macrometastasi [deposito metastatico >2 mm] insulinfonodi esaminati. (PN1 sn).

- Depositi metastatici multipli, il maggiore di mm.....riferibile a macrometastasi [deposito metastatico >2mm] insulinfonodi esaminati. (PN1 sn).
- []linfonodi con macrometastasi (dimensioni del deposito metastatico maggiore mm.....) sulinfonodi esaminati. (PN1 sn).
- [] non si osserva superamento della capsula.
- [] si osserva superamento della capsula.

NB: IN TUTTE LE DESCRIZIONI VA AGGIUNTA LA DESCRIZIONE DEL METODO DI INDAGINE ESEGUITO. ESEMPIO: ESEGUITO PROTOCOLLO SECONDO LINEE GUIDA REGIONE EMILIA-ROMAGNA.

VALUTAZIONE E REFERTAZIONE DEI DATI PROGNOSTICI/PREDITTIVI

DIMENSIONI DEL TUMORE

Carcinoma invasivo

Le dimensioni massime di ogni nodulo devono essere misurate macroscopicamente (vedere paragrafo dell'esame macroscopico).

Nel caso di tumori a crescita diffusa, soprattutto CLI, frequentemente le dimensioni vengono sottostimate macroscopicamente⁸. In questi casi il tumore andrà misurato su preparati istologici e nel referto dovrà comparire la nuova misurazione. Le macrosezioni sono ottimali.

Problemi nella valutazione delle dimensioni possono esserci anche in casi con precedente biopsia diagnostica o esame al congelatore o chemioterapia neoadiuvante. In questi casi è consigliabile confrontare le dimensioni macroscopiche e microscopiche con quelle radiologiche per ottenere una valutazione ottimale.

Nelle lesioni di piccole dimensioni precedentemente sottoposte a diagnosi pre-operatoria mediante mammotome è opportuno che la valutazione finale integri i dati pre-operatori con quelli dell'esame istologico definitivo.

Le dimensioni devono essere refertate in millimetri, come "asse maggiore". Ogni focolaio separato deve essere misurato indipendentemente. Invasioni vascolari o nervose non devono essere incluse nella misurazione.

Talora può essere difficile capire se due focolai vicini fanno parte di un' unica massa o sono realmente separati: in questo caso la presenza di strutture ghiandolari normali interposte tra i due foci può aiutare a considerare i due foci come distinti. Anche la distanza tra le lesioni può essere utile nel prendere una simile decisione: è praticamente impossibile fornire criteri oggettivi in questo tipo di valutazione, tuttavia, indicativamente si possono considerare foci indipendenti con ragionevole sicurezza quelli separati da 5 mm o più di tessuto sano.

Carcinoma in situ

La LN è spesso multifocale⁸ e la misurazione della sua estensione è poco realistica, nonché poco utile ai fini prognostici. Solo il CDIS/DIN deve essere misurato.

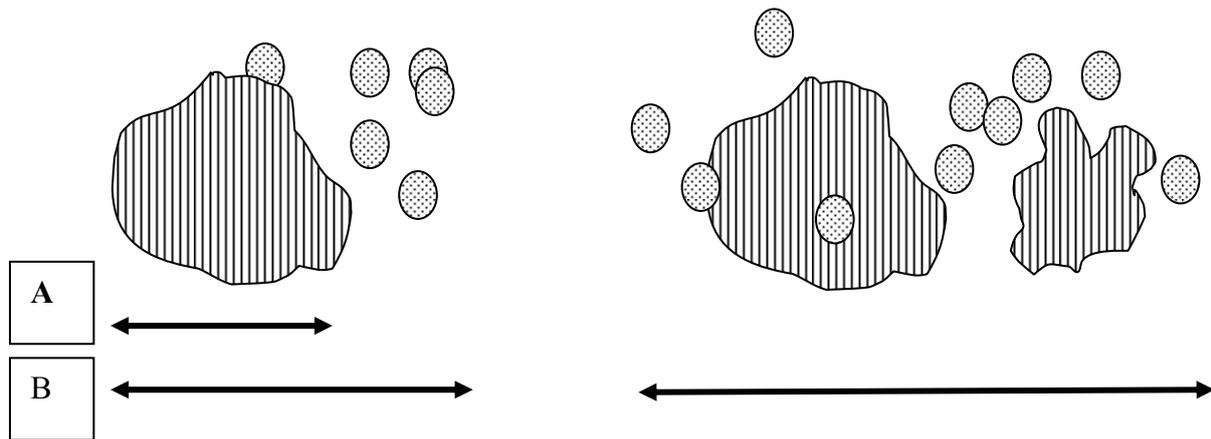
Tuttavia la misurazione del CDIS/DIN in due dimensioni induce quantomeno una sottostima della sua reale estensione. Infatti la struttura arborescente dell'albero duttale mammario fa sì che il CDIS/DIN non formi una struttura rotondeggiante, ma crescendo lungo i dotti formi invece una struttura ramificata, il cui reale volume richiederebbe un calcolo complesso.

In caso di CDIS/DIN esteso, le macrosezioni consentono una migliore ricostruzione dell'estensione poichè, anche in casi in cui macroscopicamente la reale estensione non è apprezzabile, si hanno maggiori possibilità di comprendere tutta la lesione in un unico vetro istologico.

Carcinoma invasivo e circostante carcinoma in situ

Il CI deve essere misurato come indicato sopra. Tuttavia, se il CI è associato a CDIS, e quest'ultimo si estende oltre 1 mm dalla periferia della componente invasiva, occorrerà indicare sia le dimensioni del CDIS che quelle complessive, comprendenti tutte e due le componenti (**fig.3**)

Figura 3



A = dimensioni carcinoma invasivo B = dimensioni totali del tumore

MULTICENTRICITÀ

La definizione di lesione multicentrica o multifocale ha sempre creato numerosi dibattiti. Attualmente si tende a considerare come multicentrici i focolai di carcinoma invasivo che siano chiaramente separati tra loro da tessuto sano (2 cm) e, quindi, non connessi da foci di CDIS/DIN.

GRADO DI DIFFERENZIAMENTO

Il grado istologico fornisce importanti informazioni prognostiche. La sua valutazione richiede però criteri stringenti. Il metodo più seguito è quello descritto da Elston e Ellis [26] e comprende la valutazione di 3 parametri: formazione di tubuli/acini, aspetti nucleari, e mitosi. Ogni parametro riceve un punteggio da 1 a 3 e la somma finale dei punteggi corrisponde al grado (vedi schema sotto).

La formazione di tubuli deve essere valutata su tutto il tumore. La conta delle mitosi è preferibilmente effettuata alla periferia del nodulo.

INVASIONE VASCOLARE

La presenza di invasione vascolare è un fattore prognostico sfavorevole, in quanto fornisce indicazioni riguardo la possibilità di recidive e sopravvivenza. Poiché è difficile distinguere tra capillari ematici e vasi linfatici, si suggerisce di riferirsi genericamente a “spazi vascolari”; marcatori come CD31 (endoteli ematici) e D240 (endoteli linfatici) possono essere utili. È anche difficile distinguere se le cellule tumorali sono effettivamente dentro spazi vascolari o all'interno di spazi artefattuali. A questo proposito si suggerisce di verificare la presenza della rima endoteliale con immunocitochimica e di eritrociti o materiale trombotico all'interno dello spazio. Infine si sottolinea che negli spazi artefattuali di solito i gruppi di cellule neoplastiche assumono la stessa forma dello spazio in cui sono contenuti.

VALUTAZIONE RECETTORI ORMONALI, HER 2, KI 67 .

SCelta DEL CAMPIONE

È necessario mettere in opera tutte le procedure atte a garantire l'immediata, adeguata e completa fissazione, anche attraverso la rivisitazione delle procedure che possono coinvolgere altri operatori.

- Pezzo operatorio: tempo di fissazione ottimale compreso tra 24 e 48 ore in formalina neutra tamponata al 10%.
- Materiale biotico: tempo di fissazione uguale o superiore a 6 ore in formalina neutra tamponata al 10%.

L'uso di altri fissativi è ammesso purchè sia validato presso l'istituzione stessa.

È auspicabile che l'inclusione scelta comprenda oltre alla neoplasia anche parenchima non neoplastico.

La valutazione dei parametri biologici va sempre effettuata sulla componente invasiva del tumore anche nelle forme micro-invasive. Qualora la componente micro-invasiva non sia più disponibile sulle sezioni successive, va esplicitato nel referto che la valutazione è limitata alla componente in situ.

Nel caso di neoplasie multiple la determinazione dei parametri biologici va effettuata su tutte le lesioni se di diverso istotipo o grado. Nel caso di recidiva o metastasi va ripetuta.

Nei casi di carcinoma duttale in situ la determinazione dell'assetto recettoriale va eseguita su richiesta.

Si raccomanda l'effettuazione dei test entro 2 settimane dall'allestimento delle sezioni (3-5 micron di spessore)[27].

DETERMINAZIONE DEI RECETTORI ORMONALI

Il referto deve riportare il clone utilizzato e la ditta fornitrice del sistema di rivelazione per la determinazione immuno-cito-chimica dei recettori. La valutazione è nucleare.

Il controllo positivo interno e/o esterno deve mostrare una colorazione eterogenea delle cellule luminali normali con cellule non colorate accanto ad altre debolmente colorate ed intensamente colorate.

Le cellule mioepiteliali e stromali sono un utile controllo interno negativo. La colorazione di questi elementi è segno di aspecificità della reazione.

La valutazione semiquantitativa dell'assetto recettoriale deve essere espressa in valori percentuali e deve corrispondere alla espressione media di recettore dell'intera sezione esaminata.

L'intensità di colorazione (lieve, moderata, intensa) è facoltativa.

In caso di negatività dei recettori per gli Estrogeni e di positività per il Progesterone, si raccomanda di ripetere la determinazione in quanto, pur possibile, l'evento è poco probabile.

Non è ancora definito il significato prognostico-predittivo dei Recettori Androgeni nel carcinoma della mammella, nonostante la determinazione non sia raccomandata, l'uso può essere ammesso nell'ambito di protocolli di ricerca[28-30].

DETERMINAZIONE DELL'INDICE DI PROLIFERAZIONE (KI67)

La valutazione della frazione di cellule proliferanti è espressa come percentuale di cellule positive per Ki67 indipendentemente dall'intensità di colorazione e va effettuata alla periferia della neoplasia su più campi non selezionati. La valutazione è nucleare. Il referto deve riportare il clone utilizzato e la ditta fornitrice.

DETERMINAZIONE DI HER 2

L'immuno-istochimica (IIC) è la metodica più comunemente usata come valutazione di primo livello.

Le metodiche di ibridizzazione in situ (ISH) sono normalmente utilizzate per confermare i casi equivoci in IIC (2 +), ma possono essere utilizzate come valutazione di primo livello per determinare lo stato di Her2. Il referto deve riportare il clone utilizzato e la ditta fornitrice.

LETTURA DEL PREPARATO IN IMMUNO-ISTOCHIMICA:

La valutazione è di membrana.

È opportuno valutare l'intera neoplasia infiltrante evitando campi con artefatti morfologici più spesso periferici.

CRITERI DI VALUTAZIONE (AIOM/SIAPEC)

Lo stato di Her 2 deve essere espresso mediante lo score system:

- Score 0 quando c'è assenza completa di reattività o la reattività è debole e discontinua in meno del

10% delle cellule neoplastiche.

- Score 1 + quando la reattività è debole e discontinua in più del 10% delle cellule

- Score 2 + quando la reattività è continua lungo la membrana e l'intensità è debole o moderata in più del 10% delle cellule.

- Score 3 + quando la reattività è continua e l'intensità è forte in più del 10% delle cellule.

Nel referto vanno riportati i dati salienti della procedura analitica impiegata[27].

Controlli di qualità

In presenza di immuno-reattività 2 + in strutture duttulo-lobulari normali la procedura va nuovamente standardizzata (con particolare riferimento a tempi e modalità di fissazione).

È necessario che ogni laboratorio includa sezioni e/o linee cellulari di controllo positivo (3 +) e negativo (0; 1 +) in ogni sessione di colorazione.

La valutazione dell'immunoreattività dei controlli deve precedere quella dei campioni in esame.

LETTURA DEL PREPARATO IN IBRIDIZZAZIONE IN SITU (ISH)

Le metodiche di ibridizzazione in situ sono normalmente utilizzate per confermare i casi equivoci in IIC (2 +), ma possono essere egualmente utilizzate come valutazione di primo livello per determinare lo stato di Her 2.

Le metodiche utilizzate sono la FISH quando la sonda è coniugata con un fluorocromo, la CISH quando la sonda è coniugata con un cromogeno e la SISH quando la sonda è coniugata con sali d'argento.

FISH/CISH/SISH possono essere efficacemente impiegati su preparati istologici fissati in formalina neutra tamponata. ISH rappresenta la metodica di elezione per preparati citologici (convenzionali o in monostrato) di lesioni metastatiche. I tessuti fissati in Bouin o decalcificati non sono adeguati per la valutazione di amplificazione di Her 2.

Nel referto vanno riportati i dati salienti della procedura analitica impiegata.

VALUTAZIONE DEI RISULTATI FISH

Si raccomanda di valutare non meno di 20 cellule/campo in almeno 2 campi della componente invasiva identificata sulla sezione in ematossilina eosina. I preparati citologici vanno esaminati interamente.

Nel caso di FISH dual-color si contano i segnali del centromero ed i segnali del gene per ogni singola cellula. Si sommano i segnali del gene e del centromero e si fa il rapporto delle 2 somme. Se il rapporto è >2, la neoplasia va considerata amplificata.

Nei casi con rapporto gene/cromosoma 17 tra 1,8-2,2 (casi border-line) la conta dovrebbe essere ripetuta dallo stesso o da un secondo osservatore oppure il caso va ritestato in immuno-istochimica se ISH è utilizzato come test iniziale.

Nel caso di test FISH con la sola sonda del gene, si contano il numero di copie di HER 2 per ogni singolo nucleo e se il valore medio delle copie del gene di tutti i nuclei valutati è >6 il caso è considerato amplificato. Neoplasie con valori medi tra 4-6, sono considerate border-line.

È auspicabile documentare il risultato delle indagini con una immagine fotografica digitale.

VALUTAZIONE DEI RISULTATI CISH/SISH

Si deve esaminare tutta la sezione a 20x, ma l'analisi viene condotta ad ingrandimento 40x.

Nel caso in cui si rilevi omogeneità di segnale, selezionare almeno 2 campi della neoplasia infiltrante e valutarli ad alto ingrandimento, evitando le aree periferiche della sezione.

I preparati citologici vanno esaminati interamente. In caso di sicura amplificazione (>10 segnali o clusters) o non amplificazione (1-4 segnali), l'analisi può essere effettuata a 40x.

In presenza di un numero di segnali compreso tra 5 e 10 è opportuno proseguire l'analisi a maggior ingrandimento (63x o 100x) contando almeno 40 cellule.

È opportuno determinare la media dei segnali CEP17 e la media dei segnali HER 2 osservati nelle due sezioni consecutive.

È opportuno esaminare il preparato allestito con la CISH sulla base della reattività dell'IIC. Nei casi

eterogenei si può esprimere il risultato anche come percentuale di cellule amplificate[27].

Casi particolari: Eterogeneità

Non è raro il riscontro di eterogeneità nella iperespressione/amplificazione di HER 2 nei tumori mammari. In caso di popolazione neoplastica eterogenea è opportuno riportare la percentuale di cellule in cui il gene risulta iperespresso/amplificato.

È opportuno aggiungere nel referto la percentuale di cellule con amplificazione del gene (ratio >2 o numero di copie HER 2 >6 o cluster), anche se inferiore al 10%.

Casi particolari: Polisomia

Il carcinoma è considerato polisomico quando la media delle copie del centromero 17 è ≥ 3 .

La vera polisomia del cromosoma 17 è un evento molto raro.

La presenza di un numero di segnali >2 del centromero del 17 è quasi sempre causata da gain o da amplificazione di tale regione e non da polisomia. In questi casi, onde evitare sottostime della amplificazione di HER 2, si deve considerare amplificato il carcinoma che mostri un valore medio >6 copie del gene per cellula, o clusters. Il referto deve includere la dizione "non amplificato" o "amplificato" e la giustificazione (ratio ≥ 2 per i casi disomici, o >6 copie del gene o clusters di HER2 nei casi apparentemente polisomici)[27, 31].

CONTROLLI DI QUALITÀ

È opportuno utilizzare controlli positivi esterni di reazione periodicamente e, comunque, a ogni cambio di lotto del kit.

È necessario pianificare la verifica periodica (annuale/semestrale) del tasso di positività IIC/ISH per HER 2 nei casi testati localmente (percentuale attesa di casi con iperespressione/amplificazione di HER 2 =15-20% dei casi di carcinoma mammario primitivo).

È fortemente raccomandata la partecipazione a programmi di controllo esterno della qualità (VEQ) per la determinazione di ER, PR, Ki67 e HER 2.

Chi valuta il risultato

L'interpretazione dei risultati relativi allo stato di HER 2 deve essere effettuata da personale con esperienza in patologia mammaria e nelle procedure utilizzate. I dati devono essere integrati nel referto istopatologico e la loro congruità garantita dal Patologo (Raccomandazioni AIOM-SIAPEC-IAP).

TNM MAMMELLA VII Edizione

Stadiazione clinica

Viene rappresentata con il prefisso “c”.

Tumore primitivo (cT)

Nel caso in cui siano presenti più tumori primitivi nella stessa mammella, il T viene assegnato sulla base delle dimensioni del tumore più grande. La presenza e la dimensione degli altri tumori viene registrata utilizzando il suffisso “m”.

- **TX** Tumore primitivo non identificato
- **T0** Non evidenza del tumore primario
- **Tis** Carcinoma duttale in situ (DCIS), carcinoma lobulare in situ (LCIS), malattia di Paget del capezzolo senza carcinoma infiltrante (se presente l’infiltrante, la malattia di Paget viene classificata sulla base delle dimensioni del carcinoma sottostante)
- **T1** Tumore di dimensioni massime < o uguali a 2.0 cm:
 - o **T1mi** Tumore di dimensioni massime < o uguali a 0.1 cm
 - o **T1a** Tumore di dimensioni massime > 0.1 cm ma < o uguali a 0.5 cm
 - o **T1b** Tumore di dimensioni massime > 0.5 cm ma < o uguali a 1.0 cm
 - o **T1c** Tumore di dimensioni massime > 1.0 cm ma < o uguali a 2.0 cm
- **T2** Tumore di dimensioni massime > 2.0 cm ma < o uguali a 5.0 cm
- **T3** Tumore di dimensioni massime > 5.0 cm
- **T4** Tumore di qualsiasi dimensioni esteso alla parete toracica (per cui si intende invasione di coste, muscolo serrato anteriore e/o muscoli intercostali; il muscolo pettorale non è dunque compreso) o alla cute:
 - o **T4a** Estensione alla parete toracica
 - o **T4b** Edema (compresa la peau d’ orange), ulcerazione della cute della mammella, presenza di noduli satelliti confinati nella stessa mammella.
 - o **T4c** = T4a + T4b
 - o **T4d** Carcinoma infiammatorio, definito come eritema diffuso ed edema che coinvolge almeno 1/3 della cute della mammella.

Linfonodi regionali (cN)

Per “cl clinicamente rilevabile” si intende una rilevazione, con esami fisici o strumentali (escludendo la linfoscintigrafia), di caratteristiche altamente sospette per malignità, oppure una rilevazione, con agoaspirato con ago sottile, di una presumibile macrometastasi (in tal caso si utilizza il suffisso (f)).

- **cNX** Informazione non disponibile sui linfonodi regionali
- **cN0** Linfonodi regionali liberi da metastasi
- **cN1** Metastasi a linfonodi ascellari omolaterali del 1° e 2° livello, mobili
- **cN2** Metastasi in linfonodi ascellari omolaterali del 1° e 2° livello fissi o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari del 1° e 2° livello:
 - o **cN2a** Metastasi a linfonodi ascellari del 1° e 2° livello omolaterali, fissi tra loro o ad altre strutture
 - o **cN2b** Metastasi solo clinicamente rilevabili in linfonodi mammari interni in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari
- **cN3** Metastasi in linfonodi sottoclaveari omolaterali (linfonodi ascellari del 3° livello) con o senza coinvolgimento di linfonodi ascellari del 1° e 2° livello; o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili in presenza di metastasi clinicamente evidenti in linfonodi ascellari del 1° e 2° livello; o metastasi in linfonodi sovraclaveari omolaterali con o senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari o mammari interni:
 - o **cN3a** Metastasi linfonodali sottoclaveari omolaterali
 - o **cN3b** Metastasi linfonodali mammari interni e ascellari omolaterali

o **cN3c** Metastasi linfonodali sovraclavari omolaterali

Metastasi a distanza (cM)

- **cM0** No evidenza di metastasi a distanza
- **cM0(i+)** Presenza di depositi di cellule tumorali < o uguali a 0.2 cm evidenti microscopicamente o con tecniche di biologia molecolare nel sangue circolante e/o nel midollo osseo e/o in tessuto nodale non regionale
- **cM1** Evidenza di metastasi a distanza

Classificazione anatomo-patologica

Viene rappresentata con il prefisso “p”.

Tumore primitivo (pT)

La stadiazione ricalca quella del T clinico preoperatorio.

N.B. In caso di diagnosi clinica di carcinoma infiammatorio (cT4d), se la biopsia della cute è negativa per carcinoma e non vi è cancro primitivo localizzato misurabile, nello staging patologico la categoria T va indicata come pTX.

Linfonodi regionali (pN)

Nel caso in cui la valutazione patologica interessi solo da 1 a 6 linfonodi sentinella, viene utilizzato il suffisso (sn).

