

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Policlinico S.Orsola-Malpighi

in collaborazione con
Regione Emilia-Romagna
Assessorato politiche per la salute



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA



Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

**La qualità nel trattamento
chirurgico del carcinoma della
mammella nei programmi di
screening mammografico della
Regione Emilia-Romagna**

Seminario di studio

Bologna, 27 gennaio 2006

Sala Auditorium - Regione Emilia-Romagna
Viale A. Moro, 18 - Bologna

Il problema dei margini: il parere del chirurgo

S. Folli

A.U.S.L. Forlì
Dipartimento Toracico
U.O. Senologia
Direttore dott. S. Folli

Il problema dei margini: il parere del chirurgo

The New England Journal of Medicine

Copyright © 2002 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 347

OCTOBER 17, 2002

NUMBER 16

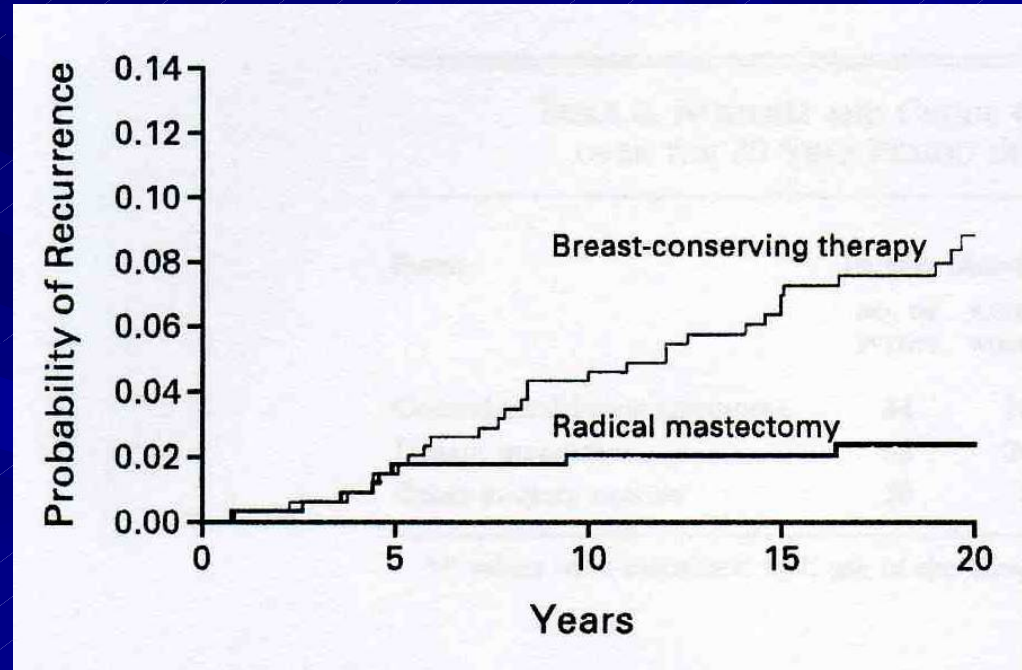


**TWENTY-YEAR FOLLOW-UP OF A RANDOMIZED STUDY COMPARING
BREAST-CONSERVING SURGERY WITH RADICAL MASTECTOMY
FOR EARLY BREAST CANCER**

UMBERTO VERONESI, M.D., NATALE CASCINELLI, M.D., LUIGI MARIANI, M.D., MARCO GRECO, M.D.,
ROBERTO SACCOZZI, M.D., ALBERTO LUINI, M.D., MARISEL AGUILAR, M.D., AND ETTORE MARUBINI, PH.D.

Il problema dei margini: il parere del chirurgo

Il Trattamento Conservativo garantisce la stessa sopravvivenza della mastectomia ma a lungo termine si rileva una maggiore incidenza di recidive locali nella mammella trattata



Veronesi B J Surg 1999

Fisher Cancer 1997

Incidenza della recidiva locale nella terapia conservativa

Autore	Nr. pazienti	% recidiva
Fisher 1986	NSABP.B06	10
Veronesi 1999	2544	8
Fredriksson 2003	7502	6.6
Leong 2004	452	7.5

Fattori di rischio per la recidiva locale

1. Età < 40 anni
2. Stato dei margini
3. Presenza E. C. I.
(estesa componente intraduttale)
4. Multicentricità

Fattori di rischio per la recidiva locale

ETA'

Nelle pazienti con età < 40 anni il rischio di recidiva locale è 5 volte più alto rispetto alle pazienti con età > 60 anni.