- **pNX** I linfonodi regionali non possono venire valutati (non sono stati esaminati o sono stati rimossi in precedenza)
- **pN0** Non metastasi nei linfonodi regionali:
 - o **pN0(i-)** Non metastasi rilevabili con tecniche immunoistochimiche
 - o **pN0(i+)** Rilevazione di ITC (cellule tumorali isolate o formanti aggregati non più grandi di 0.2 mm o non più di 200 cellule)
 - o **pN0(mol-)** Non metastasi nei linfonodi regionali rilevabili con tecniche di biologia molecolare (RT-PCR)
 - o **pN0(mol+)** Rilevazione unicamente molecolare (RT-PCR)
- **pN1** Micrometastasi (aggregati di cellule tumorali > 0.2 mm e/o > 200 cellule, ma < o uguali a 2 mm) o metastasi a 1-3 linfonodi ascellari omolaterali, e/o linfonodi mammari interni omolaterali con metastasi microscopica rilevata valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabile:
 - o **pNmi** Micrometastasi
 - o **pN1a** Metastasi in 1-3 linfonodi ascellari
 - o **pN1b** Metastasi in linfonodi mammari interni
 - o **pN1c** = pN1a + pN1b
- **pN2** Metastasi in 4-9 linfonodi ascellari omolaterali, o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili in assenza di metastasi in linfonodi ascellari:
 - o **pN2a** Metastasi in 4-9 linfonodi ascellari
 - o **pN2b** Metastasi clinicamente rilevabile in linfonodi mammari interni, in assenza di metastasi in linfonodi ascellari
- **pN3** Metastasi in ≥ 10 linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi sottoclavari (linfonodi ascellari del 3° livello) o metastasi clinicamente rilevabili in linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di metastasi in uno o più linfonodi ascellari; o in > 3 linfonodi ascellari con metastasi microscopiche, clinicamente negative, in linfonodi mammari interni; o in linfonodi sovraclavari omolaterali:
 - o **pN3a** Metastasi in ≥ 10 linfonodi ascellari o metastasi in linfonodi sottoclavari
 - o **pN3b** Metastasi clinicamente rilevabili in linfonodi mammari interni in presenza di

metastasi in linfonodi ascellari; o metastasi in > 3 linfonodi ascellari e linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche rilevate valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili

o **pN3c** Metastasi in linfonodi sovraclaveari omolaterali

Metastasi a distanza (pM)

La stadiazione ricalca quella del M clinico preoperatorio.

M0 non è previsto.

Classificazione dei residui tumorali

Presenza o assenza di residui tumorali dopo il trattamento chirurgico vengono indicate con la lettera R.

- RX** non può essere accertata la presenza di residui tumorali
- R0** non vi sono residui tumorali
- R1** residui tumorali microscopici
- R2** residui tumorali macroscopici

Classificazione dei residui tumorali post-terapia neoadiuvante

Viene rappresentata con il prefisso “y”, cui segue “c” o “p”. Per il T, si misura il più grande focus di tumore invasivo residuo, utilizzando “m” se multipli foci sono residui; per l’N e per l’M rimane la stessa stadiazione preoperatoria..

Per concludere

La stadiazione TNM non viene mai cambiata nella storia della malattia, eccetto i casi in cui:

- si è verificata una risposta patologica completa a terapia neoadiuvante (ypT0ypN0M0), in tal caso non si effettua più stadiazione;
- si ha comparsa di metastasi post-intervento entro 4 mesi dalla diagnosi in assenza di progressione di malattia e a patto che non sia stata effettuata terapia neoadiuvante.

STADIAZIONE ANATOMO-PATOLOGICA POST CHEMIOTERAPIA NEO-ADIUVANTE

Dopo il trattamento primario, in relazione alla risposta valutata con metodiche clinico-strumentali, le pazienti sono sottoposte a terapia conservativa o a mastectomia totale.

La valutazione macroscopica deve prendere in considerazione che spesso non c'è corrispondenza fra risposta clinica e risposta patologica.

La valutazione anatomo-patologica dei campioni chirurgici di mastectomie in pazienti sottoposte a trattamento neo-adiuvante può essere difficile soprattutto nei casi con buona risposta al trattamento.

Per eseguire un corretto campionamento è indispensabile che il chirurgo indichi:

- a) la sede della neoplasia.
- b) le dimensioni della neoplasia prima del trattamento.
- c) se la neoplasia è uni o multifocale.

Lo specialista che esegue l'agobiopsia prima del trattamento può favorire il corretto campionamento dell'area patologica inserendo un repere al momento dell'agobiopsia [32].

È auspicabile che il patologo abbia la possibilità di rivalutare le immagini radiologiche (inclusa la risonanza magnetica nucleare – RMN) ed i relativi referti assieme al radiologo senologo che le ha refertate[33] in modo che il campionamento sia mirato specificatamente alle aree che risultano patologiche radiologicamente.

Queste precauzioni sono particolarmente importanti nei casi con risposta quasi completa al trattamento neo-adiuvante.

L'agobiopsia pre-operatoria deve essere rivalutata al momento dell'esame istologico della mastectomia post-chemioterapia neoadiuvante.

In sala operatoria il pezzo chirurgico viene orientato ed inviato all'Anatomia Patologica nel più breve tempo possibile, analogamente a quanto si fa per tutti i campioni chirurgici (European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, Forth ed. <http://bookshop.europa.eu>).

ESAME MACROSCOPICO E CAMPIONAMENTO

Per quanto valgano tutte le indicazioni generali relative alle varie fasi di esecuzione del campionamento macroscopico in funzione delle diverse tipologie chirurgiche, vi sono alcuni suggerimenti specifici riguardanti i casi sottoposti a trattamento neoadiuvante. In particolare è consigliato:

- invio a fresco del pezzo operatorio
- in caso di terapia conservativa talvolta è consigliabile eseguire esame al congelatore,
- specie nei casi di risposta clinica completa, per:
 - A. identificazione del “tumour bed”
 - B. la valutazione dei margini rispetto al “tumour bed”.

Dopo opportuna marcatura con inchiostro di china dei margini in caso di TERAPIA CONSERVATIVA o del piano profondo in caso di mastectomia:

- eseguire tagli seriati di 0,5 cm al massimo di spessore, lungo l'asse minore del campione: si ottengono sezioni di tessuto mammario che vengono disposte su un piano facendo attenzione a rispettare l'orientamento dei margini.

È utile valutare radiologicamente le sezioni macroscopiche ottenute[34].

Se l'area neoplastica è stata marcata prima del trattamento neo-adiuvante si deve ricercare il marcatore utilizzato ed effettuare il campionamento su tale sede[35]. In caso sia possibile valutare radiologicamente le sezioni si procede nel seguente modo:

- Le sezioni così preparate vengono radiografate: si ottengono radiogrammi che mostrano le clips inserite in stereotassi, prima del trattamento,
- Campionamento mirato del tessuto mammario sotto guida radiografica: in particolare eseguire prelievi su tutte le sezioni mantenendo la corrispondenza con le immagini radiologiche valutabili direttamente sul radiogramma, a livello di ogni singola sezione ottenuta: insieme all'area tumorale, il radiologo deve segnalare ogni area sospetta (di microcalcificazioni, fibrosi) che quindi va campionata.

In ogni caso:

- Il campionamento deve essere il più esteso possibile e comprendere tutta l'area riferibile al c.d. **“tumour bed”**
- L'area riferibile al **“tumour bed”** deve essere prelevata e inclusa in toto e misurata nelle 3 dimensioni
- Il campionamento in caso di **risposta clinica completa** deve includere tutta l'area fibrotica e/o corrispondente per sede ed estensione alla neoplasia pre-terapia (è sempre consigliabile effettuare la valutazione con l'ausilio dei dati ottenuti dai radiogrammi e/o dalla RNM pre- e post-terapia).
- Il campionamento in caso di **risposta clinica parziale** deve includere tutta l'area neoplastica residua identificabile, che va misurata nelle sue dimensioni maggiori, e la componente fibrotica e/o corrispondente per sede ed estensione alla neoplasia pre-terapia (è sempre consigliabile effettuare la valutazione con l'ausilio di radiogrammi e/o dati RNM pre- e post-terapia).
- Le macrosezioni possono essere di notevole ausilio e pertanto è auspicabile che vengano incentivate per meglio ricostruire le dimensioni ed il numero degli eventuali foci neoplastici residui.

I linfonodi del cavo ascellare vanno isolati, contati ed inclusi in toto, con modalità sovrapponibili a quelle impiegate nei casi non preceduti da chemioterapia. È possibile che il numero dei linfonodi isolati sia inferiore a quello che si trova normalmente[36].

ESAME MICROSCOPICO:

Quando si verifica risposta al trattamento chemioterapico neo-adiuvante è importante identificare istologicamente l'intera area corrispondente alla neoplasia, per verificare se sia stata asportata chirurgicamente per

- a) valutare l'entità della risposta al trattamento
- b) in caso si sia deciso di fare un trattamento conservativo, è necessario essere certi che tutta l'area precedentemente occupata dalla neoplasia sia inclusa nel prelievo. In pratica l'area patologica va trattata come si fa normalmente con le neoplasie comuni (misurarla e valutarne la distanza dai margini).

La risposta completa alla terapia è indicata da infiltrato flogistico con aggregati di macrofagi e depositi di emosiderina. Edema e necrosi possono essere presenti[34].

Per identificare cellule tumorali singole o piccoli nidi di cellule neoplastiche residue può essere utile l'indagine immunoistochimica con anticorpi anti citocheratine ad ampio spettro.

La chemioterapia può sterilizzare l'intera area di carcinoma infiltrante ma possono residuare foci di carcinoma in situ o emboli neoplastici endovascolari [37].

L'epitelio di rivestimento dei lobuli non neoplastici può presentare modificazioni apocrine.

FATTORI PROGNOSTICI E PREDITTIVI.

Dimensioni della neoplasia residua, grading e fattori predittivi, quali positività per recettori estrogenici (ER), progesteronici (PR) e per HER 2, vengono in genere modificati dal trattamento chemioterapico.

Gli stessi parametri peraltro possono essere di difficile valutazione sulla biopsia pre-operatoria [38, 39].

Pertanto è importante ripetere sempre le valutazioni su tessuto asportato chirurgicamente dopo la chemioterapia e confrontare i risultati con quanto osservato prima della terapia neo-adiuvante.

ESAME ISTOLOGICO DEI LINFONODI

Tutti i linfonodi identificati macroscopicamente devono essere esaminati istologicamente in toto.

Il referto istologico relativo ai linfonodi del cavo ascellare deve includere:

- a) il numero totale dei linfonodi esaminati
- b) il numero dei linfonodi contenenti metastasi e l'eventuale superamento capsulare
- c) il numero dei linfonodi che presentano aspetti correlati alla regressione tumorale (fibrosi, macrofagi con emosiderina, alterazioni architetturali)

In casi dubbi la ricerca di cellule neoplastiche residue può essere eseguita con indagine immunoistochimica con sieri anti citocheratine ad ampio spettro[40].

REFERTO SULLA RISPOSTA TUMORALE

Sono stati pubblicati vari sistemi di grading per valutare la risposta neoplastica alla terapia neo-adiuvante e attualmente non vi è consenso unanime su quale abbia il miglior impatto prognostico.

Di seguito viene proposto il sistema recentemente elaborato da Pinder e coll.[34] che è quello adottato dalle linee guida Europee 2012 (in stampa).

Risposta tumorale

1. Risposta tumorale completa suddivisa in: i) assenza di carcinoma residuo (ii) assenza di carcinoma infiltrante residuo, ma presenza di carcinoma in situ.
2. Risposta parziale alla terapia suddivisa in: (i) minimo residuo neoplastico (< 10% della totale area neoplastica) (ii) evidenza di risposta alla terapia, ma con residuo neoplastico pari al 10–50% della neoplasia (iii) residuo neoplastico > 50% del tumore, e presenza di aree di fibrosi, flogosi, macrofagi con emosiderina.
3. Non evidenza di risposta alla terapia.

Risposta a livello linfonodale

1. Non evidenza di depositi metastatici e non evidenza di modificazioni a carico del parenchima linfonodale.
2. Non evidenza di depositi metastatici ma evidenza di modificazioni (fibrosi, flogosi ecc) che indicano un down-staging legato alla chemioterapia neo-adiuvante.
3. Presenza di depositi metastatici associati a modificazioni indicative di risposta parziale alla terapia.
4. Presenza di depositi metastatici non associati a modificazioni indicative di risposta parziale alla terapia.

Riassumendo il patologo deve riportare i seguenti punti:

1. Presenza o assenza di carcinoma in situ o invasivo.
2. Tipo e grado istologico della neoplasia residua (analogamente ai casi non trattati).
3. Dimensioni dei residui neoplastici o dell'area con modificazioni post-chemioterapia.
4. Percentuale di fibrosi, necrosi e risposta infiammatoria.

5. Presenza o assenza di multifocalità neoplastica.
6. Presenza o assenza di modificazioni post-chemioterapia sul carcinoma in situ od invasivo.
7. Margini di resezione.
8. Interessamento linfonodale (Numero totale dei linfonodi, numero dei linfonodi metastatici, numero dei linfonodi con modificazioni regressive).

Sull'agobiopsia precedente il trattamento chemioterapico vanno riportati:

1. Istotipo
2. Grado
3. Presenza o assenza di invasione vascolare
4. Presenza di carcinoma in situ
5. ER, PR, Ki67 ed HER 2.

Bibliografia

1. Ragazzini T, Magrini E, Cucchi MC, Foschini MP, Eusebi V.(2005) The fast track biopsy (FTB): Description of a rapid histology and immunohistochemistry method for evaluation of pre-operative breast core biopsies. *Int J Surg Pathol* 13:247-252.
2. Tavassoli FA, Eusebi V. (2009) *Tumors of the breast*. 4 ed. Washington, DC: American Registry of Pathology/AFIP,
3. Carter BA, Jensen RA, Simpson JF, et al.(2000) Benign transport of breast epithelium into axillary lymph nodes after biopsy. *Am J Clin Pathol* 11:259-265.
4. Eusebi V, Millis RR.(2010) Epitheliosis, infiltrating epitheliosis, and radial scar 1. *Semin Diagn Pathol* 27:5-12.
5. WHO. (2003) *Tumours of the breast and female genital organs*. 3rd ed. IARC Press, Lyon,
6. Harris GC, Pinder SE, Lee AHS, et al.(2003) Reporting needle core biopsies of breast carcinomas. *Histopathology* 43:87-90.
7. Ellis IO, Humphreys S, Michell M, et al.(2004) Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. *J Clin Pathol* 57:897-902.
8. Goldstein NS, Hunter S, Forbes S, et al.(2007) Estrogen receptor antibody incubation time and extent of immunoreactivity in invasive carcinoma of the breast: the importance of optimizing antibody avidity. *Applied Immunohistochemistry Molecular Morphology* 15:203-207.

9. Foschini MP, Tot T, Eusebi V. (2002) Large-section (Macrosection) Histologic Slides. In: Silverstein MJ (ed) Ductal Carcinoma in situ of the Breast, 2nd. Lippincott, Philadelphia, pp 249-254.
10. Cataliotti L, Galimberti V, Mano MP.(2010) La "nipple sparing mastectomy" (NSM). *Attualità in Senologia* 59:11-20.
11. Foschini MP, Righi A, Cucchi MC, et al.(2006) The impact of large sections and 3D technique on the study of lobular in situ and invasive carcinoma of the breast. *Virchows Arch* 448:256-261.
12. Foschini MP, Flamminio F, Miglio R, et al.(2007) The impact of large sections on the study of in situ and invasive duct carcinoma of the breast. *Hum Pathol* 38:1736-1743.
13. Wright MJ, Park J, Fey JV, et al.(2007) Perpendicular inked versus tangential shaved margins in breast-conserving surgery: does the method matter? 1. *J Am Coll Surg* 204:541-549.
14. Benson JR, della Rovere GQ.(2007) Management of the axilla in women with breast cancer. *Lancet Oncol* 8:331-348.
15. Choi YJ, Yun HR, Yoo KE, et al.(2006) Intraoperative examination of sentinel lymph nodes by ultrarapid immunohistochemistry in breast cancer 2. *Jpn J Clin Oncol* 36:489-493.
16. Leikola JP, Toivonen TS, Krogerus LA, et al.(2005) Rapid immunohistochemistry enhances the intraoperative diagnosis of sentinel lymph node metastases in invasive lobular breast carcinoma
3. *Cancer* 104:14-19.
17. Cserni G, Bianchi S, Boecker W, et al.(2005) Improving the reproducibility of diagnosing micrometastases and isolated tumor cells. *Cancer* 103:358-367.
18. Cserni G, Sapino A, Decker T.(2006) Discriminating between micrometastases and isolated tumor cells in a regional and institutional setting 4. *Breast* 15:347-354.
19. de M, I, Macgrogan G, Debled M, et al.(2008) Distinction between isolated tumor cells and micrometastases in breast cancer: is it reliable and useful? 8. *Cancer* 112:1672-1678.
20. Turner RR, Weaver DL, Cserni G, et al.(2008) Nodal stage classification for breast carcinoma: improving interobserver reproducibility through standardized histologic criteria and image-based training 1. *J Clin Oncol* 26:258-263.
21. Cserni G, Bianchi S, Vezzosi V, et al.(2008) Variations in sentinel node isolated tumour cells/micrometastasis and non-sentinel node involvement rates according to different interpretations of the TNM definitions 12. *Eur J Cancer* 44:2185-2191.
22. van Deurzen CH, Cserni G, Bianchi S, et al.(2010) Nodal-Stage classification in invasive lobular breast carcinoma: influence of different interpretations of the pTNM classification. *J Clin Oncol* 28:999-1004.
23. Cserni G, Amendoeira I, Bianchi S, et al.(2011) Distinction of isolated tumour cells and micrometastasis in lymph nodes of breast cancer patients according to the new Tumour Node Metastasis (TNM) definitions 1. *Eur J Cancer* 47:887-894.
24. de BM, van Deurzen CH, van Dijck JA, et al.(2009) Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer 1. *N Engl J Med* 361:653-663.
25. Patani N, Mokbel K.(2011) Clinical significance of sentinel lymph node isolated tumour cells in breast cancer 3. *Breast Cancer Res Treat* 127:325-334.
26. Elston CW, Ellis IO. (1998) Assessment of histological grade. In: Elston CW, Ellis IO (eds) *The breast*, 3. Churchill Livingstone, Edimburgh, pp 365-384.
27. Wolff AC, Hammond EH, Schwartz JN, et al.(2007) American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 25:118-145.

28. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al.(2010) American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version) 1. *Arch Pathol Lab Med* 134:e48-e72.
29. De AF, Thirugnansampanthan J, Cui Y, et al.(2010) Androgen receptor overexpression induces tamoxifen resistance in human breast cancer cells 1. *Breast Cancer Res Treat* 121:1-11.
30. Higgins MJ, Wolff AC.(2010) The androgen receptor in breast cancer: learning from the past 1. *Breast Cancer Res Treat* 124:619-621.
31. Marchio C, Natrajan R, Shiu KK, et al.(2008) The genomic profile of HER2-amplified breast cancers: the influence of ER status 16. *J Pathol* 216:399-407.
32. Dash N, Chafin SH, Johnson RR, et al.(1999) Usefulness of tissue marker clips in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for breast cancer 1. *AJR Am J Roentgenol* 173:911-917.
33. Londero V, Bazzocchi M, Del FC, et al.(2004) Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy 22. *Eur Radiol* 14:1371-1379.
34. Pinder SE, Provenzano E, Earl H, et al.(2007) Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology* 50:409-417.
35. Apple SK, Suthar F.(2006) How do we measure a residual tumor size in histopathology (the gold standard) after neoadjuvant chemotherapy? 1. *Breast* 15:370-376.
36. Baslaim MM, Al Malik OA, Al-Sobhi SS, et al.(2002) Decreased axillary lymph node retrieval in patients after neoadjuvant chemotherapy 1. *Am J Surg* 184:299-301.
37. Honkoop AH, Pinedo HM, de Jong JS, et al.(1997) Effects of chemotherapy on pathologic and biologic characteristics of locally advanced breast cancer 6. *Am J Clin Pathol* 107:211-218.
38. Rakha EA, Ellis IO.(2007) An overview of assessment of prognostic and predictive factors in breast cancer needle core biopsy specimens 64. *J Clin Pathol* 60:1300-1306.
39. Harris GC, Denley HE, Pinder SE, et al.(2003) Correlation of histologic prognostic factors in core biopsies and therapeutic excisions of invasive breast carcinoma. *Am J Surg Pathol* 27:11-15.
40. Newman LA, Pernick NL, Adsay V, et al.(2003) Histopathologic evidence of tumor regression in the axillary lymph nodes of patients treated with preoperative chemotherapy correlates with breast cancer outcome 1. *Ann Surg Oncol* 10:734-739.

TRATTAMENTO CHIRURGICO

Mario Taffurelli
Giovanni Tazzioli

La parte relativa al trattamento chirurgico del Protocollo è stato sottoposto e condiviso dai seguenti chirurghi della regione Emilia-Romagna (in ordine alfabetico): Paolo Carcoforo (Ferrara), Leonardo Cattelani (Parma), Maria Cristina Cucchi (Bologna), Giovanni Gaddoni (Ravenna), Guglielmo Ferrari (Reggio Emilia), Secondo Folli (Forlì), Maria Grazia Lazzaretti (Carpi), Giorgio Macellari (Piacenza), Pierangela Marabini (Imola), Dante Palli (Parma)

La tempestività e l'elevata qualità del trattamento chirurgico rappresentano momenti essenziali per il successo di un programma di screening mammografico per il cancro mammario. Gli svantaggi del programma di screening in termini di biopsie inutili, false rassicurazioni, ansia indotta e sovratrattamento devono essere minimizzati dal controllo di qualità della procedura a tutti i livelli: diagnostico, organizzativo e terapeutico; per garantire un'elevata qualità di prestazione occorre monitorare i risultati come suggerito dalle European Guidelines for Quality Assurance così come dal Gruppo Italiano per lo Screening Mammografico (GISMa).

Standard adeguati di trattamento sono necessari, non solo per ottenere un corretto risultato in termini di recidive e sopravvivenza, ma anche per garantire risultati cosmetici e funzionali validi ed evitare mutilazioni oncologicamente inutili e complicanze invalidanti.

Questo principio dovrebbe essere valido sempre, ma è indispensabile, prima di disegnare un programma di screening, verificare le condizioni che garantiscano questi presupposti per bilanciare positivamente gli svantaggi e permettere il raggiungimento degli obiettivi finali: adeguata sopravvivenza globale e libera da malattia, appropriatezza del trattamento meno mutilante possibile, minima percentuale di complicanze, alta percentuale di esiti estetici soddisfacenti.

In un'area geografica ove si voglia organizzare un programma di screening è necessario non solo garantire strutture adeguate per il trattamento ma intervenire sulla formazione degli operatori, e qualora si rilevino carenze organizzativo-strutturali, suggerire alle autorità preposte i correttivi necessari.

La verifica dell'aderenza al protocollo dovrebbe ridurre la variabilità dei processi decisionali terapeutici e ridurre disparità nei trattamenti.

La raccolta di dati relativi al trattamento rappresenta il mezzo per verificare il raggiungimento degli obiettivi proposti nelle linee guida.

L'introduzione di indicatori di qualità misurabili permette di valutare se nelle varie sedi deputate al trattamento chirurgico si ha la possibilità di garantire un livello accettabile di prestazione fino ad un livello ottimale ottenuto da un adeguato training ed esperienza degli operatori.

Tutti gli indicatori, almeno quelli minimi accettabili, dovranno essere analizzati per singole unità e per la situazione globale regionale con audit programmati volti alla discussione e alla risoluzione delle criticità.

INDICATORI DI QUALITÀ DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO

| Indicatori della qualità | Risultato ottimale desiderabile |
|---|---|
| Intervento chirurgico entro 30 giorni dalla prescrizione chirurgica | ≥ 80% |
| Diagnosi preoperatoria di carcinoma sul totale di carcinomi operati | ≥ 90% desiderabile ≥70% accettabile |
| Unico intervento dopo diagnosi preoperatoria di carcinoma | ≥90% |
| Repere posizionato entro 10mm. nelle lesioni non palpabili | ≥95% |
| Escissione corretta della lesione non palpabile al primo intervento chirurgico | ≥90% |
| Rx pezzo operatorio dopo exeresi di lesioni non palpabili | ≥95% |
| Margini indenni (>1mm.) all'intervento chirurgico definitivo | ≥90% |
| No esame istologico intraoperatorio se diametro tumorale < 5 mm. | ≥99%. |
| Intervento chirurgico conservativo nei casi pT1 | ≥ 80% |
| Pezzo operatorio giunto orientato al patologo | ≥99% |
| Pezzo operatorio non aperto dal chirurgo | ≥95% |
| Clip (o Clips) al titanio posizionata sul letto tumorale dopo intervento conservativo | ≥99% |
| Numero linfonodi asportati >10 | ≥95% |
| No dissezione ascellare nei carcinomi duttali in situ (escluso linfonodo sentinella) | ≥95% |
| - Tasso di identificazione del linfonodo sentinella | ≥90% |
| - Esecuzione della sola biopsia del linfonodo sentinella nelle pazienti che non presentano linfonodi ascellari clinicamente positivi (N0) | >95% |
| Recidive mammarie dopo chirurgia conservativa | ≤ 4% desiderabile a 5 anni ≤ 8% accettabile |
| Recidive ascellari | ≤ 0% desiderabile a 5 anni ≤ 3% accettabile |
| Recidive parietali dopo mastectomia | ≤ 4% desiderabile a 5 anni ≤ 10% accettabile |
| Esiti neurologici dopo linfadenectomia | 0% ≤ 3% accettabile |
| No reinterventi per complicanze chirurgiche precoci | ≥90% |

È importante che il chirurgo assicuri che si abbiano, dall'intervento chirurgico, tutti i dati necessari per potere decidere la terapia adiuvante sistemica o la radioterapia successiva alla chirurgia intervenendo attivamente nella fase preanalitica del test (trattamento adeguato del pezzo operatorio).

È altresì importante evitare l'eccesso di trattamento chirurgico nelle donne portatrici di lesioni a prognosi favorevole in particolare nei carcinomi in situ .

Tutti i chirurghi coinvolti nel trattamento dei carcinomi diagnosticati dallo screening devono essere a conoscenza del fatto che sono disponibili differenti scelte di trattamento da adottare per ogni donna .

Ogni donna, d'altronde, deve essere edotta dal chirurgo sulle diverse possibilità terapeutiche e sui risultati che con le diverse opzioni si ottengono in termini di estetica , sopravvivenza, ripresa locale e a distanza della malattia e, ove possibile, deve poter scegliere il tipo di trattamento chirurgico che ritiene più consono sulla base di fattori personali che possono variare da caso a caso.

TRATTAMENTO CHIRURGICO DEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA

CARCINOMI NON INVASIVI

Carcinoma lobulare in situ (LCIS, LIN):

Riscontro istologico occasionale

- Atteggiamento astensionistico con controlli periodici nel LIN 1-2
- Per LIN 3 stesso trattamento chirurgico come per DCIS alto grado (DIN 3) (vedi)
- In caso di multicentricità e fattori di rischio positivi può essere presa in considerazione una mastectomia totale con eventuale ricostruzione o una mastectomia "skin sparing" con ricostruzione immediata (anche bilaterale).

Carcinoma duttale in situ (DCIS, DIN 1C , DIN 2, DIN 3):

Le seguenti linee guida derivano dal Van Nuys Prognostic Index che si è rivelato l'indice prognostico più correlabile alla comparsa di recidiva e quello più facilmente applicabile nell'iter decisionale del trattamento del carcinoma duttale in situ (3-8) (**tab 1-2**).

Per il grado di differenziazione il DCIS può presentare aspetti variabili sia nell'architettura che nel tipo cellulare che nell'estensione della lesione. Le classificazioni fondate sul tipo di crescita hanno dimostrato scarsa riproducibilità e scarsa rilevanza clinica. Attualmente è generalmente riconosciuto che i DCIS con grado nucleare elevato si comportano più aggressivamente rispetto a quelli con nuclei regolari e, quindi, la distinzione fra questi è raccomandata in quanto permette di predire la probabilità di recidiva locale e il rischio di carcinoma invasivo. I sistemi di classificazione proposti sono vari, per lo più fondati su di una combinazione di vari aspetti: morfologia nucleare, polarizzazione cellulare, architettura e presenza e assenza di necrosi.

Tabella 1

| <i>Van Nuys Prognostic Index Scoring System</i> | | | |
|---|------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| Parametro | 1 Punto | 2 Punti | 3 Punti |
| Grado di differenziazione | DCIS a basso grado DIN 1C | DCIS di grado intermedio DIN 2 | DCIS di alto grado DIN 3 |
| Margini Liberi | > o = 10 mm | 1-9 mm | <1 mm |
| Dimensioni Lesione | < o = 15 mm | 16-40 mm | > 41 mm |

Tabella 2

| <i>Score Finale</i> | | |
|---------------------|-------------|-----------------------------|
| Gruppo 1 | 3 - 4 punti | sola chirurgia conservativa |
| Gruppo 2 | 5 - 7 punti | chirurgia conservativa + RT |

| | | |
|----------|-------------|-------------------------------|
| Gruppo 3 | 8 - 9 punti | mastectomia +/- ricostruzione |
|----------|-------------|-------------------------------|

Ad alto grado - GIII

- Lesione di estensione inferiore a 40 mm, con margini liberi >10 mm o compresi fra 1 e 9 mm. :
ampia resezione mammaria + radioterapia
(È da sottolineare che in tali casi difficilmente si ottiene un buon risultato estetico con chirurgia conservativa per cui è preferibile optare per un intervento demolitivo-mastectomia totale senza dissezione ascellare con eventuale ricostruzione immediata o skin sparing mastectomy con ricostruzione immediata)
- Lesione di estensione compresa fra 15 e 40 mm. con margini liberi inferiori a 1 mm o con margini interessati: mastectomia totale con eventuale ricostruzione immediata o mastectomia "skin sparing" con ricostruzione immediata. In casi selezionati di 1,5-2 cm può essere presa in considerazione una ampia exeresi seguita da radioterapia
- Lesione di estensione superiore ai 40mm. con margini liberi inferiori a 10 mm: mastectomia totale con eventuale ricostruzione immediata o mastectomia "skin sparing" con ricostruzione immediata.

Non ad alto grado - G I -G II

- Lesioni di estensione inferiore a 15 mm., con margini liberi superiori a 10 mm, senza necrosi: ampia resezione mammaria
- Lesione di estensione inferiore a 15 mm, con margini liberi superiore a 10 mm., con necrosi: ampia resezione mammaria.
- Lesione di estensione compresa fra 16 e 40 mm, con margini liberi superiore a 10 mm., senza necrosi: ampia resezione mammaria
- Lesione di estensione compresa fra 16 e 40 mm, con margini liberi superiore a 10 mm., con necrosi: ampia resezione mammaria + radioterapia.
- Lesione di estensione compresa fra 16 e 40 mm, con margini liberi compresi fra 1 e 10 mm. o inferiori a 1mm., con o senza necrosi: ampia resezione mammaria + radioterapia.
- Lesione di estensione superiore a 40mm., con margini liberi compresi fra 1 e 10 mm. o superiori a 10 mm., con o senza necrosi: ampia resezione + radioterapia
(È da sottolineare che in tali casi difficilmente si ottiene un buon risultato estetico con chirurgia conservativa per cui è preferibile optare per un intervento demolitivo-mastectomia totale senza dissezione ascellare con eventuale ricostruzione immediata o skin sparing mastectomy con ricostruzione immediata)
- Lesioni di estensione superiore a 40 mm., con margini interessati o liberi <1 mm, senza necrosi: riescisione con margini liberi + radioterapia o mastectomia totale + eventuale ricostruzione o skin sparing mastectomy + ricostruzione
(È da sottolineare che in tali casi difficilmente si ottiene un buon risultato estetico con chirurgia conservativa per cui è preferibile optare per un intervento demolitivo-mastectomia totale senza dissezione ascellare con eventuale ricostruzione immediata o skin sparing mastectomy con ricostruzione immediata)
- Lesioni di estensione superiore a 40 mm., con margini interessati o liberi <1 mm, con necrosi: mastectomia totale + eventuale ricostruzione o skin sparing mastectomy + ricostruzione. (1-8)

In tutti i casi sia ad alto grado che non ad alto grado deve essere considerato come fattore prognostico l'età della paziente. Il Van Nuys Prognostic Index viene pertanto modificato anche in funzione di questo parametro (30) (**tab. 3-4**)

Tabella 3

| <i>Van Nuys Prognostic Index Scoring System</i> | | | |
|---|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| Parametro | 1 Punto | 2 Punti | 3 Punti |
| Grado di differenziazione | DCIS a basso grado DIN1C | DCIS di grado intermedio DIN 2 | DCIS di alto grado DIN 3 |
| Margini Liberi | > o = 10 mm | 1-9 mm | <1 mm |
| Dimensioni Lesione | < o = 15 mm | 16-40 mm | > 41 mm |
| Età | >60 | 40-60 | <40 |

Tabella 4

| <i>Score Finale</i> | | |
|---------------------|--------------------|-------------------------------|
| Gruppo 1 | 4 – 5 – 6 punti | sola chirurgia conservativa |
| Gruppo 2 | 7 – 8 – 9 punti | chirurgia conservativa + RT |
| Gruppo 3 | 10 – 11 – 12 punti | mastectomia +/- ricostruzione |

Alla luce di diversi trials randomizzati, per quanto riguarda il carcinoma duttale in situ ad alto grado, la chirurgia conservativa deve sempre essere seguita dalla radioterapia, in quanto la percentuale di recidiva a 5 anni si riduce in maniera netta. Un tasso di recidiva nei carcinomi in situ a basso e medio grado di circa il 3-6% a 5 anni sembra giustificare l'astensione dalla radioterapia dopo chirurgia conservativa in questi casi. Tuttavia un'incidenza del 15% a 10 anni sembra indicare che vi sia un tempo protratto di recidiva locale. Nei due trials randomizzati NSABP e EORTC l'incidenza di recidiva locale, dopo chirurgia non seguita da radioterapia, è aumentata di circa il 40% dopo i 5 anni.

I risultati di 5 trials randomizzati mostrano tuttavia come la radioterapia dopo chirurgia conservativa per carcinoma duttale in situ in generale riduca nettamente l'incidenza di recidiva omolaterale a 5 e 10 anni di follow-up. Questa riduzione del rischio sembra essere indipendente dall'età della paziente, dall'estensione dell'exeresi, dallo stato dei margini, dall'impiego del tamoxifene, dalla mono e dalla multifocalità, dal grado istologico, dalla comedonecrosi e dalla dimensione clinico-patologica del tumore. Pertanto l'indicazione alla radioterapia deve essere valutata attentamente caso per caso anche nel carcinoma duttale in situ di basso e medio grado.

In tutti i casi di carcinoma duttale in situ, sia ad alto grado che non ad alto grado, indipendentemente dall'estensione, non trova indicazione la dissezione ascellare radicale.

Per quanto riguarda l'indicazione all'impiego della metodica del linfonodo sentinella, in caso di carcinoma duttale in situ, la comunità scientifica internazionale caldeggia di non eseguirla nelle forme di basso e medio grado. Questa può trovare indicazione nelle pazienti con lesioni di grandi dimensioni (>4 cm) e per le varianti comedocarcinoma di alto grado per le quali sia programmata una mastectomia semplice e/o una mastectomia "skin sparing". (40-41)

In tutti i casi di carcinoma duttale in situ, sia ad alto grado che non ad alto grado, indipendentemente dall'estensione, il trattamento chirurgico va sempre riferito al rapporto fra estensione della lesione e volume mammario e va comunque concordato con la paziente che deve essere edotta delle possibili recidive che la chirurgia conservativa comporta anche se seguita da

radioterapia con la quantificazione percentuale delle stesse. Deve essere anche tenuto in considerazione che oltre il 50% di tali recidive intramammarie risultano infiltranti e non più "in situ" con chiari risvolti negativi sulla prognosi.

CARCINOMA MICROINVASIVO

Si intendono per tale entità quelle neoplasie con componente dominante in situ e uno o più foci di invasione non superiore al millimetro; se il focolaio di invasione supera tale misura la neoplasia è classificata pT1a.

Stesso comportamento in base alle caratteristiche del carcinoma duttale in situ + biopsia del linfonodo sentinella.

MALATTIA DI PAGET SENZA MASSA PALPABILE

Asportazione di cilindro di parenchima centrale (compreso areola e capezzolo) o mastectomia totale + eventuale ricostruzione o skin sparing mastectomy + ricostruzione (9). In caso di mastectomia si consiglia biopsia del linfonodo sentinella. Se l'esame istologico rileverà nel parenchima ghiandolare carcinoma infiltrante come reperto occasionale si procederà a biopsia del linfonodo sentinella differita.

MALATTIA DI PAGET CON MASSA

Mastectomia totale o skin sparing mastectomy + eventuale ricostruzione + biopsia del linfonodo sentinella

Quadrantectomia centrale + biopsia del linfonodo sentinella se il nodulo ha un diametro < a 2,5 cm e non è a più di 3 cm dal capezzolo (necessita di équipe esperta in chirurgia plastica ricostruttiva per ottimizzare il risultato estetico).

CARCINOMI INVASIVI

- **T ≤ 1 cm :**

- ampia resezione mammaria (quadrantectomia) + biopsia del linfonodo sentinella. La dissezione ascellare va riservata a pazienti con linfonodo sentinella macro o micro metastatico.

- **T > 1 T ≤ 3 cm:**

- ampia resezione mammaria (quadrantectomia) + biopsia del linfonodo sentinella. La dissezione ascellare va riservata a pazienti con linfonodo sentinella macro o micro metastatico
In particolare per tumori superiori ai 2 cm., in vista di un intervento conservativo, si dovrà sempre attentamente valutare il rapporto volume tumore/volume mammella al fine di ottenere un buon risultato estetico.

In tutti gli interventi conservativi il chirurgo deve posizionare, al termine dell'intervento, sul letto tumorale più clips al titanio per consentire al radioterapista una precisa centratura dell'area da irradiare.

- **T ≤ 3 cm multicentrici:**

- mastectomia totale + eventuale ricostruzione o skin o NAC sparing mastectomy + ricostruzione + biopsia del linfonodo sentinella. La dissezione ascellare va riservata a pazienti con linfonodo sentinella macro o micrometastatico

- **T ≤ 3 cm in regione retroareolare:**

- mastectomia totale + eventuale ricostruzione o mastectomia skin sparing + ricostruzione + biopsia del linfonodo sentinella. La dissezione ascellare va riservata a pazienti con linfonodo sentinella macro o micrometastatico
- quadrantectomia centrale + biopsia del linfonodo sentinella (necessita di équipe dedicata alla chirurgia mammaria con esperienza di chirurgia oncoplastica per ottimizzare il risultato estetico)

(10-21) La dissezione ascellare va riservata a pazienti con linfonodo sentinella macro o micrometastatico

- **T > 3 cm:**

- mastectomia totale con dissezione ascellare + eventuale ricostruzione. La biopsia del linfonodo sentinella può essere indicata in pazienti N0 anche se in neoplasie di grandi dimensioni presenta una minore sensibilità.

- chemioterapia neoadiuvante e, in caso di riduzione significativa della neoplasia, quadrantectomia + dissezione ascellare previa valutazione clinico-strumentale del tumore dopo la chemioterapia; la biopsia del linfonodo sentinella in questo setting di pazienti non è ancora da considerarsi gold standard, anche se numerosi studi retrospettivi indicano la sua fattibilità.

In caso di non riduzione significativa: mastectomia totale con dissezione ascellare (22,23).

- **Carcinoma mammario localmente avanzato (stadio IIIA e III B, T3 o T4 abc con qualsiasi N o N2 con qualsiasi T, T4d).**

Il trattamento primario d'elezione è sistemico con chemioterapia neoadiuvante

- **Tumori tecnicamente operabili dopo chemioterapia:** mastectomia radicale con asportazione del muscolo grande pettorale solo se estesamente infiltrato + radioterapia. Resezione parziale del muscolo grande pettorale se non estesamente infiltrato.

Per T1 e T2 < 3 cm N2 con linfonodi non fissi ad altre strutture può essere eseguito un intervento conservativo + RT.

- **Tumori tecnicamente non operabili dopo chemioterapia:** Radioterapia (24,25).

- **Carcinoma mammario bilaterale**

Sia per sincroni che per i metacroni il trattamento va programmato considerando i due tumori separatamente tenendo conto del risultato estetico.

- **Metastasi linfonodali ascellari senza T mammario evidente**

Il trattamento di scelta è la dissezione ascellare completa + radioterapia e chemioterapia. Lo svuotamento ascellare deve essere preceduto dalla conferma istologica (anche su microbiopsia con caratterizzazione dei parametri biopatologici) di metastasi da carcinoma mammario. Trova indicazione una RMN preoperatoria per rilevare focolai neoplastici non rilevabili all'imaging tradizionale (mammografia ed ecografia)

- **Sarcomi Mammari**

Mastectomia totale o resezione mammaria con ampi margini di resezione. No dissezione ascellare.

- **Recidive intramammarie o nuovi tumori dopo chirurgia conservativa seguita da Radioterapia**

Il trattamento standard rimane la mastectomia totale.

Il casi selezionati, in particolare nelle pazienti con recidiva unica di piccole dimensioni (< a 2 cm), in mammelle di taglia medio-grande, con un intervallo di tempo fra il tumore primario e la recidiva o nuovo tumore superiore ai 5 anni, in donne con forte desiderio di conservazione della mammella, può essere presa in considerazione una riquadrantectomia senza radioterapia postoperatoria. La paziente deve però essere adeguatamente informata sulla alta probabilità (15-30%) di ulteriore recidiva nella ghiandola residua ed accettare questa evenienza e del risultato estetico spesso insoddisfacente. Va ricordato inoltre che la recidiva dopo chirurgia conservativa può avere un impatto negativo, a lunga distanza, sulla prognosi.(37)

Dopo mastectomia, il tempo ricostruttivo con espansore + protesi, è gravato da un'alta percentuale di complicanze (> al 40%) per cui bisognerà optare per tecniche ricostruttive alternative (es. tessuti autologhi).

Nelle pazienti sottoposte a biopsia del linfonodo sentinella al primo intervento il trattamento standard del cavo ascellare è rappresentato dalla dissezione ascellare. Studi osservazionali hanno dimostrato la fattibilità anche di una reiterata biopsia del linfonodo sentinella, ma non esistono sull'argomento studi randomizzati.

TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLE MICROCALCIFICAZIONI E DELLE OPACITÀ NON PALPABILI

Vengono trattate chirurgicamente quelle microcalcificazioni che presentano caratteri radiologici dubbi o sospetti. È raccomandato l'impiego di una microbiopsia in stereotassi, tranne nei casi di microcalcificazioni diffuse, per un accertamento istologico preoperatorio.

Previo posizionamento di repere (metallico o polvere di carbone) si procede alla exeresi dell'area contenente il cluster di microcalcificazioni o l'opacità non palpabile segnalate dal reperi.

Attualmente è possibile inoculare nell'area contenente le microcalcificazioni o in sede intralesionale nelle opacità non palpabili, un tracciante radioattivo (^{99}Tc) e reperire il cluster di microcalcificazioni o l'opacità non palpabile con una sonda dedicata per chirurgia radioguidata (ROLL Radioguided Occult Lesion Localization), la stessa che si utilizza per il rilevamento del linfonodo sentinella. Le metodiche di posizionamento di reperi e la ROLL non trovano indicazioni nelle microcalcificazioni diffuse.

Asportata la zona di parenchima ghiandolare è sempre necessaria la radiografia del pezzo chirurgico per la verifica dell'avvenuta asportazione delle microcalcificazioni o dell'opacità nodulare. Il pezzo operatorio deve essere orientato dal chirurgo con almeno tre reperi radioopachi (almeno due in presenza di losanga cutanea) per consentire al radiologo di verificare la centricità, nel pezzo, della lesione.

L'exeresi può essere eseguita sia in anestesia locale che generale a seconda delle caratteristiche della lesione, della preferenza dell'operatore e delle possibilità organizzative della struttura ove l'intervento chirurgico viene eseguito.

Seguirà l'esame istologico definitivo del settore asportato, previa marcatura dei margini. L'esame istologico intraoperatorio non trova indicazione nelle pazienti con microcalcificazioni, né nelle pazienti con lesioni nodulari inferiori ai 5 mm., né nelle pazienti con lesione da 5 a 10 mm. non palpabile neppure nel pezzo operatorio. Se l'esame istologico definitivo risulterà negativo per carcinoma, l'iter terapeutico può ritenersi concluso; altrimenti potrà essere necessario procedere all'intervento chirurgico adeguato.

MASTECTOMIE CONSERVATIVE (Skin Sparing Mastectomy, Nipple Areola Complex (NAC) Sparing Mastectomy)

Per mastectomie conservative si intendono quelle mastectomie con risparmio del mantello cutaneo e/o del capezzolo.

Rappresentano l'intervento ideale in caso di ricostruzione immediata minimizzando le cicatrici visibili.

Se viene conservato solo il mantello cutaneo, con asportazione quindi di tutto il complesso areola-capezzolo, si parla di **Skin Sparing Mastectomy**; nel caso in cui si conservi anche il complesso areola capezzolo si parlerà di **Nipple Areola Complex (NAC) Sparing Mastectomy**.

Tali mastectomie non devono essere considerate un'alternativa ad una chirurgia conservativa eseguibile con buoni risultati estetici.

Presentano precise indicazioni e controindicazioni:

- Per la **Skin Sparing Mastectomy** le indicazioni sono piuttosto estese: quando non è possibile eseguire un intervento conservativo per alterato rapporto dimensione tumore(infiltrante o in situ)/dimensione della mammella, o per neoplasie della regione areolare anche di piccole dimensioni (compresa la malattia di Paget), o per tumori multipli, in pazienti motivate e che desiderano una ricostruzione immediata. Controindicazioni assolute sono invece rappresentate dal carcinoma infiammatorio o da neoplasie molto voluminose e/o con interessamento cutaneo. Per neoplasie molto superficiali è prevista l'asportazione di una losanga cutanea soprastante la neoplasia. Controindicazioni relative sono rappresentate dal fumo, dall'obesità e da una pregressa radioterapia sulla mammella che possono compromettere il trofismo cutaneo con necrosi nel postoperatorio immediato.

Tutta la ghiandola mammaria deve essere asportata lasciando un residuo ghiandolare nullo. Così facendo il tasso di recidive è praticamente sovrapponibile a quello che si ottiene con la mastectomia totale (34).