Fattori di rischio per la recidiva locale

STATO DEI MARGINI

Veronesi	<i>J Natl Cancer Inst.</i> 1995
Cage	<i>Cancer</i> 1996
Fisher	<i>Cancer</i> 1997
Park	<i>J Clin Oncol</i> 2000
Gennaro	<i>The Breast</i> 2001
Singletery	<i>Am J Surg</i> 2002
Newman	<i>J Clin Oncol</i> 2005

Tabella 5 - Indicatori di formazione teorica

	Obiettivo
Esecuzione congelatore lesioni diametro ≤ 1 cm (EU)*	$\leq 5\%$
Orientamento pezzo	$\geq 95\%$
D.A. inappropriate	
CDIS (EU)*	$\leq 5\%$
benigni	0%
Rx pezzo operatorio in 2 proiezioni per le lesioni non palpabili	$\geq 95\%$
Margini indenni all'intervento definitivo (EU)*	$\geq 95\%$
RT dopo chirurgia conservativa (EU)*	$\geq 95\%$
Mastectomie nei benigni	0%

*EU = presente nel set minimo di indicatori europei - rif. 7

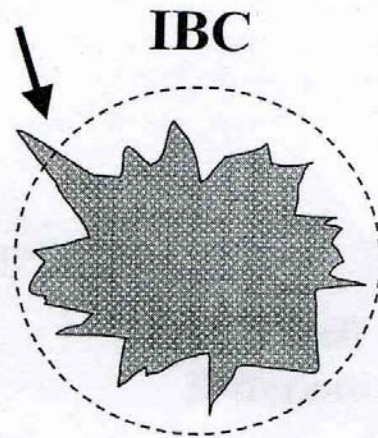
Il problema dei margini: il parere del chirurgo

A che distanza dal limite
macroscopico del tumore deve
cadere la sezione dei margini?

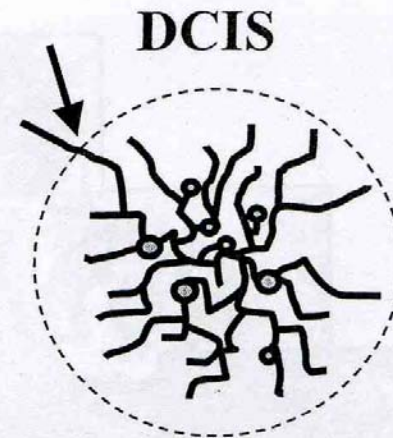
Il problema dei margini: il parere del chirurgo
Malattia residua dopo simulazione di trattamento
conservativo con 2 cm di margine dal tumore
infiltrante

Autore	Nr. mastectomie	% malattia residua
Holland 1985	130	42
Haagensen 1986	657	27
Vaidya 1996	30	47

Il problema dei margini : il parere del chirurgo



Substantial mass
Often palpable
Easy to measure
Directed sampling
Accurate margins



Vague mass
Often not palpable
Difficult to measure
Random sampling
Inaccurate margins
 \uparrow tumor size \Rightarrow \downarrow accuracy

Il problema dei margini: il parere del chirurgo

Nei tumori in situ:

- radiografia del pezzo operatorio
- margine radiologico ?

 Excerpta Medica

The American Journal of Surgery 186 (2003) 371-377
Scientific paper

The American Journal of Surgery[®]

Intraoperative margin assessment reduces reexcision rates in patients with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery

Anees Chagpar, M.D., M.Sc.^a, Tina Yen, M.D.^a, Aysegul Sahin, M.D.^b, Kelly K. Hunt, M.D.^a, Gary J. Whitman, M.D.^c, Frederick C. Ames, M.D.^a, Merrick I. Ross, M.D.^a, Funda Meric-Bernstam, M.D.^a, Gildy V. Babiera, M.D.^a, S. Eva Singletary, M.D.^a, Henry M. Kuerer, M.D., Ph.D.^{a,*}

^aDepartment of Surgical Oncology, Unit 444, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Blvd., Houston, TX 77030, USA
^bDepartment of Pathology, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA
^cDepartment of Radiology, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

Manuscript received June 3, 2003; revised manuscript June 21, 2003

Presented at the Fourth Annual Meeting of the American Society of Breast Surgeons, Atlanta, Georgia, April 30-May 4, 2003

Abstract

Background: Reported rates of reexcision for margin control after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ (DCIS) range from 48% to 59%. The optimal technique for intraoperative margin assessment in patients with DCIS has yet to be defined. We sought to determine whether intraoperative multidisciplinary evaluation using gross tissue assessment and sectioned-specimen radiography reduces the need for reoperation for margin control in DCIS.