- Per la **NAC Sparing Mastectomy** esistono indicazioni più limitate. Questa mastectomia trova indicazioni nel carcinoma duttale in situ esteso o nel carcinoma duttale infiltrante in mammelle di taglia media con grado di ptosi minimo/moderato ove non si possibile un intervento conservativo.

Ottiene un notevole vantaggio psicologico per la paziente conservando il capezzolo nativo.

È fondamentale che non vi sia un interessamento del complesso areola capezzolo: per tale motivo occorrerà una accurata valutazione preoperatoria, non solo clinica ma anche di imaging. La neoplasia non dovrà essere localizzata a meno di 4 cm alla mammografia e a 2 cm alla Risonanza Magnetica che in questo particolare settore risulta particolarmente utile per escludere multifocalità in prossimità del complesso areola-capezzolo. In caso di presenza di microcalcificazioni, da sole o in associazione ad una opacità, tali misure devono essere considerate dall'ultima microcalcificazione più prossima al complesso areola-capezzolo.

Controindicazioni assolute sono rappresentate da una secrezione patologica dal capezzolo (C4-C5), dal carcinoma infiammatorio e dalla malattia di Paget. Controindicazioni relative, come per la skin sparing, il fumo, l'obesità, una pregressa radioterapia sulla mammella per le stesse motivazioni.

Seguendo queste indicazioni la sicurezza oncologica dell'intervento è garantita: i tassi di recidiva a livello della regione areola capezzolo sono molto contenuti variando dallo 0 al 4% (35). Il problema principale è rappresentato dalla necrosi del capezzolo parziale (dall'1 al 10%) con ancora possibilità di recupero, totale (dallo 0 al 7%), con la necessità di rimuoverlo nel periodo postoperatorio.

Anche nella NAC Sparing Mastectomy tutta la ghiandola mammaria deve essere rimossa ed in particolare tutto il tessuto retroareolare fino ai dotti galattofori principali del capezzolo. Durante l'intervento sarà necessario un esame istologico intraoperatorio del disco areolare: in caso di interessamento neoplastico del margine verso il capezzolo questo verrà asportato convertendo la NAC in Skin Sparing.

Nelle mastectomie conservative, per la ricostruzione immediata ci si avvale delle comuni metodiche di ricostruzione: la più comunemente usata prevede l'impiego di espansori e protesi. Mantenendo tutto il mantello cutaneo e/o il capezzolo possono essere posizionate anche protesi definitive in pazienti con mammelle di taglia media. I tessuti autologhi trovano indicazione in casi molto selezionati.(36)

BIOPSIA DEL LINFONODO SENTINELLA

La presenza di metastasi ascellari rappresenta ancora oggi un parametro prognostico di primaria importanza nel carcinoma infiltrante della mammella.

La linfoadenectomia ascellare dei tre livelli rappresenta sicuramente una metodica efficace nella stadiazione: rispetto ad altre tecniche come il sampling linfonodale o la dissezione del I livello, consente di effettuare l'esame istologico di tutti i linfonodi e quindi di determinare la presenza di metastasi ascellari, il numero di linfonodi coinvolti e il livello di interessamento. Rappresenta inoltre la migliore prevenzione nei confronti delle recidive ascellari che, quando si verificano possono creare importanti problemi chirurgici di difficile risoluzione.

La linfoadenectomia ascellare è però gravata da una relativa morbidità, dovuta alla metodica, che varia in percentuali molto variabili a seconda di quali sequele vengono considerate, se minori (parestesie all'arto, modesta dolenzia, sieromi, variabili dal 15 al 70 %) o maggiori (linfedema dell'arto superiore, ipo-immobilità del cingolo scapolare, variabili dal 3 al 15%); anche il tipo di tecnica adottata, con conservazione o meno di strutture vascolari e nervose (nervo intercosto-brachiale, vasi toraco-dorsali, nervi e vasi pettorali) incidono su tale morbidità oltre alle misure di fisioterapia che si mettono in atto dopo l'intervento chirurgico.

A questa morbidità si deve comunque sommare una percentuale, seppure bassa, (circa il 5%) di complicanze dovute ad errori di tecnica con lesioni di strutture vascolari (vena ascellare) o nervose (nervo toracico lungo che va sacrificato solo in caso di infiltrazione neoplastica).

L'interessamento linfonodale ascellare cresce proporzionalmente all'aumentare del diametro della neoplasia: per i T1 la probabilità di metastasi ascellari è nell'ordine del 15% circa. Tale percentuale si eleva al 30-45% nei T2 ed arriva al 60-85% nei T3 e nei T4.

Oggi, grazie alla maggiore sensibilizzazione della popolazione femminile sul problema della diagnosi precoce del carcinoma della mammella, ma soprattutto ai programmi di screening mammografici attuati su scala regionale e nazionale, oltre il 70% delle pazienti che giungono all'osservazione chirurgica è costituito da casi T1, molti dei quali di diametro fino ad 1 cm., con ascella clinicamente negativa, ove la probabilità di riscontrare metastasi linfonodali è particolarmente bassa. Sottoporre tutte queste pazienti, quindi, a linfoadenectomia ascellare radicale o di I e II livello, significherebbe effettuare un overtreatment in considerazione del ruolo prettamente stadiale della linfoadenectomia. Tali pazienti non avrebbero pertanto vantaggi in termini prognostici dalla linfoadenectomia, mentre ne subirebbero gli effetti negativi della morbidità. Tale atteggiamento male si confà soprattutto per le pazienti screening detected, poichè una delle finalità dello screening mammografico è proprio quello di evitare il più possibile una chirurgia demolitiva non giustificata.

Del resto, non eseguendo alcun intervento sul cavo ascellare si esporrebbe ad un undertreatment un 20% circa di pazienti che non riceverebbero un'esatta stadiazione e per le quali non si avrebbero dati importanti né sulla prognosi né sulla necessità di trattamenti adiuvanti sistemici postchirurgici.

Né la clinica, né la diagnostica per immagini è del resto oggi in grado di predire con accettabile attendibilità il reale interessamento dei linfonodi ascellari.

Per avere informazioni attendibili sul reale stato dei linfonodi ascellari senza ricorrere alla linfoadenectomia ascellare è oggi utilizzata la metodica della "biopsia del linfonodo sentinella" ovvero l'asportazione del (o dei) primo linfonodo che drena la linfa dall'area sede del tumore. Tale linfonodo viene accuratamente analizzato all'esame istologico e si procede alla asportazione di tutti gli altri solo in caso di una sua positività. In caso infatti di negatività istologica, sia con le comuni tecniche di colorazione anatomo-patologiche che con le metodiche di immunoistochimica per la

ricerca di micrometastasi, la probabilità di avere altri linfonodi metastatici nel cavo ascellare è risultata, da casistiche con numerosità molto consistente, nell'ordine del 3% circa.(26)

La concordanza della metodica è pertanto estremamente elevata e la morbilità nei casi negativi, ove quindi non si ricorre alla dissezione ascellare, è praticamente nulla. Tale tecnica consente quindi di selezionare le pazienti che devono essere sottoposte a linfadenectomia ascellare evitando la dissezione ove risulterebbe inutile.

INDICAZIONI

La biopsia del linfonodo trova oggi indicazioni in tutti i casi di carcinoma infiltrante della mammella con linfonodi ascellari clinicamente negativi. Controindicazione assoluta è rappresentata dal carcinoma infiammatorio.

Le dimensioni del tumore non rappresentano un elemento totalmente condizionante anche se bisogna ricordare che per neoplasie superiori ai 3 cm la metodica ha una minore accuratezza diagnostica e va valutata caso per caso.

Trova anche indicazione in quei casi ove una biopsia escissionale abbia già rimosso la neoplasia o dopo intervento di quadrantectomia con diagnosi istologica di carcinoma infiltrante. In questi casi l'inoculo del tracciante sarà eseguito per via subdermica a livello della cicatrice del pregresso intervento o in sede periareolare.

Anche nelle neoplasie multifocali e multicentriche la metodica sembra presentare una buona accuratezza diagnostica.

Controindicazioni relative sono rappresentate da precedenti interventi di chirurgia plastica maggiore, (mastoplasiche riduttive, posizionamento di protesi per aumentare il volume della mammella, ecc.), in particolare se il precedente intervento riguardava l'area compresa fra la neoplasia e il cavo ascellare e dopo interventi chirurgici pregressi sul cavo ascellare..

La metodica non trova attualmente indicazione standard nelle pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante: studi retrospettivi recentemente pubblicati hanno evidenziato la fattibilità della metodica, in particolare al termine della chemioterapia, al momento dell'intervento chirurgico per il tumore mammario. Non esistono però studi randomizzati (31,32).

È possibile eseguire la biopsia del linfonodo sentinella anche nelle pazienti in gravidanza e nel carcinoma della mammella maschile con le stesse indicazioni del carcinoma femminile.

Nel carcinoma duttale in situ la biopsia del linfonodo sentinella non trova generalmente indicazione: può essere indicata nelle pazienti con diagnosi preoperatoria di DCIS ad alto grado e/o di considerevole estensione (superiore ai 3-4 cm.). In tali casi infatti la diagnosi istologica definitiva può portare ad un referto di carcinoma microinvasivo (meno frequentemente di carcinoma invasivo) e la biopsia del linfonodo sentinella può trovare indicazione proprio per evitare un secondo intervento metacrono di stadiazione sul cavo ascellare. In tali casi la biopsia del linfonodo sentinella va concordata con la paziente con un esaustivo consenso informato.

Nel carcinoma duttale in situ la biopsia del linfonodo sentinella trova invece indicazione tutte le volte che o per caratteristiche della neoplasia o volontà della paziente si decida di eseguire una mastectomia: in caso di diagnosi istologica definitiva di microinvasione o invasione, infatti non sarebbe più possibile eseguire la biopsia del linfonodo sentinella e per la stadiazione ascellare si dovrebbe ricorrere necessariamente alla dissezione ascellare (33).

È indispensabile che almeno un chirurgo dell'equipe abbia effettuato un periodo di apprendimento che consiste nel trattamento di almeno 30 casi consecutivi ove all'identificazione ed asportazione del linfonodo sentinella sia seguita contestualmente la dissezione radicale del cavo ascellare per verificare il tasso di identificazione (che deve essere superiore al 90%) e dei falsi negativi (non superiore al 3-4%). A tale chirurgo è poi affidato il compito di tutor nei confronti degli altri colleghi dell'equipe

Tale metodica inoltre non deve essere utilizzata da un Centro in maniera episodica, ma occorre un training continuo della tecnica con l'esecuzione di almeno 50 casi/anno/chirurgo.

La biopsia del linfonodo sentinella deve essere sempre preceduta da un esame citologico o da una microbiopsia sulla neoplasia, positiva o fortemente indicativa per carcinoma (C5 o diagnosi istologica di carcinoma infiltrante-B5). Un esame citologico o microistologico sospetto (C4, B4), con radiologia o ecografia suggestiva per carcinoma (R5, U5) possono essere indicazioni sufficienti.

TECNICHE DI IDENTIFICAZIONE

Le metodiche di identificazione sono due e possono essere anche combinate (soprattutto nella fase iniziale di apprendimento poiché la loro associazione rende più semplice la metodica ed aumenta il tasso di identificazione):

- La prima prevede l'impiego di un tracciante radioattivo che viene inoculato (dal medico nucleare) al massimo 24 ore prima dell'intervento per lo più per via sottodermica (o perilesionale) in corrispondenza della lesione mammaria nei casi in cui questa sia palpabile. Per i carcinomi infiltranti non palpabili l'inoculo viene eseguito sulla proiezione cutanea determinata per via ecografica o mammografica o per via ecoguidata o stereotassica nell'inoculo perilesionale. Durante l'intervento si utilizza quindi una sonda dedicata per rilevare le radiazioni gamma. Lo spot di radioattività corrisponde al (o ai) linfonodo sentinella.
- La seconda metodica prevede l'impiego di un colorante linfotropo (Patent blu) che viene inoculato, sempre sulla proiezione cutanea della neoplasia, per via subdermica, circa 20 minuti prima dell'intervento (27). Il linfonodo sentinella risulta così più o meno intensamente colorato all'esplorazione del cavo ascellare. Per facilitare la progressione del colorante è buona norma massaggiare continuamente la zona dell'inoculo per circa 15 minuti. Tale metodica è da considerare oggi complementare a quella che utilizza il tracciante radioattivo, poiché la detection rate e l'accuratezza diagnostica di questa tecnica, da sola, è sensibilmente inferiore all'altra.

PROBLEMATICHE CHIRURGICHE RELATIVE ALLA VALUTAZIONE ANATOMO-PATOLOGICA

La valutazione anatomopatologica del linfonodo sentinella può avvenire sia durante l'intervento chirurgico con esame istologico intraoperatorio, sia con esame istologico definitivo

L'esame istologico intraoperatorio su tutto il linfonodo presenta il vantaggio di eseguire un unico intervento nella grande maggioranza dei casi: se il linfonodo sentinella è metastatico si procederà contestualmente alla dissezione ascellare. Una analisi completa del linfonodo sentinella (anche con metodiche immunoistochimiche) è infatti possibile anche durante l'esame intraoperatorio, ma il tempo necessario (circa 45-50 minuti per linfonodo) allunga notevolmente la durata dell'intervento interferendo negativamente sulla gestione della sala operatoria e sulle liste d'attesa. Inoltre è necessaria una equipe di medici e tecnici di anatomia patologica dedicata alla metodica con notevole dispendio di risorse che probabilmente non tutti gli Ospedali hanno a disposizione. Esiste inoltre un certo tasso di falsi negativi, seppure contenuto, anche dell'esame istologico intraoperatorio di tutto il linfonodo e la perdita di un certo quantitativo di materiale per l'allestimento dei preparati istologici al congelatore.

L'esame istologico intraoperatorio di alcune sezioni (dalle 3 alle 5, a seconda delle dimensioni del linfonodo) potrebbe rappresentare un valido compromesso sia per i tempi di esecuzione sia sulla buona possibilità di diagnosticare macrometastasi (> al 90%) Per la diagnosi di micrometastasi, però, questa procedura ha una sensibilità molto bassa, nulla per le cellule tumorali isolate.

La metodologia più affidabile risulterebbe pertanto la valutazione istologica del linfonodo sentinella con l'esame istologico definitivo, senza quindi "tempi morti" di sala operatoria, ma con il considerevole svantaggio della possibilità di un secondo intervento chirurgico se il linfonodo

sentinella dovesse risultare metastatico o, allo stato attuale, anche solo micrometastatico (importanza dell'informazione e del consenso informato prima di effettuare la metodica).

Un'alternativa a questi due procedimenti è rappresentata dall'esecuzione della biopsia del linfonodo sentinella in anestesia locale in regime di Day-Surgery. L'intervento definitivo sulla neoplasia e sul cavo ascellare verrà quindi eseguito solo dopo l'esame istologico definitivo del linfonodo sentinella. Il principale svantaggio di tale percorso è rappresentato dal dovere ricorrere nel 100% dei casi ad un duplice intervento (anche se il primo è eseguibile anche in anestesia locale e in regime di Day Surgery) e della convivenza con la neoplasia da parte della paziente in attesa dell'esame istologico del linfonodo sentinella. In caso di negatività si procederà al solo trattamento della neoplasia mammaria (chirurgia conservativa o chirurgia demolitiva con eventuale ricostruzione); in caso di positività istologica del linfonodo sentinella si procederà sia alla chirurgia della neoplasia primitiva che alla dissezione ascellare. Tale procedura richiede un chiaro consenso informato da parte della paziente e una specifica organizzazione della struttura che eroga questa prestazione.

PROBLEMATICHE APERTE

Sebbene la metodica si sia diffusa in tutto il mondo e vi siano chiare evidenze su casistiche assai numerose sulla sua validità e riproducibilità (29), esistono ancora alcune problematiche aperte che gli studi multicentrici randomizzati in corso dovranno in un prossimo futuro chiarire (28). Innanzitutto la metodica richiede ancora un preciso consenso informato da parte della paziente, non solo sulla procedura ma soprattutto sulla consapevolezza di possibili recidive ascellari che i più recenti studi comunque hanno riscontrato in percentuali decisamente inferiori alle attese (29).

La paziente dovrà accettare di sottoporsi ad un follow-up, nel caso di linfonodo sentinella negativo (e quindi di astensione dalla dissezione ascellare), per una diagnosi precoce di una eventuale recidiva ascellare (peraltro rara ed inferiore in termini percentuali alle attese) e per il monitoraggio di tale dato.

È necessaria inoltre l'organizzazione di una rete di Centri di Riferimento per l'insegnamento della metodica e di codificare un numero significativo di casi necessari per l'apprendimento.

La biopsia del linfonodo sentinella si inserisce in un discorso multidisciplinare per cui è necessaria la stretta collaborazione e l'interscambio di dati fra varie professionalità non sempre presenti nella stessa struttura: oncologo medico, radiologo, chirurgo, anatomopatologo, medico nucleare.

Una ulteriore problematica aperta è rappresentata dal significato prognostico della micrometastasi nel linfonodo sentinella soprattutto se identificata solo grazie alle metodiche immunoistochimiche ed in particolare, da un punto di vista procedurale, sul come comportarsi, ovvero se effettuare in tutti i casi o meno la dissezione ascellare (in considerazione soprattutto del fatto che in molti casi la micrometastasi non si evidenzia all'esame istologico intraoperatorio ma solo all'esame istologico definitivo con la necessità quindi di un reintervento).

Recentemente sono stati pubblicati i dati del Trial Randomizzato Z0011 (38-39) che paragona i risultati sulla sopravvivenza e sulla recidiva ascellare in pazienti con carcinoma infiltrante (T1-2, linfonodi clinicamente negativi) con uno o due linfonodi sentinella positivi (macro o micro metastatici), sottoposti a chirurgia conservativa e radioterapia postoperatoria e a dissezione ascellare, o meno.

I risultati dello studio randomizzato, ad un follow-up di 6.3 anni, non hanno dimostrato alcuna differenza in termini di overall survival e di disease-free survival nei due gruppi. Va sottolineato comunque che questo studio riguarda pazienti selezionate, tutte sottoposte a chirurgia conservativa con radioterapia postoperatoria con campi tangenziali (che quindi viene ad interessare anche in parte il primo livello ascellare)

Il problema su cosa fare di fronte ad una diagnosi di linfonodo sentinella positivo (a questo punto anche macrometastatico) rimane quindi aperto anche se le linee guida oggi vigenti definiscano necessaria la dissezione, sia quando il linfonodo sentinella è macrometastatico che micrometastatico.

In particolare nella situazione di linfonodo sentinella micrometastatico, la decisione su quale atteggiamento chirurgico vada adottato (dissezione vs follow-up) deve scaturire da una attenta analisi multidisciplinare del caso (caso per caso), all'interno di un percorso diagnostico-terapeutico assistenziale dedicato, con una esplicita informazione alla paziente sui pro e sui contro di una determinata scelta, e sulla base di una valutazione multifattoriale di parametri riguardanti la paziente, la neoplasia, la metastasi linfonodale, le ulteriori terapie adiuvanti da adottare.

Bibliografia

1. Cutuli B, Teissier E, Piat J, et al.: Radical surgery and conservative treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer*; 28: 649-654, 1992.
2. Holland R, Hendriks HCL: Microcalcifications associated with ductal carcinoma in situ: mammographic-pathologic correlation. *Semin Diagn Pathol*; 11: 181-192, 1994.
3. Silverstein MJ, Barth A, Poller DN, et al.: Ten-year results comparing mastectomy to excision and radiation therapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer*; 31: 1425-1427, 1995.
4. Schnitt SJ, Harris JR, Smith BL: Developing a prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast: are we there yet? *Cancer*; 11: 2189-2192, 1996
5. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al.: A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer*; 77: 2267-2274, 1996.
6. Silverstein MJ: Ductal carcinoma in situ of the breast. Baltimore: Williams & Wilkins Ed., 1997.
7. Fisher B, Dignam J, Wolmark N et al.: Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol*; 16: 441-452, 1998.
8. Boyages J, Delaney G, Taylor R: Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ. A meta-analysis. *Cancer*; 85: 616-628, 1999.
9. El-Sharkawi A, Waters JS: The place for conservative treatment in the management of Paget's disease of the breast. *Eur J Surg Oncol*; 18: 301-303, 1992.
10. Sarrazin D, Le MG, Arriagada R et al.: Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radioth Oncol*; 14: 177-184, 1989.

11. Harris JR, Recht A, Connolly J, et al.: Conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer. *Cancer*; 66: 1427-1438, 1990.
12. Blichert-Toft M , Rose C , Anderson JA: Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. *Monogr. Natl Cancer Inst*; 11: 19-25, 1992.
13. Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS et al.: Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable cancer: EORTC Trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer*; 28A: 801-805, 1992.
14. Osteen RT: Selection of patients for breast conserving surgery. *Cancer*; 74: 366-371, 1994.
15. Veronesi U, Luini A, Galimberti V et al.: Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute Trials. *World J Surg*; 18:70-75, 1994.
16. Fisher B, Anderson S, Redmond CK et al.: Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*; 333: 1456-1461, 1995.
17. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH et al.: Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med*; 332: 907-911, 1995.
18. Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario: I Tumori della Mammella. Linee guida sulla diagnosi, il trattamento e la riabilitazione. Novembre, 2003
19. Connolly JL, Boyages J, Nixon AJ, et al.: Predictors of breast recurrence after conservative surgery and radiation therapy for invasive breast cancer. *Mod Pathol*; 11: 134-139, 1998.
20. Yeh KA, Lyle G, Wei JP, Sherry R: Immediate breast reconstruction in breast cancer: morbidity and outcome. *Am Surg*; 64: 1195-1199, 1998.
21. Zinzindohoué C, Bobin JY: Questions non résolues dans les indications du traitement conservateur du cancer invasif du sein. *Bull Cancer*; 85: 763-772, 1998.
22. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C et al.: Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 80:1539-45, 1990.
23. Fisher B, Bryant J, Wolmark N et al.: Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 16(8): 2672-85, 1998.
24. Swain SM, Sorace RA, Bagley CS et al.: Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer. *Cancer Res* 47:3889-94, 1987.
25. Hortobagyi GN: Comprehensive management of locally advanced breast cancer. *Cancer* 66: 1387-91, 1990.
26. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S, Robertson C, Sacchini V, Veronesi P, Orvieto E, De Cicco C, Intra M, Tosi G, Scarpa D: *Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series*. *J Natl Cancer Inst* 91(4):368-73, 1999.
27. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 220: 391-401, 1994

28. Schwartz G F, Giuliano A, Veronesi U, et al: Proceedings of the Consensus Conference on the role of Sentinel Lymph Node Biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer*, 94,10:2542-2551, 2002
29. Veronesi U, Paganelli G, Viale G. et al: A randomized comparison of Sentinel-Node Biopsy with routine Axillary Dissection in breast cancer. *N Engl J Med*, 349; 6:546-553; 2003
30. Silverstein M.J.: The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg*, 186: 337-343; 2003
31. Xing Y, Foy M, Cox DD et al : Meta-Analysis of Sentinel Lymph Node Biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg*, 93(5): 539-46; 2006
32. Schwartz GF, Tannedaum JE, Jernigan AM et al: Axillary Sentinel Lymph Node Biopsy sy after neoadjuvant chemotherapy for carcinoma oft he breast. *Cancer*, 116(5): 1243-51; 2010
33. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al.: ASCO Guideline recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 23:7703-20; 2005
34. Simmons RM Local and distant recurrence rates in Skin sparing mastectomies compared with non skin sparing mastectomies *Ann. Surg*; 6:676-681; 1999
35. Jensen JA, Orringer JS, Giuliano AE.: Nipple sparing mastectomy in 99 patients with a mean follow-up of five year. *Ann Surg Oncol*; 18(6) 1665-70; 2011
36. Cataliotti L, Galimberti V, Mano MP: La Nipple Sparing Mastectomy (NMS); *Attualità in Senologia*, 59: 11-20; 2010
37. Clarke M, Collins R, Darby S et al: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet*, 366(9503): 2087-2106; 2005
38. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P et al: Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg*, 252(3): 426-433; 2010
39. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al.: Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA*, 305(6): 569-575; 2011
40. Bland KI. William Hunter Harridge Lecture: Contemporary management of pre-invasive and early breast cancer. *Am J Surg*; 201, 279-289; 2011
41. Motwani SB, Goyal S, Meena S et ali: Ductal Carcinoma In Situ Treated With Breast-Conserving Surgery and Radiotherapy: A Comparison With ECOG Study 5194. *Cancer*; March 15, 1156-1162.; 2011

MEDICINA NUCLEARE

Luciano Feggi

RACCOMANDAZIONI PER RICERCA DEL LINFONODO SENTINELLA (LS)

| | Ricerca del linfonodo sentinella nei tumori della mammella |
|---------------------------|---|
| Indicazioni | La procedura trova indicazioni per tumori T1 e T2, con dimensioni < 3 cm associati a linfonodi ascellari clinicamente negativi. L'applicazione per neoplasie più voluminose sta trovando sempre più frequenti applicazioni ma potrebbe più opportunamente rientrare in protocolli di ricerca e va comunque valutata caso per caso (1-10) |
| Controindicazioni | Una precedente biopsia mediante mammotome® o similari così come un precedente intervento chirurgico <u>non</u> costituiscono una controindicazione alla procedura del LS: può essere utile ricordare nel referto che il flusso linfatico potrebbe essere stato alterato dal precedente intervento. Non costituiscono controindicazione né la gravidanza (controindicazione relativa, non assoluta per la bassa dose di esposizione) né la multifocalità e multicentricità della neoplasia primitiva. La procedura si applica anche nella mammella maschile (1-10) |
| Procedure | <ul style="list-style-type: none"> • Verifica della appropriatezza del quesito clinico • Raccolta delle informazioni anagrafiche, clinico-anamnestiche e strumentali inerenti il quesito clinico. • Verifica e valutazione di esami di imaging inerenti la patologia di base • Verifica di corretta comprensione da parte della paziente delle caratteristiche dell'indagine richiesta e sue modalità di svolgimento • <u>Non</u> è richiesta una particolare preparazione della paziente (1-10) |
| Tracciante (Radiofarmaco) | <u>Tracciante</u> : albumina umana colloidale con dimensioni medie delle micelle inferiori ad 1 micron. Sostanzialmente l'unico prodotto commerciale registrato in Italia con la finalità di studio dei linfatici è il Nanocoll ® (micelle<80nm) che quindi va considerato il farmaco di riferimento. Il prodotto viene marcato con tecnezio adosi che tengano conto dell'intervallo fra somministrazione ed exeresi chirurgica. Altri traccianti non specificamente registrati con questa finalità possono essere utilizzati o per scopo di ricerca o comunque sotto la responsabilità del medico (1-12) |
| Volume | <u>Volume da iniettare</u> : 0,2-0,4 cc.; Siringa con ago 23-25G. <u>Attività</u> : dipende dall'intervallo fra somministrazione ed intervento chirurgico, condizionato dall'organizzazione locale (consigliabile comunque non superare le 24 h). All'atto dell'intervento bisogna calcolare di avere disponibile una attività totale di circa 3.7 MBq circa. Dopo l'iniezione, massaggio appropriato della zona per facilitare il transito della linfa radioattiva verso i linfonodi. (1-12) |
| CdQ | <u>Controlli di qualità</u> : sul prodotto marcato, sulla gamma camera, sulla sonda intra-operatoria devono essere effettuati secondo le specifiche richieste, i tempi e i protocolli dei singoli produttori (7) |

| | |
|---------------------------------|--|
| <p>Sede di somministrazione</p> | <p><u>Sede di somministrazione:</u> in caso di T <u>palpabile</u> viene fatta una iniezione perinodulare ai 4 poli nelle immediate vicinanze del nodulo stesso, o diretta o sotto guida ecografia, se si vuole procedere in maggiore tranquillità. È molto diffusa l'iniezione nella proiezione cutanea della lesione, peraltro consigliabile per le sole formazioni superficiali. (1-12)</p> <p>In caso di T non palpabile se la lesione è rappresentata da sole micro calcificazioni la somministrazione viene fatta sotto guida radiologica in corrispondenza delle stesse microcalcificazioni; per le piccole lesioni ecograficamente apprezzabili la somministrazione viene fatta somministrando il radiofarmaco sia all'interno della nodularità (per la sua localizzazione ROLL: Radioguided Occult Lesion Localization) che immediatamente alla periferia superficiale del nodulo stesso (ricerca del LS) ovvero nella sua proiezione cutanea, ma a quest'ultima si ricorre più opportunamente se la lesione non è profonda. In caso di tumore non palpabile si associa quindi alla localizzazione del T (ROLL) anche la individuazione del LS con la procedura che viene indicata come SNOLL, "Sentinel Node and Occult Lesion Localization" La maggior parte degli Autori utilizza 2 traccianti per la SNOLL (macroaggregati di albumina-MAA- per la ROLL, Nanocoll per il LS), ma è ampiamente ammesso (in accordo con il chirurgo), perché più pratico ed economico, l'uso del Nanocolloide per entrambe le necessità (11,12), poiché oltre il 90% del radio composto mediamente permane nel sito di inoculo (il T).</p> <p>E' opportuno ricorrere ad una modalità che certifichi la corretta sede di somministrazione: se la procedura è radiologica si ricorre alla contestuale somministrazione di una minima quota di m.d.c.; se la procedura è ecografica sarà sufficiente prendere una immagine che dimostri l'esatta sede dell'ago di somministrazione.</p> <p>Quando la localizzazione avviene dopo procedura di prelievo Mammotome® o similari, fatta allo scopo di avere una diagnosi istologica preoperatoria, è opportuno evitare la somministrazione troppo vicina alla sede del precedente prelievo, perché si rischia l'intrappolamento del colloide nel tessuto reattivo al prelievo stesso: bisogna effettuare la somministrazione in prossimità di tale sede sotto guida ecografica (o radiologica), ma opportunamente lontano da distorsioni parenchimali ovvero nella proiezione cutanea della presa biotica, se questa è sufficientemente superficiale.</p> <p>Di norma, se la lesione è in sede profonda è preferibile evitare la somministrazione nella proiezione cutanea, che tendenzialmente non consente una adeguata visualizzazione dei linfonodi della catena mammaria interna: infatti quando il linfonodo sentinella è nella catena mammaria interna il chirurgo dovrebbe procedere alla biopsia in questa sede (13-15).</p> <p>In caso di multifocalità e multicentricità la somministrazione può essere perilesionale o, come prevalentemente indicato nella letteratura più attuale, sub-periareolare. Tale ultimo approccio (iniezione periareolare ai 4 punti cardinali) costituisce la pratica corrente di alcuni centri ed ha il vantaggio di una notevole semplificazione nella somministrazione.</p> <p>Il farmaco radioattivo va somministrato dal medico nucleare specialista o, sotto la sua responsabilità, da suo delegato. (1-12)</p> |
|---------------------------------|--|

| | |
|------------------------------|--|
| Imaging | <p><u>Imaging</u>: l'imaging è necessario per indirizzare il chirurgo prima dell'intervento e consentire una più appropriata programmazione dell'intervento stesso. L'acquisizione dinamica non è considerata necessaria poiché il chirurgo si basa inevitabilmente sulla registrazione all'atto dell'intervento ma può essere utile in talune particolari situazioni. E' necessaria sempre l'acquisizione in 2 proiezioni ortogonali ovvero in anteriore+obliqua anteriore di 45°: una SPECT-TC in casi particolari consente una più accurata localizzazione del LS, ma è generalmente superflua. La gamma-camera va equipaggiata con un collimatore a bassa energia ed alta risoluzione. La finestra energetica dovrebbe essere al 15% centrata sul fotopicco di 140 Kev del Tc99m. Le immagini possono essere prese con analoghi risultati in un ampio lasso di tempo compreso tra somministrazione ed intervento chirurgico: generalmente dopo 2-3 fino a 18-24 ore dalla iniezione. Un imaging troppo precoce non consente la visualizzazione del LS quando la somministrazione sia stata fatta in sede nodulare-perinodulare profonda. Una sorgente di Co57 viene utilizzata per delineare i profili cutanei. Le 2 proiezioni cutanee del LS vengono tatuate sul paziente con matita dermografica per agevolare il chirurgo. (1-12)</p> |
| Elaborazione | <p><u>Nessuna</u> a meno che non si sia effettuata una SPECT(TC) (1-12)</p> |
| Report finale | <p><u>Report</u>: nel referto il medico nucleare deve indicare, dopo i dati amministrativi, il quesito clinico e la valutazione di appropriatezza dell'indagine. Quindi descriverà sito, modalità di iniezione, quantità e tipo di prodotto radioattivo somministrato, sede di localizzazione del LS o di più LS, eventuali sorgenti di errore (es. contaminazione) (7)</p> |
| Sala operatoria | <p><u>Sala operatoria</u>: la presenza del medico-nucleare in sala operatoria è necessaria per condividere con il chirurgo la responsabilità di una corretta individuazione delle formazioni (mammaria e/o LS). In sede locale possono essere prese decisioni difformi purchè sia stato certificato un training che abbia coinvolto sia il chirurgo che il medico-nucleare e quest'ultimo garantisca la propria presenza in sala operatoria su chiamata del chirurgo, in caso di necessità: tale procedura deve essere formalizzata. Se l'ospedale ove si svolge l'intervento è distante da quello in cui ha sede il medico-nucleare i due gruppi devono trovare un accordo che li garantisca reciprocamente sul piano medico-legale: ma diviene praticamente indispensabile la presenza fisica del medico nucleare in sala operatoria. Per la certificazione dell'avvenuto apprendimento l'indicatore è una percentuale di identificazione del linfonodo sentinella $\geq 90\%$ e una percentuale di Falsi Negativi $< 3-4\%$.</p> <p>A garanzia che la procedura venga eseguita correttamente può essere utilizzata a titolo esemplificativo la compilazione di un modulo in cui vengano riportati i diversi parametri (conteggi, sedi ecc.), utile per tenere monitorata la situazione. (1-12, 14-16)</p> |
| Aspetto Radioprotezionistico | <p>Le dosi assorbite da tutto il personale coinvolto sono nettamente più basse rispetto ai limiti annuali raccomandati, indicati dalla Commissione Internazionale di Radioprotezione (IRCP). Anche le dosi alle pazienti sono tali che non viene considerata una controindicazione assoluta lo stato di gravidanza (1-12)</p> |

| | |
|--------------------|--|
| Sorgente di errore | <ul style="list-style-type: none"> • Contaminazione cutanea (facilmente riconoscibile per la sede superficiale) • Errata localizzazione della lesione • Mancato funzionamento della sonda • La somministrazione in sede profonda, immediatamente perilesionale, può essere causa, dopo una precedente procedura chirurgica o bioptica, di mancata visualizzazione del LS se non si prendono le opportune precauzioni (vedi paragrafo somministrazione). L'età e la massa corporea sono fattori che contribuiscono a ridurre la percentuale di individuazione del LS perché riducono il flusso linfatico.(1-12) |
|--------------------|--|

Bibliografia

1. Gang Cheng, Stephanie Kurita, Drew A. Torigian, Abass Alavi. Current status of sentinel lymph-node biopsy in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2011) 38:562–575
2. Bernardi S et al. Nine years of Experience with the Sentinel Lymph Node Biopsy in a Single Italian Center: A Retrospective Analysis of 1,050 Cases. *World J Surg.* 2012 Jan 25.
3. Giuliano AE, Han SH. Local and regional control in breast cancer: role of sentinel node biopsy. *Adv Surg.* 2011;45:101-16.
4. Elif Hindié, David Groheux, Isabelle Brenot-Rossi, Domenico Rubello, Jean-Luc Moretti, and Marc Espié. The Sentinel Node Procedure in Breast Cancer: Nuclear Medicine as the Starting Point. *J Nucl Med* 2011; 52:405–414
5. D'Angelo-Donovan DD et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: A history and current clinical recommendations. *Surg Oncol.* 2012 Jan 9.
6. Michael Stamatakosa, Charikleia Stefanakia, Konstantinos Kontzogloub, Michael Safioleasa. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: A Systematic Review. *Onkologie* 2010;33:121–126
7. John Buscombe, Giovanni Paganelli, Zeynep E. Burak, Wendy Waddington, Jean Maublant, Enrique Prats, Holger Palmedo, Orazio Schillaci, Lorenzo Maffioli, M. Lassmann, Carlo Chiesa, Emilio Bombardieri, Arturo Chiti, On behalf of the European Association of NuclearMedicine Oncology Committee and Dosimetry Committee. Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2007) 34:2154–2159
8. Santosh et al. Detection of the sentinel lymph node in breast cancer *British Medical Bulletin* 2007; 84: 117–131.
9. Paganelli et al. Sentinel node detection in pre-operative axillary staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004 Jun;31 Suppl 1:S46-55.
10. Giuliano Mariani, Luciano Moresco, Giuseppe Viale, Giuseppe Villa, Marcello Bagnasco, Giuseppe Canavese, John Buscombe, H. William Strauss, and Giovanni Paganelli. Radioguided Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Surgery. *J Nucl Med* 2001; 42:1198–1215
11. Leah M. Kelley, Dennis R. Holmes. Tracer Agents for the Detection of Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer: Current Concerns and Directions for the Future. *J. Surg. Oncol.* 2011;104:91–96

12. Feggi et al. An original approach in the diagnosis of early breast cancer: use of the same radiopharmaceutical for both non-palpable lesions and sentinel node localisation. *Eur J Nucl Med.* 2001 Nov;28(11):1589-96.
13. Mansel et al. International expert consensus on primary systemic therapy in the management of early breast cancer: highlights of the Fourth Symposium on Primary Systemic Therapy in the Management of Operable Breast Cancer, Cremona, Italy (2010). *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2011;2011(43):147-51.
14. Giuliano AE et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011 Feb 9;305(6):569-75.
15. Carcoforo et al. Clinical and therapeutic importance of sentinel node biopsy of the internal mammary chain in patients with breast cancer: a single-center study with long-term follow-up. *Ann Surg Oncol.* 2006 Oct;13(10):1338-43.
16. Nakagawa T et al. Detection of circulating tumor cells in early-stage breast cancer metastasis to axillary lymph nodes. *Clin Cancer Res.* 2007 Jul 15;13(14):4105-10.

RADIOTERAPIA

Giampiero Frezza

RADIOTERAPIA ADIUVANTE DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA

L'associazione tra chirurgia e radioterapia costituisce lo standard nel trattamento conservativo del carcinoma invasivo della mammella^(20,28,29,30). Molteplici studi clinici condotti negli ultimi 30 anni hanno consentito di giungere alla conclusione che, nei tumori di diametro inferiore a 3 cm, il trattamento conservativo della mammella offre la stessa probabilità di controllo locale di malattia rispetto alla mastectomia totale, a condizione che la chirurgia sia seguita dalla radioterapia, condotta sull'intero volume mammario residuo.

I risultati della associazione tra chirurgia conservativa e radioterapia sono attestati da numerosi studi con un lungo follow-up^(1,2,6,35) e da diverse metanalisi⁽³⁾; la probabilità di recidiva locale a 5 anni è compresa tra il 4 e l'8 %, con tassi variabili in funzione di numerosi parametri prognostici⁽²⁴⁾. Inoltre, è importante rilevare come in tutti gli studi la mortalità delle pazienti operate conservativamente sia sostanzialmente sovrapponibile a quella delle pazienti sottoposte a mastectomia⁽³⁾.

È nozione comune che un trattamento locale inadeguato si associa ad un aumento delle recidive locali, mentre la possibilità che tale aumento possa modificare il rischio di disseminazione a distanza della malattia è tuttora controversa. In effetti, la radioterapia dopo chirurgia conservativa è in grado di ridurre del 75% (o, in altri termini, di circa 4 volte) il rischio di recidiva locale⁽⁴⁾. Al contrario, almeno 11 undici studi clinici randomizzati di confronto fra chirurgia conservativa da sola rispetto a chirurgia conservativa + radioterapia non hanno dimostrato differenze di sopravvivenza globale, sebbene l'ultimo aggiornamento della metanalisi riporti che un miglior controllo locale della malattia si assocerebbe ad un guadagno del 3% circa nella sopravvivenza a 10 anni (EBCTCG 2000 Overview, dati non pubblicati)^(5,6,15,16).

Nel carcinoma duttale in situ con aspetto mammografico di nodulo o microcalcificazioni, il trattamento radiante postchirurgico è in grado di ridurre la percentuale di recidive locali^(10,11,26). Un'eccezione è rappresentata dalle forme in situ a basso rischio (G1) unifocali inferiori ad 1 cm. con margini ampi (> 1 cm.).

Non vi è indicazione al trattamento radiante nelle forme lobulari in situ.

SOVRADOSAGGIO SUL LETTO TUMORALE: BOOST

In casi selezionati (margine focalmente interessato o "close," pazienti in giovane età) l'irradiazione dell'intera mammella può essere seguita da un sovradosaggio sul letto chirurgico. A tale proposito l'EORTC trial 22881/10882 ha mostrato che nelle pazienti giovani il sovradosaggio sul letto tumorale è in grado di ridurre il rischio di ricaduta locale a 5 anni dal 26% al 8,5%, mentre nelle pazienti con età >a 45 anni tale riduzione pur appearing significativa è limitata nel valore assoluto (dal 3,9% al 2,1 %)^(32,33).

RADIOTERAPIA ADIUVANTE DOPO MASTECTOMIA

È indicata in presenza di uno o più dei seguenti fattori di rischio:

- diametro di T superiore a cm 5;- infiltrazione della cute o del muscolo pettorale;
- positività dei margini di resezione;
- 4 linfonodi ascellari positivi;
- superamento macroscopico della capsula linfonodale.

Nelle pazienti con queste caratteristiche la radioterapia postoperatoria si è dimostrata in grado di migliorare non solo il controllo locale, ma anche la sopravvivenza globale e quella libera da malattia indipendentemente dal trattamento sistemico eseguito ^(1,5,6,7,8).

RADIOTERAPIA SULLE STAZIONI LINFONODALI REGIONALI^(1,14,25,31)

Il trattamento radiante sulle **stazioni linfonodali sovraclaveari** trova indicazione in presenza di positività linfonodale ascellare. Il rischio di localizzazioni linfonodali sovraclaveari è più elevato nelle pazienti con un numero di linfonodi ascellari metastatici (macro e micrometastasi) uguale o maggiore di 4, in particolare, con linfonodi del livello III interessato.

Diversi studi hanno dimostrato che il trattamento radiante sulle **stazioni linfonodali ascellari** non trova indicazioni in caso di linfadenectomia ascellare, sia per il basso rischio di recidiva in tale sede, sia per gli importanti effetti collaterali indotti dal trattamento radiante, come il linfedema e i sintomi correlati alla fibrosi postattinica dei tessuti ascellari. Può essere giustificata in caso di linfonodi positivi ed asportazione di un numero di linfonodi non adeguati (inferiore a 10), o in caso di residuo macroscopico di malattia dopo linfadenectomia.

Per quanto riguarda l'irradiazione della **catena mammaria interna**, non vi è consenso basato su evidenze cliniche consolidate. Può essere giustificata in presenza di metastasi linfonodali ascellari > 3 di tumori dei quadranti interni .

STATO DEI MARGINI DI RESEZIONE^(32,6)

Attualmente il margine è considerato negativo quando dista almeno 2 mm. dalla malattia microscopica, close se inferiore a 2 mm. e positivo se interessato istologicamente.

La percentuale di ricaduta locale a 5 anni è del 12% in caso di margine positivo, del 7% quando inferiore a 2 mm. e del 5% se superiore a 2 mm.

Nelle pazienti con margine positivo o “close” può essere giustificato un sovradosaggio sul letto chirurgico a completamento dell'irradiazione dell'intera mammella qualora non fosse possibile un reintervento o nel caso in cui la paziente lo rifiuti. La presenza di neoplasia lobulare in situ sul margine non richiede invece un sovradosaggio.

CONTROINDICAZIONI

Esistono controindicazioni al trattamento radiante di tipo assoluto e relativo.

CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE

- Persistenza di positività marginale dopo un “ragionevole” numero di rescissioni.
- Stato di gravidanza (il trattamento deve essere effettuato dopo il parto)

CONTROINDICAZIONI RELATIVE

- Precedenti irradiazioni di volumi toracici o della mammella controlaterale in caso di tumore metacrono. In questi casi la decisione richiede la conoscenza dettagliata di tutti i dati tecnici relativi alla precedente irradiazione;
- Presenza di collagenopatie, per l'elevata incidenza di effetti collaterali importanti legati alla vasculite⁽³⁶⁾;

- Mammelle di dimensioni talmente cospicue da non assicurare accuratezza e riproducibilità del trattamento radiante con conseguente rischio di influenzare negativamente la morbidità, la cosmesi e il risultato clinico.

PIANIFICAZIONE E DEFINIZIONE DEL TRATTAMENTO RADIANTE

Per definire e pianificare il trattamento radiante è necessario conoscere i seguenti dati:

1) Dati chirurgici

- Descrizione clinica della neoplasia (quando palpabile) e degli eventuali rapporti del tumore con cute (ulcerazione della cute) e fascia pettorale (interruzione macroscopica della fascia pettorale).
- Descrizione completa dell'intervento chirurgico, compreso il posizionamento e il numero di reperi metallici posti in corrispondenza del letto chirurgico, per definire in maniera accurata la sede di intervento.

2) Dati patologici

- Dimensioni del pezzo chirurgico e del tumore;
- Tipo e grado istologico;
- Multifocalità (in situ o invasiva), percentuale della componente in situ.
- Dati relativi ai margini di escissione come la distanza dal margine della malattia microscopica; in caso di margine interessato sono necessarie informazioni di tipo istologico (presenza sul margine di carcinoma duttale in situ e/o infiltrante) e dati relativi al tipo di estensione, focale o massiva (12)
- Numero complessivo e livello dei linfonodi asportati, numero di linfonodi interessati da metastasi, da micrometastasi o cellule isolate evidenziate dall'immunoistochimica.
- Estensione ai tessuti perilinfonodali.

Sono inoltre utili informazioni che possono influenzare il rischio di recidiva, quali:

- la presenza di invasione linfatica e/ o vascolare,
- la presenza ed estensione della componente in situ,
- lo stato recettoriale e gli indici di proliferazione.

3) Programma terapeutico oncologico previsto

Terapia sistemica: schema di chemioterapia e numero di cicli. Utilizzo di anticorpi monoclonali .

Ormonoterapia: Tamoxifene o inibitori delle aromatasi

PRESCRIZIONE DEL TRATTAMENTO RADIANTE

La prescrizione del trattamento radiante deve essere effettuata secondo i criteri e le raccomandazioni internazionali ICRU 50⁽³⁴⁾ e 62, secondo le linee guida contenute nel rapporto ISTISAN 96/39 su “ Assicurazione di Qualità in Radioterapia⁽²⁷⁾ e le raccomandazioni contenute nel rapporto finale del consensus Meeting EORTC-EUSOMA⁽¹⁴⁾

Tutte le pazienti devono essere sottoposte a tomografia computerizzata (TC) per preparare il piano di cura (pdc). La paziente sarà adagiata su un idoneo presidio di immobilizzazione; successivamente verranno acquisite sezioni a 5-10 mm di intervallo dalla base del collo al diaframma. La tecnica di trattamento raccomandata consiste in due campi tangenziali di fotoni X di alta energia (4-6 MV) con eventuale omogeneizzazione della distribuzione di dose mediante filtri a cuneo. La dose totale alla mammella è tradizionalmente compresa tra 45 Gy /18 frazioni, 50 Gy/25 frazioni, 50,4 Gy/28 frazioni. Recentemente sono stati pubblicati alcuni studi randomizzati i quali confermano la possibilità di utilizzare dosi per frazione più alte (2.67 Gy, 3.2 Gy) riducendo opportunamente la dose totale (41.6-42.5 Gy)^(37,38) con risultati uguali a quelli ottenuti con gli schemi standard. L'eventuale sovradosaggio potrà essere eseguito con campo diretto di elettroni di energia opportuna o con campi tangenziali o multipli di fotoni di dimensioni ridotte. La dose del sovradosaggio sarà compresa tra 10 e 16 Gy in 5-8 frazioni. La crescente disponibilità di acceleratori dedicati per radioterapia intraoperatoria permette di eseguire il sovradosaggio in maniera anticipata nello stesso

tempo chirurgico. Pur non esistendo studi randomizzati che confermano la validità di questo approccio, numerose indagini retrospettive sembrano suggerire una sua non inferiorità rispetto alle tecniche tradizionali. In tutti i casi la dose andrà prescritta secondo i criteri ICRU.⁽³⁹⁾

È necessario utilizzare algoritmi per il calcolo della distribuzione di dose che tengano conto della disomogeneità tissutale.

Debbono essere definiti i seguenti volumi:

- CTV (Clinical Target Volume); volume clinico
- PTV (Planning Target Volume) volume clinico + margine di sicurezza
- OAR organi a rischio.

Definizione dei volumi nel trattamento radiante

- CTV1: parenchima mammario residuo dopo chirurgia conservativa o parete toracica dopo mastectomia.

- CTV2boost: letto chirurgico

A tal proposito è fondamentale che in tutte le pazienti sia posizionato dal chirurgo un numero adeguato di clips (generalmente da 3 a 6) orientate secondo i tre assi dello spazio (x,y,z) per visualizzare in maniera accurata il letto tumorale alla TC sulla quale il medico radioterapista oncologo definirà il volume bersaglio. Il CTV2boost sarà limitato verso la cute e la parete toracica in modo che la distanza tra il CTV2boost e queste strutture sia non inferiore a 5 mm. Il sovradosaggio sul letto chirurgico è indicato dopo chirurgia conservativa in caso di margine focalmente interessato o close e in caso di pazienti di giovane età(18,24).

- CTV3 aree linfatiche: il volume comprende le stazioni linfatiche sovraclavari e dell' apice ascellare; può essere esteso alla regione ascellare in caso di superamento macroscopico della capsula linfonodale (estensione ai tessuti perilinfonodali), oppure quando il numero dei linfonodi asportati sia stato inferiore a 10 in presenza di metastasi linfonodali. Non vi è attualmente consenso sull'irradiazione delle catene mammarie interne.

- PTV (Planning Target Volume)

Studi condotti sui movimenti respiratori della parete toracica(15) consigliano di adottare un margine di sicurezza di 5 mm da aggiungere al CTV per compensare le escursioni respiratorie, mentre un addizionale margine di 5 mm sarebbe sufficiente per compensare gli eventuali errori di set-up. Sarà quindi aggiunto al CTV un ulteriore margine di 10 mm per ottenere il PTV. Questo PTV (+ alcuni mm di margine in ogni direzione per la penombra) sarà utilizzato per definire l'apertura dei fasci. Il PTV è quindi costituito dal CTV con margine di 1 cm. per ovviare ai movimenti del seno (in particolare nelle fasi respiratorie), alla lieve disomogeneità periferica del fascio e alla non perfetta ripetibilità giornaliera del trattamento (set-up).

- OAR (Organi a Rischio) Gli organi critici (OAR) sono rappresentati dal polmone per la mammella dx e dal polmone e cuore per la mammella sx.

PRESCRIZIONE DI DOSE

La dose erogata ai CTV 1 è generalmente di 42.5 - 50,4 Gray (Gy) in 13-28 frazioni, (1,8-3.2 Gy/die) mediante fasci tangenziali di fotoni X da 4-6 MV; si possono utilizzare fotoni da 10 MV se permettono una migliore omogeneità della distribuzione della dose. I fasci tangenziali possono essere conformati (MLC) per ridurre la dose agli organi critici.

La dose erogata al CTV2 (boost) è di 10-16 Gy; si possono utilizzare fasci di fotoni (tecnica con fasci coplanari o non coplanari) o fasci diretti di elettroni, la scelta dipende dalla profondità del letto tumorale e dalle dimensioni della mammella; è comunque consigliabile una valutazione mediante pianificazione TC. Qualora per il sovradosaggio si scelga la tecnica del sovradosaggio anticipato con elettroni prodotti da acceleratore dedicato alla radioterapia intraoperatoria, la dose da somministrare è solitamente compresa tra 9 e 10 Gy.

CTV3 stazioni linfonodali sovraclaveari: l'irradiazione è di solito effettuata con fasci diretti conformati di fotoni da 4-6 MV e prescrizione della dose generalmente a 3 cm di profondità. Particolare attenzione va riservata, se non si utilizza la tecnica degli emicampi, alla zona di giunzione con i campi tangenziali, valutando in maniera accurata la omogeneità della distribuzione della dose.

Radioterapia dopo mastectomia e ricostruzione protesica:

In corso di pianificazione del trattamento radiante bisogna valutare accuratamente la sede del dispositivo metallico, questo se è possibile andrebbe escluso dal volume di trattamento per ridurre il rischio di importanti disomogeneità di dose⁽¹⁾.

È consigliato, l'uso di bolus in caso di irradiazione della parete toracica nelle pazienti in stadio pT4b.

PREPARAZIONE

Le linee guida sulla preparazione della paziente alla terapia radiante sono sinteticamente desunte dal documento dell'Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO) "Standard di riferimento dell'irradiazione del Ca mammario".

Le procedure specifiche sono così suddivise:

Preparazione del trattamento

- Immobilizzazione e posizionamento: auspicabile l'uso di sistemi di immobilizzazione che permettano una accurata riproducibilità della posizione della paziente.
- Acquisizione dei dati anatomici e localizzazione del volume bersaglio: mediante TC di centratura
- Preparazione del piano di cura: Valutazione della omogeneità di distribuzione della dose al CTV e di quella agli organi critici mediante sistema computerizzato per l'elaborazione del piano di trattamento.
- Ottimizzazione della distribuzione della dose secondo il rapporto 62 dell'ICRU : almeno il 90% del CTV riceve > 95% della dose prescritta; < 10% del PTV riceve > 110% della dose prescritta.

Il volume irradiato deve essere compreso nella linea di isodose 95% con variazioni del +/- 10 % della dose al punto ICRU.

La dose agli organi critici deve essere la più bassa possibile, compatibile con il livello minimo di dose prescritta al CTV.

Devono essere elaborati gli istogrammi dose/volume sia per il volume bersaglio che per gli organi a rischio.

I parametri anatomici e geometrici del trattamento debbono essere documentati radiologicamente.

Esecuzione del trattamento

Durante la prima seduta e almeno un'altra volta nel corso del trattamento saranno acquisite le immagini portal di ciascuno dei campi tangenziali che verranno direttamente confrontate con due immagini di simulazione ottenute nelle stesse condizioni geometriche o con due DRR ottenute mediante l'utilizzo delle sezioni TC sulle quali è stato contornato il volume bersaglio (DRR). L'adeguatezza dei margini scelti per il PTV andrà verificata confrontando le immagini di simulazione o le DRR con le immagini portal.

TIMING E TRATTAMENTO ADIUVANTE

- Radioterapia: gli studi che hanno analizzato il timing della radioterapia adjuvante hanno dimostrato che il trattamento andrebbe effettuato entro 12 settimane dall'intervento chirurgico. In particolare, in presenza di margine positivo, close o microscopicamente sconosciuto, più precocemente viene effettuata la radioterapia migliori sono i risultati in termini di percentuale di ricaduta locale (1).

- Chemioterapia: in teoria il trattamento concomitante chemio-radioterapico sarebbe in grado di eradicare più efficacemente le eventuali cellule clonogeniche tumorali (1,20).

Tale approccio generalmente non viene intrapreso per l'importante tossicità acuta indotta da entrambi i trattamenti se eseguiti contemporaneamente.

In particolare studi preclinici e clinici hanno dimostrato che schemi di chemioterapia contenenti antracicline e la concomitante irradiazione della mammella sinistra sono in grado di aumentare di 4 volte il rischio di eventi cardiaci, tali eventi possono manifestarsi anche dopo 10 anni dal trattamento⁽¹⁾

Attualmente non vi sono dati certi, per il breve follow-up, in merito all'associazione tra Radioterapia e Docetaxel o Trastuzumab; probabilmente l'età, al momento del trattamento, influenza in maniera significativa il rischio di tossicità.

Recenti studi hanno dimostrato, nelle pazienti Her2 positivo, una migliore sopravvivenza libera da metastasi dopo chemioterapia associata a Trastuzumab. Tuttavia gli stessi studi hanno evidenziato un maggior rischio di cardio-tossicità indotta dal trattamento sistemico^(1,20).

Il radioterapista deve porre attenzione in corso di pianificazione a ridurre quanto più possibile la dose al cuore nelle pazienti sottoposte a chemioterapia con Antracicline e/o Trastuzumab che richiedono un trattamento radiante adiuvante sul parenchima mammario residuo o sulla parete toracica sinistra, in particolare se devono essere irradiate le catene mammarie interne.

In conclusione, anche se i dati della letteratura non appaiono univoci, sarebbe opportuno, nelle pazienti con indicazione alla chemioterapia, effettuare il trattamento radiante adiuvante in maniera sequenziale.

Rimangono tuttavia da valutare quale sia la strategia terapeutica idonea nelle pazienti con margini positivi (la sede di intervento risulta scarsamente irrorata ed ipossica con conseguente basso afflusso di farmaci antitumorali) e il timing della radioterapia nelle pazienti che effettuano schemi di chemioterapia della durata di oltre 6 mesi.

- Ormonoterapia: il trattamento ormonale con Tamoxifene può essere effettuato contemporaneamente alla Radioterapia, alcuni studi hanno mostrato un aumento di fibrosi sottocutanea della regione irradiata con risultati estetici più scadenti rispetto al trattamento sequenziale (RT e successiva Ormonoterapia), non confermati da altri studi retrospettivi(1). Al momento non vi sono controindicazioni all'utilizzo di inibitori delle aromatasi in corso di radioterapia.

Effetti collaterali indotti dal trattamento radiante

Trials condotti negli anni '70 avevano dimostrato nelle pazienti sottoposte a radioterapia un incremento di tossicità cardiaca e polmonare, tali dati non sono stati confermati dai trials più recenti, verosimilmente a causa della profonda evoluzione delle tecniche di localizzazione dei volumi bersaglio e di irradiazione avvenuta negli ultimi decenni.

Il rischio di tossicità cardiaca tardiva è correlata alla sede irradiata (rischio più elevato se viene irradiata la mammella o la parete toracica di sinistra), all'utilizzo di un fascio anteriore diretto di fotoni per l'irradiazione delle mammarie interne e dall'esecuzione di un sovradosaggio sui quadranti interni di sinistra⁽³⁶⁾.

Con le tecniche di irradiazione attualmente disponibili il rischio di tossicità polmonare tardiva appare trascurabile purchè si abbia cura di limitare il più possibile i volumi polmonari esposti a livelli significativi di dose.

INNOVAZIONI TECNOLOGICHE NELLA RADIOTERAPIA DELLA MAMMELLA

Numerosi lavori pubblicati nella recente letteratura hanno determinato un ampio dibattito sulla opportunità di modificare gli attuali standard della radioterapia dopo chirurgia conservativa. In particolare alcuni centri stanno esplorando la possibilità di irradiare solo una parte della mammella, allo scopo di diminuire la tossicità cardiaca e polmonare, utilizzando tecniche sofisticate quali la radioterapia conformazionale tridimensionale (3D-CRT), la radioterapia a modulazione di intensità (IMRT), la brachiterapia e infine la radioterapia intraoperatoria (IORT). Altri centri hanno invece esplorato la possibilità di accelerare il trattamento, riducendone la durata, somministrando dosi più alte per frazione. ^(7,9,17,19,21,22,23)

RAZIONALE PER LA IRRADIAZIONE PARZIALE DELLA MAMMELLA

L'irradiazione della intera mammella viene proposta per prevenire le recidive locali considerando come tessuto a rischio l'intero volume mammario. A sostegno dell'utilità del trattamento dell'intera mammella vengono spesso citati i lavori di Holland nei quali una estesa valutazione istologica dei campioni chirurgici di mastectomia in tumori clinicamente unifocali fino a 5 cm di diametro aveva rivelato la presenza di multifocalità nel 63% delle pazienti ed in particolare la presenza di foci tumorali posti ad oltre 2 cm di distanza dal tumore principale nel 43% delle mammelle esaminate⁽⁷⁾. A questo proposito, è stato però recentemente evidenziato come, grazie alla migliore definizione pre-operatoria delle lesioni multifocali dovuta ai superiori standard qualitativi della mammografia, almeno parte delle pazienti dello studio di Holland non sarebbero oggi comunque candidate ad una chirurgia conservativa⁽⁸⁾. Inoltre, studi istopatologici più recenti suggeriscono che nelle pazienti candidate ad una chirurgia conservativa secondo le linee guida attuali sia improbabile l'estensione microscopica di malattia oltre 1 cm. dai margini di resezione chirurgica ⁽⁹⁻¹²⁾.

Un altro dato a sostegno della irradiazione parziale della mammella deriva dal fatto che la maggior parte delle recidive locali si verificano nel quadrante mammario dove era localizzata la neoplasia primitiva, indipendentemente dal fatto che la paziente venga sottoposta o meno radioterapia. Secondo una recente revisione di circa 10.000 casi, tale percentuale sarebbe del 71%⁽¹³⁾, in accordo con il dato dello studio NSABP B-06 in cui il 75% delle recidive locali si verificavano nei pressi della tumorectomia originaria⁽¹⁴⁾. Al contrario, se si considerano le pazienti sottoposte a chirurgia conservativa nel loro complesso, solo il 3.3% di esse sviluppa una recidiva in un quadrante diverso da quello inizialmente interessato dal tumore.

In effetti, la storia naturale della malattia suggerisce che la ricomparsa omolaterale della neoplasia al di fuori del quadrante interessato sia da considerarsi un secondo tumore piuttosto che una recidiva locale. A conferma di ciò, l'intervallo libero da malattia della recidiva locale sviluppatasi a distanza del quadrante inizialmente interessato è in genere superiore a 5 anni, dato del tutto confrontabile all'intervallo medio di comparsa di un secondo tumore della mammella controlaterale. Inoltre, poiché il tasso di recidive insorte in un quadrante diverso da quello originario non differisce tra le pazienti sottoposte o meno a radioterapia, il reale effetto preventivo della radioterapia sulle microlesioni occulte tumorali eventualmente presenti al di fuori del quadrante indice appare quantomeno dubbio⁽¹³⁾.

In sintesi, numerose evidenze sperimentali supportano l'efficacia di una tecnica radioterapica mirata ad ottenere la sterilizzazione del solo letto tumorale, per lo meno in un gruppo selezionato di pazienti. Così facendo sarebbe possibile diminuire il volume di irradiazione e, di conseguenza, il numero delle frazioni somministrate. L'aumento della dose per frazione e la drastica diminuzione della durata del trattamento verrebbero così ottenuti con una prevedibile minor tossicità oltre che con tutti i benefici in termini di "economia globale" del trattamento stesso.

L'unico studio randomizzato che confronta i risultati di un trattamento standard con quelli di un'irradiazione parziale della mammella (condotta con terapia intraoperatoria con fotoni X di bassa

energia, 50 keV) e del quale sono stati pubblicati i dati è lo studio Targit. Pur con alcune perplessità metodologiche (le pazienti trattate con IORT che all'esame istologico definitivo presentavano fattori di rischio hanno ricevuto successivamente RT esterna) e legate al breve follow-up (follow-up mediano 2 anni) lo studio sembra confermare una sostanziale equivalenza tra le due metodiche⁽⁴¹⁾.

Che l'irradiazione parziale, comunque condotta, suscita crescente interesse è dimostrato dal fatto che sia l'American Society of Radiation Oncology (ASTRO) che l'European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) hanno recentemente pubblicato due documenti di consenso nei quali vengono identificati tre gruppi di pazienti, quelle a rischio molto basso nelle quali l'irradiazione parziale può essere presa in considerazione sulla base dei dati già oggi disponibili in letteratura, quelle a rischio elevato nelle quali l'irradiazione parziale non dovrebbe essere proposta e un gruppo intermedio di pazienti nelle quali l'irradiazione parziale dovrebbe ancora essere oggetto di studi clinici. I criteri proposti prendono in considerazione l'età della paziente, le dimensioni del tumore, lo stato linfonodale, la presenza di invasione vascolare e/o linfatica, lo stato recettoriale, l'indice proliferativo^(42,43). Il gruppo dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano ha recentemente pubblicato i risultati di un'esperienza condotta in più di 1.800 pazienti trattate con IORT esclusiva e non inserite in alcun studio clinico. I risultati da essi ottenuti sembrano validare i criteri proposti da ASTRO ed ESTRO⁽⁴⁰⁾.

MODALITÀ DI IRRADIAZIONE PARZIALE DELLA MAMMELLA

Le tecniche di irradiazione parziale possono essere suddivise in due grandi categorie:

- **Tecniche intra operatorie:** prevedono la somministrazione della dose utilizzando un fascio di elettroni direttamente collimati sul letto tumorale mediante l'utilizzo di acceleratori dedicati o mediante curieterapia perioperatoria a basso o ad alto rateo di dose o pulsata.
- **Tecniche post-operatorie:** somministrate su un volume ridotto (curieterapia classica del letto tumorale o tramite mammosite[®], radioterapia esterna conformazionale tridimensionale o a modulazione d'intensità).

Per quanto riguarda la radioterapia esterna sul solo letto tumorale, le prime esperienze apparse in letteratura si devono al gruppo di Manchester e risalgono agli anni 1982 - 1987^(15,16). In totale 713 pazienti furono randomizzate in 2 gruppi costituiti da irradiazione post-operatoria del solo quadrante interessato dalla neoplasia e irradiazione convenzionale del volume mammario in toto. Nessuna paziente era stata sottoposta a chemioterapia o ormonoterapia; con un follow-up medio di 65 mesi il tasso di recidiva locale fu rispettivamente del 15 e dell'11% per i carcinomi duttali infiltranti e rispettivamente del 34 e dell'8% per i carcinomi lobulari infiltranti.

Recentemente l'équipe di radioterapisti del William Beaumont Hospital⁽¹⁷⁾ ha messo a punto una tecnica di radioterapia conformazionale secondo la quale vengono somministrate dosi da 34 a 38.5 Gy in 10 frazioni e 5 giorni di trattamento; tale frazionamento della dose è stato calcolato mediante l'utilizzo del "modello lineare quadratico" che stabilisce le equivalenze di dose per frazionamenti differenti con prevedibile isoeffetto da un punto di vista biologico⁽¹⁸⁾.

Studi in corso di irradiazione parziale.

- Radioterapia intraoperatoria: ELIOT, Targit
- Radioterapia perioperatoria: brachiterapia, mammosite
- Radioterapia postoperatoria: Irradiazione parziale conformazionale 3D mediante fasci esterni:
- Studio randomizzato di fase III (RTOG 0413 e NSABP B39) che confronta un'irradiazione postoperatoria convenzionale con un'irradiazione parziale ipofrazionata ed accelerata condotta con varie metodiche (3D CRT, brachiterapia interstiziale, Mammosite[®]).
- Studio randomizzato di fase III (Rapid) che confronta una irradiazione postoperatoria convenzionale con un'irradiazione parziale ipofrazionata ed accelerata (3D-CRT), nelle pazienti sottoposte a chirurgia conservativa per carcinoma mammario a basso rischio
- Studio randomizzato di fase III (IRMA) che confronta una irradiazione postoperatoria convenzionale con un'irradiazione parziale ipofrazionata ed accelerata (3D-CRT), nelle pazienti sottoposte a chirurgia conservativa per carcinoma mammario a basso rischio

Bibliografia

1. Poortmans Ph. Evidence based radiation oncology: Breast Cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2007; 84:84-101
2. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1233-41.
3. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1227-32
4. Morrow M, Strom EA, Bassett LW et al. Standard for Breast Conservation Therapy in the Management of Invasive Breast Carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2002;52:277-300
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000, 355, 1757–1770.
6. Morrow M, White J, Moughan J, Owen J, Pajack T, Sylvester J, Wilson JF, Winchester D. Factors predicting the use of breast-conserving therapy in stage I and II breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2254-62.
7. Kuerer HM, Julian TB, Strom EA et al. Accelerated Partial Breast Irradiation After Conservative Surgery for Breast Cancer. *Ann Surg* 2004;239: 338–351
8. Holland R, Veling SHJ, Mravunac M, et al. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas: Implications for clinical trials of breast conserving surgery. *Cancer* 1985;56:979–990
9. Arthur DW, Vicini FA, Kuske RR et al. Accelerated partial breast irradiation: an updated report from the American Brachytherapy Society. *Brachytherapy* 2003; 2: 24–130
10. Faverly D, Holland R, Burgers L. An original stereomicroscopic analysis of the mammary glandular tree. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1992;421:115–119.
11. Faverly D, Burgers L, Bult P, et al. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Sem Diagn Pathol* 1994;11:193–198.
12. Imamura H, Haga S, Shimizu T, et al. Relationship between the morphological and biological characteristics of intraductal components accompanying invasive ductal breast carcinoma and patient age. *Breast Cancer Res Treat* 2000;62:177–184.
13. Ohtake T, Abe R, Kimijima I, et al. Intraductal extension of primary invasive breast carcinoma treated by breast-conservative surgery. *Cancer* 1995;76:32–45.
14. Kurtz J for the EUSOMA Working Party. Position Paper. EUSOMA Guidelines. The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. *Eur J Cancer* 2002 ; 38 :1961–1974
15. Fisher ER, Anderson S, Tan-Chiu E, et al. Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-06. *Cancer.* 2001;91(8 Suppl):1679–1687.
16. Veronesi U, Marubini E, Milani A, et al. Breast conserving surgery with or without postoperative radiotherapy. Long term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001, 12: 997-1003.
17. Ribeiro GG, Dunn G, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. Conservation of the breast using two different radiotherapy techniques: Interim report of a clinical trial. *Clinic Oncol (R Coll Radiol)* 1990; 2: 27-34.

18. Ribeiro GG, Magee B, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. The Christie Hospital breast conservation trial: An update at 8 years from inception. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1993; 5: 278-83.
19. Baglan KL, Sharpe MB., Jaffray D et al. Accelerated Partial Breast Irradiation using 3D Conformal Radiation Therapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 302-311.
20. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3357-65.
21. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, et al. A preliminary report of intraoperative radiotherapy (IORT) in limited-stage breast cancer that are conservatively treated. *Eur J Cancer* 2001;37:2178-2183.
22. Fentiman IS, Poole C, Tong D et al. Iridium implant treatment without external radiotherapy for operable breast cancer. A pilot study. *Eur J Cancer* 1991; 27: 447-450.
23. Fentiman IS, Poole C, Tong D, et al. Inadequacy of iridium implant as sole radiation treatment for operable breast cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A:608-611.
24. Magee B, Swindell R, Harris M et al. Prognostic factors for breast recurrence after conservative breast surgery and radiotherapy : Result from a randomized trial. *Radiother Oncol* 1996; 39:223-227.
25. Clinical practice guidelines for the management of early breast cancer: Second Edition (2000) NHMRC Australia
26. Noel G, Mazon JJ: Radiotherapy in breast –conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. *Cancer Radiotherapy*, 2001 Apr; 5(2): 193-94
27. Istituto Superiore di Sanità: Assicurazione di Qualità in Radioterapia: Proposta di linee guida in relazione agli aspetti clinici e tecnologici. Rapporto ISTISAN 96/39 1996.
28. CEVEAS: Linee Guida Clinico- Organizzative per la Diagnosi ed il Trattamento del carcinoma Mammario. I edizione Dicembre 2000
29. FONCAM: Linee Guida : I Tumori della mammella 2003
30. CEVEAS, Programma 2: implementazione raccomandazioni sulla gestione del tumore della mammella. 2003
31. Royal College of Radiologists Clinical Oncology Information Network: Guidelines on the non-surgical management of breast cancer. COIN Breast Cancer Working Group. Version 1.0 January 1999
32. Schnitt SJ, Abner A., et al.:The relationship between positive microscopic margins and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 74: 1746-1751, 1994
33. Vrielig C, Collette L et al : The influence of the boost in breast conserving therapy on cosmetic.Outcome in the EORTC “boost versus no boost” trial. EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. European Organization for Research and Treatment of Cancer *Int J Oncol Biol Phys*. 1999 Oct 1; 45(3): 677-85
34. ICRU REPORT 50: Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. International Commission on Radiation Units and Measurements 7910 Woodmont avenue Bethesda, Maryland 20814 U.S.A. 1993
35. Whelan T., Mackenzie et al.: Randomized trial of Breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymphnode-negative breast cancer. *J of National Cancer Institute*, Vol. 94, No. 15, 1143-1150, August 7, 2002
36. Overgaard J, Bartelink H: Late effect Consensus Conference RTOG/EORTC. *Radiother Oncol* 35: 1-82, 1995

37. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG et al.: The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008 Apr;9(4):331-41.
38. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN : Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010 Feb 11;362(6):513-20.
39. Sedlmayer F, Fastner G, Merz F, : IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: results of an ISORT pooled analysis.
40. Veronesi U, Orecchia R, Luini A,: Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Nov;124(1):141-51
41. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS,: Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet.* 2010 Jul 10;376(9735):91-102.
42. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA et al: Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO) *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Jul 15;74(4):987-1001.
42. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R: Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol.* 2010 Mar;94(3):264-73.
43. Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO) “ Standard di riferimento dell’irradiazione del Ca mammario”, 2010

**TERAPIA MEDICA
PRIMARIA E ADIUVANTE**

Claudio Zamagni

Antonio Frassoldati

TERAPIA MEDICA PRIMARIA E ADIUVANTE

Lo scopo primario della terapia adiuvante è quello di aumentare la sopravvivenza delle donne operate per tumore alla mammella, intervenendo sulle potenziali micrometastasi residue al trattamento locale, responsabili della recidiva della neoplasia e della morte della paziente.

Esistono infatti numerose evidenze che il processo di metastatizzazione rappresenti, nella maggior parte dei casi, un evento precoce e che il tumore mammario debba quindi essere sempre considerato in un'ottica sistemica.

Gli studi di metanalisi, insieme a numerosi studi randomizzati, hanno dimostrato ormai in modo chiaro che la terapia sistemica adiuvante riduce il rischio di recidiva e di morte per tumore^{1,2,3}.

Questi stessi studi indicano tuttavia che la riduzione relativa del rischio è indipendente dal rischio stesso, ma che il suo valore assoluto può essere molto diverso in rapporto all'entità del rischio iniziale.

La definizione dei fattori predittivi di probabilità di efficacia del trattamento e della categoria di rischio associata all'estensione loco-regionale della malattia, rappresentano i punti cruciali per la scelta della strategia terapeutica post-chirurgica. Per queste valutazioni è necessario disporre di numerosi parametri⁴.

La definizione del percorso terapeutico medico non può quindi prescindere dalla disponibilità dei parametri riportati di seguito:

- grado istologico
- stato dei recettori ormonali (estrogeni e progestinici)
- stato del recettore HER2
- indice proliferativo Ki67
- presenza di invasione vascolare o linfatica
- stato linfonodale
- dimensioni 'patologiche' del tumore

La diffusione dei programmi di screening ha portato ad un aumento delle neoplasie diagnosticate in fase precoce, in stadio pT1a e pT1b, spesso senza interessamento linfonodale. I dati relativi al trattamento adiuvante in questi pazienti sono molto scarsi, essendo di regola considerati a "buona prognosi". Tuttavia indagini retrospettive hanno dimostrato che anche in queste condizioni la presenza di una iperspressione di HER2 si associa ad una probabilità di recidiva significativamente maggiore, che deve essere tenuta in considerazione al momento della definizione del programma di terapia adiuvante.

La determinazione di p53, bcl2, EGFr, indice apoptotico, p170, MDR, topoisomerasi II α , ciclina-E, non apporta, al momento, informazioni significative alla definizione delle caratteristiche prognostiche, e non appare quindi necessaria nella pratica quotidiana.

L'utilità di specifici profili genici (Mammaprint, Oncotype DX)^{5,6} è attualmente oggetto di studi prospettici di fase III e il loro impiego non può quindi essere considerato routinario.

Per la definizione dei metodi di determinazione dei parametri prognostici e predittivi fondamentali sopraindicati, si rimanda alla sezione anatomo-patologica.

Nel caso del carcinoma duttale in situ, appare discussa la necessità di eseguire la determinazione dei recettori ormonali. Sebbene questa pratica non sia da considerarsi routinaria, può essere opportuna nel caso in cui il medico ritenga proponibile, per il sottotipo istologico e la storia clinica, sottoporre la donna a terapia con tamoxifene. I risultati dello studio americano NSABP B-24 hanno infatti

dimostrato⁷ che un beneficio in termini di riduzione del rischio di recidiva è presente solo per i tumori ormono-sensibili. I risultati di questo studio non sono tuttavia stati confermati da un successivo trial internazionale⁸, nel quale il tamoxifene, in pazienti con DCIS diagnosticato nell'ambito di screening, ha determinato la riduzione di recidiva di carcinomi in situ, ma non di forme invasive, mentre la radioterapia complementare riduceva l'incidenza anche di forme invasive sulla mammella irradiata.

Stadiazione TNM: definiti T ed N, la stadiazione essenziale per M prevede l'esecuzione di radiografia del torace ed ecografia addominale, mentre la scintigrafia ossea non andrebbe eseguita di routine per pazienti con T1-2 N0 e in assenza di sintomi.^{9,10,11}

TERAPIA SISTEMICA ADIUVANTE

Sebbene si ritenga opportuno fornire un inquadramento generale del trattamento adiuvante, è necessario ricordare che la fascia di popolazione aderente ai programmi di screening è quella compresa fra i 45 e i 74 anni. Si tratta pertanto di una popolazione prevalentemente post-menopausale

La terapia adiuvante si avvale sostanzialmente di tre diversi tipi di trattamento: la chemioterapia, la terapia endocrina e la terapia con anticorpo monoclonale antiHER-2.

Per tutte le pazienti, indipendentemente dalle caratteristiche biologiche e cliniche del tumore, è necessaria una valutazione oncologica ai fini della decisione terapeutica. La scelta definitiva deriva dall'analisi del beneficio relativo ed assoluto ipotizzabile con i diversi trattamenti.

Nelle **tab. 1 e 2** sono riportati i dati relativi alla riduzione proporzionale annua del rischio di recidiva e di morte suddivisi per fascia di età (EBCTCG, Oxford 2005)² ottenibili con i diversi trattamenti:

Tab. 1 - Effetto medio della polichemioterapia

| Età | RIDUZIONE ANNUALE RISCHIO DI RECIDIVA | RIDUZIONE ANNUALE RISCHIO DI MORTE |
|----------|--|---------------------------------------|
| < 40 aa | 40% | 29% |
| 40-49 aa | 36% | 30% |
| 50-59 aa | 23% | 15% |
| 60-69 aa | 13% | 9% |
| < 70 aa | 12% | 13% |

La positività dei recettori ormonali è associata con un effetto positivo del tamoxifene, con una riduzione del rischio di recidiva a 10 anni del 47% (verso nessun trattamento), mentre nessun vantaggio si osserva nella Pazienti con recettori negativi. La meta-analisi dell'Early Breast Cancer Collaborative Trial Group³ ha dimostrato che il vantaggio sale dal 30% per le pazienti con moderata percentuale di espressione dei RE (10-30%) al 48% per le pazienti con elevata positività (> 50%). Il rischio relativo è inoltre risultato sostanzialmente indipendente dallo stato dei recettori per progesterone, dall'età, dallo stato linfonodale e dall'uso di chemioterapia. L'entità del beneficio del tamoxifene verso nessun trattamento tende comunque a ridursi dopo i 10 anni, passando a 15 anni al 39% per recidiva ed al 30% per mortalità tumore correlata (**tab. 2**).

Tab. 2 - Effetto medio del tamoxifene per 5 anni (in pazienti con RE positivi)

| RE (fmol/mg) | RIDUZIONE ANNUALE RISCHIO DI RECIDIVA |
|---------------------|--|
| 10-19 | 33% |
| 20-29 | 30% |
| 30-49 | 23% |
| 50- 99 | 38% |
| 100-199 | 48% |
| >200 | 48% |

La definizione del programma di terapia si basa sulla valutazione dei diversi **fattori prognostici e predittivi**, recepiti dalle numerose Linee Guida nazionali ed internazionali e dalle Conferenze di Consenso.^{4,9,10,11,12}

I **fattori predittivi** fondamentali considerati nella pratica routinaria sono:

- lo stato dei recettori ormonali
- lo stato del recettore di HER-2

I principali **parametri prognostici** sono invece rappresentati da:

- lo stato linfonodale
- le dimensioni del tumore primitivo
- il grado istologico
- invasione vascolare o linfatica
- l'età della paziente
- l'indice proliferativo

Per la definizione del programma terapeutico è importante la valutazione del grado di ormonoresponsività, che secondo la Consensus Conference di St. Gallen⁴ può essere così schematizzata:

- tumori ormonoresponsivi: presenza di recettori ormonali (RE e/o RPg > 10%)
- tumori non ormonoresponsivi: assenza di recettori ormonali (RE e RPg 0%)
- tumori ad ormonoresponsività incerta: bassi livelli di recettori ormonali (RE e RPg 1-10%), assenza di RPg (indipendentemente dall'espressione di RE), iperespressione di HER-2, elevato numero di linfonodi ascellari metastatici, elevato indice proliferativo, presenza di invasione vascolare o linfatica

Inoltre, deve essere valutata la potenziale responsività al trattamento anti-HER2, definita come positività 3+ all'indagine immunoistochimica o presenza di amplificazione allo studio FISH (o SISH o CISH).

La scelta del trattamento deve tenere conto, per le pazienti con recettori ormonali positivi, oltre che dei fattori predittivi, anche del livello di rischio presente, così come riassunto nelle tabelle seguenti (**tab. 3 e 4**):

La scelta della più opportuna terapia adiuvante (e neoadiuvante), deriva sempre più dalla valutazione biomolecolare del carcinoma mammario¹³ definita dagli studi di espressione genica, in base ai quali i tumori della mammella vengono oggi suddivisi in 4 sottotipi principali (Luminal A, Luminal B, HER-2 iperespresso e Basal-like) definibili anche in modo surrogato, sebbene imperfetto, sulla base delle indagini immunoistochimiche (vedi tabella successiva); in questo contesto assume particolare rilevanza per discriminare i Luminal A dai Luminal B HER-2 negativi, l'indice proliferativo (Ki67); tuttavia il cut-off del 14%, scelto sulla base di dati della letteratura¹⁴, risente ancora della variabilità tra le diverse anatomie patologiche sia nella riproducibilità della metodica che nella scelta del cut-off, rispetto al quale l'accordo non è ancora unanime (**tab. 5**).

Tab. 5 - Sottotipi biomolecolari del carcinoma della mammella

| Sottotipo intrinseco | Corrispettivo clinico-patologico | Terapia adiuvante |
|-----------------------------|--|--|
| Luminal A | RE e/o RPg positivi e HER-2 negativi e Ki67 basso (<14%) | Ormonoterapia |
| Luminal B | RE e/o RPg positivi e HER-2 negativi e Ki67 elevato | Ormonoterapia ± chemioterapia |
| | RE e/o RPg positivi e HER-2 positivo qualunque Ki67 | Chemioterapia + trastuzumab + ormonoterapia |
| HER-2 iperespresso | HER-2 positivo e RE e RPg negativi | Chemioterapia + trastuzumab |
| Basal-like | “Triplo negativo” HER-2 negativo e RE e RPg negativi | Chemioterapia |

Un trattamento medico adiuvante deve essere quindi considerato nella maggior parte delle pazienti: la riduzione del rischio di recidiva e di morte, infatti, è presente sia nelle pazienti con linfonodi negativi che in quelle con linfonodi positivi, sebbene in queste ultime il beneficio assoluto sia maggiore.

La terapia medica adiuvante deve essere di norma iniziata entro 4-5 settimane dal completamento delle procedure chirurgiche.

CONSIDERAZIONI SPECIFICHE SUI TRATTAMENTI

Studi clinici controllati

Le indicazioni sopra riportate rappresentano uno standard condiviso e basato, per molti aspetti, su evidenze di livello IA; tuttavia esiste ampio spazio per la ricerca clinica, sia perché i risultati che si ottengono con l'applicazione degli attuali standard sono migliorabili, specialmente nelle forme a rischio più elevato, sia perché queste linee guida non possono ancora tenere in piena considerazione la complessità e la variabilità clinico-biologica del carcinoma mammario.

La partecipazione ad uno studio clinico controllato rappresenta spesso un'opportunità per poter accedere anticipatamente a terapie innovative che potranno rappresentare gli standard del futuro e va comunque offerta e incoraggiata.

Tamoxifene e Inibitori dell'aromatasi

Il **Tamoxifene** va impiegato alla dose standard di 20 mg. al giorno per 5 anni; nelle pazienti candidate a ricevere anche chemioterapia, la terapia ormonale va iniziata solo al termine della chemioterapia¹⁵.

Nelle donne in terapia con tamoxifene deve essere indagato con ecografia pelvica transvaginale ogni sanguinamento vaginale, in considerazione dell'aumentato rischio di patologia neoplastica endometriale.

Attualmente gli inibitori dell'aromatasi rappresentano uno standard terapeutico dell'ormonoterapia nelle donne in postmenopausa e non solo nei casi dove esistano controindicazioni assolute o relative all'impiego del tamoxifene (storia di episodi tromboembolici e/o malattie cerebrovascolari e/o patologia endometriale)¹⁶. Sulla base dei risultati di studi clinici internazionali prospettici e randomizzati che hanno coinvolto molte migliaia di pazienti, oggi gli inibitori dell'aromatasi possono venire utilizzati o da soli per 5 anni (anastrozolo 1 mg/die o letrozolo 2,5 mg/die)^{17,18} o in sequenza dopo 2-3 anni di terapia con tamoxifene e comunque per 5 anni complessivi (anastrozolo 1 mg/die o exemestane 25 mg/die)^{19,20,21} o dopo 5 anni di tamoxifene nelle pazienti ad alto rischio di ricaduta e per altri 2-5 anni (letrozolo 2,5 mg/die)²². È assodato che l'uso upfront di inibitori dell'aromatasi è superiore al tamoxifene per 5 anni in termini di riduzione delle recidive (studi ATAC e BIG1-98^{23,24}), seppure i dati di sopravvivenza siano al limite della significatività (analisi post-hoc che tengano conto del crossover selettivo sembrano indicare un vantaggio anche in questo senso²⁵). Il vantaggio relativo è indipendente dallo stato linfonodale, e non appare influenzato dallo stato dei recettori per il progesterone e per HER2, mentre sarebbe ricollegabile al livello di positività di Ki67. Rimane irrisolto invece il nodo della scelta fra upfront e sequenza, anche se i dati dello studio BIG1-98²⁵ supportano l'affermazione che l'uso upfront di letrozolo sia più efficace della sequenza tamoxifene-letrozolo (soprattutto nei primi 2 anni, e più evidente nei tumori con linfonodi positivi), ma sostanzialmente simile alla sequenza letrozolo-tamoxifene.

Nelle pazienti ultrasessantenni con recettori ormonali positivi, l'ormonoterapia con inibitori dell'aromatasi o tamoxifene va considerata, sebbene in assenza di solidi dati sperimentali (carenti per questa fascia di età), l'opzione prioritaria anche se i linfonodi ascellari sono positivi, riservando la chemioterapia (CMF, vedi sotto) alle pazienti con recettori negativi o positività di HER2 e in condizioni generali adeguate.

Ablazione ovarica ^{26,27,28,29,30}

Il ruolo dell'amenorrea nella riduzione del rischio di recidiva è stato a lungo dibattuto. La soppressione ovarica, secondo i dati della metanalisi di Oxford, appare in grado di ridurre, rispetto ai controlli, la probabilità assoluta di recidiva del 4,3% e la mortalità cancro-correlata del 3,2%. Quando le pazienti sono trattate con chemioterapia tuttavia, l'aggiunta di una soppressione ovarica non induce significativi miglioramenti dei risultati. Un possibile vantaggio risulta apparente solo nelle donne di età inferiore ai 40 anni, verosimilmente per la minore probabilità in questa fascia di età di una amenorrea indotta dalla chemioterapia. Infatti, il CMF induce amenorrea persistente nel 59% delle donne superiore a 35 anni, ma solo nell'8% delle donne di età inferiore a 35 anni. In altre casistiche, la probabilità di amenorrea con AC è doppia dopo i 40 anni rispetto alle donne di età inferiore. L'aggiunta di taxolo aumenta la probabilità di amenorrea dall'81 all'85% dopo i 40 anni, e dal 44 al 61% prima dei 40. L'importanza dell'amenorrea è stata anche confermata dai risultati dello studio NSABP-B30 (che prevedeva una chemioterapia con taxani concomitante o sequenziale), che ha riportato una riduzione in recidiva ed in mortalità rispettivamente del 30 e del 24% per le donne che presentavano amenorrea rispetto alle altre.³¹ Una meta-analisi³⁰ ha analizzato il ruolo della soppressione ovarica nelle oltre 11.000 donne inserite in studi clinici con impiego di

LHRH-analoghi. La probabilità di recidiva è risultata inferiore, ma non significativamente, nelle pazienti in cui è stata ottenuta una soppressione ovarica rispetto alle pazienti non trattate (HR 0,72, p=0,08). Nessun vantaggio è stato osservato con l'aggiunta di LHRH-agonista rispetto al solo tamoxifen (HR 0,85, p= 0,2), mentre l'aggiunta di LHRH-agonista a chemioterapia (con o senza tamoxifene) ha prodotto una significativa riduzione della probabilità di recidiva (HR 0,88, p=0,04), e di morte (HR 0,85, p=0,04). In questo gruppo il vantaggio appare fondamentalmente ristretto alle sole donne con età < 40 anni (HR 0,75 vs 0,96).

In conclusione, è possibile affermare che nei tumori ormonosensibili, il raggiungimento di una soppressione ovarica (permanente o temporanea) riduce il rischio di ripresa di malattia, in particolare nelle donne di età inferiore ai 40 anni.

Chemioterapia

La chemioterapia adiuvante va iniziata possibilmente entro 4-5 settimane dal completamento del trattamento chirurgico e deve essere somministrata per almeno 4-6 mesi.

La polichemioterapia contenente antracicline risulta superiore al solo CMF (evidenza I A).^{2,32,33}

Non esistono dati chiaramente a favore di uno schema contenente antracicline rispetto ad un altro. È tuttavia necessario che sia utilizzata una dose di adriamicina di almeno 75 mg/mq (o 60 mg/mq se in associazione ad altri farmaci) e di epirubicina di almeno 90 mg/mq (75 mg/mq se in combinazione). Non vi sono dimostrazioni che dosi superiori ai 75 mg/mq per adriamicina e 100-120 mg/mq per epirubicina determinino un beneficio.

Tra i diversi schemi di polichemioterapia, possono essere considerati equivalenti:

- adria o epirubicina (+/- ciclofosfamide) per 4 cicli seguita da CMF 1-8 per 4 cicli
- FEC 75-100 (5-fluorouracile 600 mg/m², epirubicina 75-100 mg/m² e ciclofosfamide 600 mg/m² ogni 21 giorni) per 6 cicli
- CEF "regime canadese" per 6 cicli

Lo schema CMF 1-8 per 6 cicli, lo schema CMF classico (come il precedente, ma con la ciclofosfamide somministrata alla dose di 100 mg/mq/die per via orale dal 1° al 14° giorno) e lo schema AC (adriamicina 60 mg/m² e ciclofosfamide 600 mg/m² ogni 21 gg, per 4 cicli) sono considerati inferiori ai precedenti e il loro eventuale impiego va riservato a casi particolari (CMF: pazienti oltre i 70 anni con recettori ormonali negativi, pazienti con controindicazioni all'uso di antracicline, pazienti che rifiutano in modo assoluto un'alopecia completa. AC: pazienti in condizioni generali che controindicano l'uso di schemi più tossici a tre farmaci e più prolungati nel tempo).

Nella scelta del regime di chemioterapia, va comunque ricordato che i vantaggi in termini assoluti di una chemioterapia a base di antracicline rispetto al CMF sono proporzionali al rischio di ricaduta, per cui se questo è basso il reale vantaggio può essere minimo.

L'impiego dei taxani in associazione o in sequenza con le antracicline è considerato la terapia di prima scelta, sulla base di numerosi studi randomizzati (con paclitaxel^{34,35,36} o con docetaxel^{37,38,39}). Alcuni di questi studi hanno dimostrato un vantaggio a favore dei regimi contenenti taxani in termini di sopravvivenza libera da malattia^{34,35,36,37,38} e alcuni altri hanno dimostrato anche un vantaggio in termini di sopravvivenza globale^{34,37,38}.

Sono approvati in Italia con questa indicazione il regime TAC (taxotere, adriamicina e ciclofosfamide) e il regime AC x 4 seguito da paclitaxel x 4. Uno studio, i cui dati aggiornati sono stati presentati all'ASCO 2007 che confrontava AC x 4 seguito da paclitaxel o da docetaxel (entrambi somministrati con schedula settimanale o ogni tre settimane) non ha dimostrato vantaggi in termini di sopravvivenza per uno dei due taxani, ma con una migliore tollerabilità a favore del paclitaxel⁴⁰ e con un vantaggio in termini di sopravvivenza a favore del taxolo settimanale rispetto alla schedula che prevede la somministrazione ogni 3 settimane. La modalità migliore di utilizzare

il paclitaxel è quindi quella settimanale (secondo la schedula di 80 mg/m²/settimana per 12 settimane consecutive, secondo i risultati dello studio GEICAM9906⁴¹).

L'impiego di regimi di chemioterapia ad elevata densità di dose⁴² è una possibile opzione terapeutica, sebbene i dati derivino da un singolo studio.

Terapia con trastuzumab

Gli studi clinici randomizzati presentati per la prima volta all'ASCO 2005^{43,44} hanno dimostrato l'efficacia dell'anticorpo monoclonale anti-Her-2 trastuzumab, impiegato dopo o assieme alla chemioterapia adiuvante. Il vantaggio in termini di riduzione del rischio di recidiva è evidente in tutti i sottogruppi di pazienti ed è indipendente quindi dallo stato recettoriale, dallo stato linfonodale e da altri fattori prognostici, ed è stato confermato anche da due studi clinici presentati successivamente^{45,46}. Sebbene la durata ottimale della terapia adiuvante con trastuzumab non sia ancora ben definita^{43,45}, il trattamento per un anno è attualmente approvato in Italia dopo chemioterapia secondo i criteri di elegibilità e la schedula prevista dal protocollo HERA (somministrazione ogni 3 settimane) o, preferibilmente, in concomitanza con i taxani (ma non con le antracicline), alla luce dei risultati dello studio N9831, l'unico dei grandi studi randomizzati che hanno stabilito il ruolo di trastuzumab nella terapia adiuvante ad aver confrontato anche la somministrazione sequenziale con la concomitante, dimostrando un vantaggio a favore di quest'ultima, almeno in termini di DFS.⁴⁷ In considerazione della potenziale cardiotossicità del farmaco e dello scarso follow-up degli studi citati, è necessario il monitoraggio della funzionalità cardiaca.

Le Pazienti con tumori piccoli (inferiori al centimetro) erano escluse dagli studi di terapia adiuvante con trastuzumab e i dati a supporto dell'impiego dell'anticorpo monoclonale anche nella terapia adiuvante di queste Pazienti, deriva essenzialmente da due analisi retrospettive^{48,49}, che hanno dimostrato come i tumori HER-2 positivi anche inferiori al centimetro abbiano una prognosi peggiore rispetto ai tumori piccoli HER-2 negativi. Su questa base si ritiene indicata la terapia con chemioterapia e trastuzumab a partire dai 5 mm. (sebbene questo limite possa considerarsi arbitrario).

Terapia sistemica primaria

Gli stessi regimi di chemioterapia utilizzati in fase adiuvante, posso essere utilizzati nella chemioterapia primaria (o neoadiuvante) in pazienti operabili che desiderano una chirurgia conservativa^{50,51}, ma che dovrebbero essere sottoposte a mastectomia per le dimensioni della neoplasia (vedi protocollo di terapia chirurgica) (evidenza IA). Più in generale l'approccio neoadiuvante è proponibile alle pazienti per le quali troverebbe comunque indicazione una chemioterapia adiuvante.

Infatti, gli studi randomizzati che hanno confrontato (in pazienti con neoplasie operabili T1-3) la stessa chemioterapia impiegata in fase adiuvante o come trattamento preoperatorio, non hanno dimostrato alcuna differenza in termini di sopravvivenza libera da malattia e globale tra i due approcci, mentre la terapia primaria consente di aumentare significativamente il numero di interventi conservativi.

L'impiego di trastuzumab in associazione alla chemioterapia neoadiuvante in pazienti HER-2 positive consente di ottenere la più alta percentuale di remissioni patologiche complete descritte in letteratura⁵².

FOLLOW-UP

Il follow-up è l'insieme degli accertamenti clinici e strumentali programmati successivamente al trattamento della neoplasia primitiva per il monitoraggio dell'evoluzione della malattia e della tossicità tardiva dei trattamenti⁵³.

Gli accertamenti fondamentali sono rappresentati dall'esame clinico periodico e dalla mammografia annuale.

Le altre indagini strumentali e di laboratorio, indispensabili in presenza di sintomi, possono essere impiegate in rapporto ai criteri clinico-biologici di rischio di ogni paziente. In ogni caso va evitato l'uso indiscriminato di accertamenti strumentali e di laboratorio in pazienti asintomatiche.

RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI (tab. 6)

- Tutte le donne con carcinoma mammario devono essere indirizzate a valutazione oncologica, per la definizione della terapia adiuvante e l'attivazione dei percorsi di follow-up
- Tutte le donne con tumore mammario invasivo devono disporre dei parametri biologici necessari alla corretta determinazione della strategia medica adiuvante, come grado istologico, determinazione dei recettori ormonali e dello stato di HER-2, indice proliferativo (Ki67) e valutazione dell'invasione vascolare e linfatica
- Il trattamento medico adiuvante deve essere iniziato di norma entro 4-5 settimane dal completamento della terapia chirurgica
- Nelle donne con recettori ormonali positivi, tranne quelle a rischio minimo di recidiva, deve sempre essere prescritta (in assenza di controindicazioni) una terapia ormonale
- Nelle donne ad alto rischio di recidiva deve essere offerto un trattamento chemioterapico, che, in presenza di recettori ormonali positivi, dovrà essere seguito da endocrinoterapia
- Una polichemioterapia deve essere offerta a tutte le donne con recettori estrogenici e progestinici negativi, se in condizioni cliniche adeguate, per almeno 4-6 mesi
- La terapia con trastuzumab deve essere offerta a tutte le Pazienti con tumore HER-2 positivo (in associazione o in sequenza alla chemioterapia), in assenza di controindicazioni specifiche
- Nelle donne candidate a mastectomia per le sole dimensioni del tumore deve essere offerta una terapia medica pre-operatoria, nel tentativo di rendere possibile un intervento chirurgico conservativo.

Tab. 6 - Indicatori di Qualità del percorso di terapia medica primaria e adiuvante

| Indicatore | Valore | |
|---|------------------|-------------------|
| | accettato | desiderato |
| Numero di donne con tumore invasivo indirizzate a visita oncologica | >90% | >98% |
| Numero di donne con tumore invasivo con completa caratterizzazione patologica e biologica | >95% | 100% |
| Numero di donne con tumore invasivo che inizia il trattamento medico adiuvante entro 4-5 settimane dal completamento della terapia chirurgica | >80% | >90% |
| Numero di donne con tumore mammario con recettori ormonali positivi, non a rischio minimo di recidiva, in cui viene prescritto un trattamento ormonale per 5 anni | >80% | >90% |
| Numero di donne non ormono-responsive a cui viene offerto un trattamento chemioterapico | >80% | >90% |
| Numero di donne trattate con chemio e ormonoterapia in cui il trattamento ormonale inizia dopo il termine della chemioterapia | >90% | >95% |
| Durata della polichemioterapia programmata compresa fra 4 e 6 mesi nelle donne in cui è indicata | >80% | >90% |
| Percentuale di impiego di schemi contenenti antracicline ± taxani sul totale di donne con linfonodi positivi eligibili sottoposte a chemioterapia adiuvante | >70% | >80% |
| Percentuale di impiego di trastuzumab e chemioterapia sul totale di donne con tumore HER-2 positivo | >80% | >90% |
| Numero di donne con tumori unicentrici candidate a mastectomia e potenzialmente trattabili in modo conservativo a fronte di riduzione delle dimensioni della neoplasia, in cui viene eseguita una terapia medica pre-chirurgica | >70% | >80% |

Bibliografia

1. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 351: 1451-1467, 1998
2. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 365: 1687-1717, 2005
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 378: 771-84, 2011
4. Goldhirsch A, Wood CW, Coates AS, et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast cancer 2011. *Ann Oncol* 22: 1736-1747, 2011
5. Van de Vijver MJ, Yudong DH, Van't Veer L et al. A gene expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 347, 25: 1999-2009, 2002
6. Cronin M, Sangli C, Liu ML et al. Analytical validation of the Oncotype DX genomic diagnostic test for recurrence prognosis and therapeutic response prediction in node negative estrogen receptor positive breast cancer *Clin Chem* 53 (6): 1084-1091, 2007
7. Fisher B, Dignam J, Wolmark N et al. Tamoxifen in the treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 353 (9169): 1993-2000, 1999
8. Houghton J, George WD, Cuzick J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 362 (9378): 95-102, 2003
9. NCCN Practice Guidelines in Oncology www.nccn.org v.2.2011
10. SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of breast cancer in women. www.sign.ac.uk December 2005
11. AIOM Linee Guida dell'Oncologia Italiana Neoplasie della Mammella www.aiom.it Ottobre 2009
12. Adjuvant therapy for breast cancer. NIH Consensus Statement 17 (4): 1-35, 2000 Nov 1-3
13. Prat A, Perou CM Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol*, 5: 5-23, 2011
14. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with Luminal B breast cancer *J Natl Cancer Inst* 101: 736-750, 2009
15. Albain K, Barlow W, Ravdin PM et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase-3, open label, randomised controlled trial. *Lancet* 374: 2055-2063, 2009
16. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al: Metaanalysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 28:509-518, 2010
17. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer: *Lancet* 365 (9453): 60-62, 2005
18. Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 25 (5): 486-92, 2007

19. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol* 23: 5138-47, 2005
20. Jakesz R, Jonat W, Gnant M et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen : combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 366 (9484): 455-62, 2005
21. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. Exemestane improves disease-free survival in postmenopausal patients with early breast cancer after two or three years of tamoxifen: a double blind randomized trial. *N Engl J Med* 350: 1081-1092, 2004
22. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA17. *J Natl Cancer Inst* 97: 1262-71, 2005
23. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, et al: Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 9:45-53, 2008
24. The BIG 1-98 Collaborative Group, Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, et al: Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 361:766-776, 2009
25. Colleoni M, Anita Giobbie-Hurder A, Regan MM, et al: Analyses Adjusting for Selective Crossover Show Improved Overall Survival With Adjuvant Letrozole Compared With Tamoxifen in the BIG 1-98 Study. *JCO* 29:1117-1124, 2011
26. Scottish Cancer Trials Breast Group and ICRF Breast Unit, London. Adjuvant ovarian ablation versus CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma: the Scottish trial. *Lancet* 341: 1293-1298, 1993
27. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D et al. Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen-receptor positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomised trial. *J Clin Oncol* 18: 2718-2727, 2000
28. Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, et al.: Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5: Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer--Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol* 20 (24): 4621-7, 2002
29. Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, et al.: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study: Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol* 20 (24): 4628-35, 2002
30. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group: Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet*; 369: 1711-23, 2007
31. Ganz P, Land SR, Geyer Ce et al: Menstrual history and quality of life outcomes in women with node-positive breast cancer treated with adjuvant therapy on the NSABP B30 trial. *JCO* 20: 1110-16, 2011
32. French Adjuvant Study Group: Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year

- follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 19 (3): 602-11, 2001
33. Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, et al.: Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 16 (8): 2651-8, 1998
 34. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al.: Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 21 (6): 976-83, 2003
 35. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky BC et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 23 (16): 3686-96, 2005
 36. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response ad preoperative therapy. *Clin Cancer Res* 11 (24): 8715-21, 2005
 37. Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 352: 2303-2313, 2005
 38. Rochè H, Fumoleau P, Spielmann P, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS01 trial. *J Clin Oncol* 24 (36): 5664-71, 2006
 39. Goldstein LJ, O'Neill A, Sparano J, et al. E2197: phase III AT (doxorubicin/docetaxel) vs AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive and high risk node negative breast cancer. *J Clin Oncol* 23, 16S (abstr.512), 2005
 40. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer *N Engl J Med*. 2008 Apr 17;358(16):1663-71
 41. Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruia A et al: Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. *JNCI*, 100: 805-814, 2008.
 42. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al.: Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of Intergroup trial C9741/Cancer and Leukemia Group B trial 9741. *J Clin Oncol* 21(7): pp 1-9, 2003
 43. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive breast cancer. *N Engl J Med*, 353: 1659-72, 2005
 44. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353: 1673-84, 2005
 45. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbina with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 354: 809-20, 2006
 46. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer *n Eng J Med*; 365: 1273-83, 2011
 47. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Sequential Versus Concurrent Trastuzumab in Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 31. [Epub ahead of print]

48. Curigliano G, Viale G, Bagmardi V, et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer J Clin Oncol 27: 5693-99, 2009
49. Gonzalez-Angulo AN, Litton JK, Groglio KR, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have Human Epidermal Growth Factor Receptor2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller J Clin Oncol 27: 5700-5706, 2009
50. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. J Clin Oncol 24: 1940-49, 2006
51. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA, et al. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer : a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 97: 188-194, 2005
52. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. J Clin Oncol 23, 2676-3685, 2005
53. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 Update of the Breast Cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. J Clin Oncol 24 (31):5091-7, 2006

*Pubblicazioni a cura della Regione Emilia-Romagna nel settore
della prevenzione nei luoghi di vita e di lavoro*

Collana "CONTRIBUTI" Fondata da Alessandro Martignani

I volumi disponibili sono contrassegnati con (*)

1. *I nuovi insediamenti produttivi. Prevenzione e controllo nella progettazione e ristrutturazione degli ambienti di lavoro*, Parma, 1982.
2. *La prevenzione dei danni da rumore. Indicazioni metodologiche ed organizzative*, Reggio Emilia, 1983.
3. *Il sistema informativo regionale per la prevenzione dei danni da lavoro. Orientamenti per la formazione e l'aggiornamento degli operatori*, Ravenna, 1983.
4. *La prevenzione nel settore delle calzature*, Lugo, 1983.
5. *Le lavorazioni ceramiche di decoro a mano e terzo fuoco. Indagine conoscitiva nelle province di Modena e Reggio Emilia*, Vignola, 1983.
6. *La prevenzione nel settore delle calzature. II*, Lugo, 1984.
7. *Indagini sanitarie per la prevenzione nei luoghi di lavoro. Una proposta operativa*, Bologna, 1984.
8. *Tossicologia industriale. Indicazioni metodologiche ed organizzative per i Servizi di prevenzione*, Montecchio Emilia, 1984.
9. *Presidi multizonali di prevenzione. Orientamenti per l'organizzazione dei Settori impiantistico e fisico-ambientale*, Modena, 1985.
10. *I rischi professionali in agricoltura. Contributi per l'attuazione di un "piano mirato" di prevenzione*, San Giorgio di Piano, 1985.
11. *I rischi da lavoro in gravidanza*, Scandiano, 1985.
12. *Esposizione professionale a Stirene. Esperienze di prevenzione e ricerche in Emilia-Romagna*, Correggio, 1985.
13. *Radiazioni non ionizzanti. Rischi da radiofrequenze e microonde*, Rimini, 1985.
14. *Comparto ospedaliero: Prevenzione dei rischi elettrici e da anestetici nelle sale operatorie*, Ferrara, 1985.
15. *Rischi da radiazioni ionizzanti. L'esposizione del paziente in radiodiagnostica*, Piacenza, 1986.
16. *Prevenzione degli infortuni in ceramica*, Scandiano, 1986.
17. *La soglia uditiva di soggetti non esposti a rumore professionale*, Imola, 1987.
18. *Il lavoro, la sua organizzazione, la sua qualità oggi*, Lugo (RA), 1987.
19. *Le attività sanitarie nei Servizi di medicina preventiva ed igiene del lavoro*, Ferrara, 1987.
20. *Il monitoraggio biologico nei Presidi multizonali di prevenzione*, Bologna, 1988.
21. *Introduzione all'analisi organizzativa dei Servizi di prevenzione*, Bologna, 1989.
22. *Educazione sanitaria: esperienze - metodologia - organizzazione in Emilia-Romagna*, Modena, 1989.
23. *Produzione, lavoro, ambiente. Seminario nazionale SNOP, Parma giugno 1989*, Langhirano, 1990.

24. *Promozione della qualità dei dati nel monitoraggio biologico*, Bologna, 1990.
25. *Impieghi medici delle radiazioni non ionizzanti*, Modena, 1990.
26. *I Servizi di Igiene pubblica. Corso di formazione per i nuovi operatori*, Forlì, 1991.
27. *Il comparto delle resine poliestere rinforzate con fibre di vetro. Manuale di prevenzione*, Correggio, 1992.
28. *Infortuni in edilizia. Immagini di danno e di prevenzione*, Bologna, 1992.
29. *Dalle soluzioni verso le soluzioni*, Modena, 1992.
30. *Monitoraggio aerobiologico in Emilia-Romagna*, Ferrara, 1993.
31. *Salute e sicurezza nella scuola*, San Lazzaro di Savena (BO), 1993.
32. *L'educazione alla salute nelle USL. Problemi e prospettive*, San Lazzaro di Savena (BO), 1993.
33. *Il dipartimento di prevenzione*, San Lazzaro di Savena (BO), 1993.
34. *Valori di riferimento per il calcolo della soglia uditiva attesa di maschi e femmine per anno di età*, Carpi (MO), 1993.
35. *Metodi di valutazione del rischio chimico. Il piano dipartimentale galvaniche a Bologna*, Bologna, 1993.
36. *Salute e ambiente*, San Lazzaro di Savena (BO), 1993.
37. *Dalle soluzioni verso le soluzioni 2*, Bologna, 1994.
38. *Obiettivo qualità in sanità pubblica. Una esperienza regionale*, Fidenza, 1994.
39. *La prevenzione AIDS in ambito scolastico nella regione Emilia-Romagna*, Rimini, 1994.
40. *Il Dipartimento di Prevenzione. Ipotesi e proposte operative*, Ravenna, 1994.
41. *La formazione degli alimentaristi. Progettazione interventi educativi*, Parma, 1995.
42. *I tumori in Emilia-Romagna*, Modena, 1997.
43. *I tumori in Emilia-Romagna - 2*, Ferrara, 2002
44. *Piano regionale della prevenzione dell'Emilia-Romagna – Intesa Stato-Regioni e Province Autonome - 23 marzo 2005*, Bologna 2006
45. *PASSI – Progressi delle aziende Sanitarie per la Salute in Italia – Emilia-Romagna, Indagine 2005*, Bologna 2006 (*)
46. *I tumori in Emilia-Romagna - 3*, Ferrara 2006
47. *Valutazione dell'efficacia della formazione alla sicurezza nei lavoratori della Variante Autostradale di Valico (VAV)*. Bologna 2006 (*)
48. *I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna. Report al 2005*, Ravenna 2006 (*)
49. *Sorveglianza nutrizionale – Determinanti e indicatori di rischio obesità nella popolazione infantile*, Bologna 2006 (*)
50. *Verso una strategia di lotta integrata alla Zanzara Tigre – Atti del convegno*, Bologna 2007 (*)
51. *Il radon ambientale in Emilia-Romagna – Piacenza 2007*
52. *PASSI – Progressi delle aziende Sanitarie per la Salute in Italia – Emilia-Romagna, Indagine 2006*, Bologna 2007 (*)
53. *I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna. Report al 2006*, Ravenna

2008 (*)

54. *PASSI – Progressi delle aziende Sanitarie per la Salute in Italia – Emilia-Romagna, Indagine 2007*, Bologna 2008 (*)
55. *I tumori in Emilia-Romagna - 2004*, (disponibile solo on-line) Bologna 2009 (*)
56. *Linee strategiche per la ristorazione scolastica in Emilia-Romagna* - Bologna, 2009
57. *PASSI – Progressi delle aziende Sanitarie per la Salute in Italia – Emilia-Romagna, I risultati del sistema di sorveglianza 2008*, Bologna 2009 (*)
58. *Sorveglianza nutrizionale – Determinanti e indicatori di rischio obesità nella popolazione adolescenziale* , Bologna 2009 (*)
59. *Passi d'Argento - La qualità della vita percepita dalle persone con 65 anni e più - Indagine 2009*, Bologna 2009 (*)
60. *I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna. Report al 2007*, Bologna 2010 (*)
61. *Incidenti stradali in Emilia-Romagna - Anni 1995 - 2007* Bologna 2010 (*)
62. *Linee guida per migliorare il comfort estivo delle strutture socio-sanitarie e socio-residenziali in Emilia-Romagna* Bologna 2010
63. *Il Profilo di Salute per il Piano della Prevenzione della Regione Emilia-Romagna* Bologna 2010 (*)
64. *Il Piano della Prevenzione della Regione Emilia-Romagna*, Bologna 2010 (*)
65. *PASSI – Progressi delle aziende Sanitarie per la Salute in Italia – Emilia-Romagna, I risultati del sistema di sorveglianza nel triennio 2007 - 2009*, Bologna 2011 (*)
66. *I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna. Report al 2008*, Bologna 2011 (*)
67. *I tumori in Emilia-Romagna - 2007*, (disponibile solo on-line) Bologna 2011 (*)
68. *I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna. Report al 2009*, Bologna 2012 (*)