Methods: A prospectively compiled database was used to identify patients who had DCIS diagnosed by core needle biopsy and were treated with breast-conserving surgery at our institution between July 1999 and July 2002. All patients had intraoperative gross margin assessment and specimen radiography of both the whole and sliced specimen for calcifications.

Results: Four hundred two patients with DCIS were evaluated at our institution during the study period. Of these, 160 had excisional biopsy for diagnosis prior to referral, 92 had mastectomy as their initial procedure, 40 were seen for a second opinion only, and 1 patient refused surgery. The remaining 109 patients formed the study population. The median age was 55 years (range 34 to 81). The median pathologic size of DCIS was 1.2 cm (range 0.2 to 8.0 cm). Fifty-nine patients had positive (less than 1 mm) or close (less than 5 mm) margins on intraoperative assessment. Final pathology agreed with intraoperative assessment of a positive or close margin in 43 of the 59 patients ($P = 0.0005$). Seventy-five percent of those thought to have a positive or close margin at the time of surgery ($n = 44$) underwent intraoperative reexcision. Of the total 109 patients, 31 (34%) had an intraoperative reexcision that resulted in a change in margin status from positive on intraoperative evaluation to negative on final pathologic evaluation ($P < 0.00001$). A second procedure for margin control was necessary in only 24 patients (22%). The decision to excise additional tissue at the first surgery on the basis of intraoperative assessment resulted in significantly fewer second procedures for margin control ($P = 0.029$).

Conclusions: In patients with DCIS, intraoperative margin assessment by gross pathological examination and sliced specimen radiography significantly affects intraoperative decision making, and excision of further tissue on the basis of intraoperative assessment results in a substantial decrease in second procedures for margin control. © 2003 Excerpta Medica, Inc. All rights reserved.

Keywords: Ductal carcinoma in situ; Breast conservation; Margins; Intraoperative assessment

With improvements in mammographic techniques and interpretation and increased patient awareness of breast cancer screening, the past 2 decades have witnessed a profound increase in the incidence of ductal carcinoma in situ (DCIS) [1]. In the year 2003 alone, more than 47 000 cases of DCIS are expected to be diagnosed in the United States [1]. Along with the increase in the frequency of the diagnosis of DCIS has come a paradigm shift towards the increasing use of breast-conserving surgery to treat this noninvasive disease [2]. Compared with mastectomy, breast-conserving

* Corresponding author. Tel.: +1-713-745-5043; fax: +1-713-792-4689.
E-mail address: hkuerer@mdanderson.org

Il problema dei margini: il parere del chirurgo

A che distanza dal limite macroscopico del tumore deve cadere la sezione dei margini?

**IL TRATTAMENTO CONSERVATIVO DEVE
MIRARE ALLA RIMOZIONE
MACROSCOPICA COMPLETA DEL
TUMORE OTTENENDO MARGINI LIBERI.**

Il problema dei margini: il parere del chirurgo

C'è relazione tra tipo istologico e margini positivi?

Il problema dei margini: il parere del chirurgo

Incidenza margini positivi in relazione all'istotipo

Autore	Lobulare infiltrante	Duttale infiltrante
Moore 2000	51% (24/47)	15%(22/150)
Yeatman 1995	17,5%(7/40)	6,9%(28/405)
Silvertein 1994	59%(96/161)	43%(489/1138)
Casistica P. 2004	37,5%(15/40)	8,9%(19/212)

Il problema dei margini: il parere del chirurgo

C'è relazione tra tipo istologico e margini positivi?

IL CARCINOMA LOBULARE INFILTRANTE E' ASSOCIATO AD ELEVATO RISCHIO DI MARGINI POSITIVI PERTANTO E' NECESSARIO INFORMARNE LE PAZIENTI CHE SI SOTTOPONGONO A TRATTAMENTO CONSERVATIVO.

Il problema dei margini: il parere del chirurgo

Quanto deve essere esteso
il margine istologicamente libero
per garantire il controllo locale
della malattia?

Il problema dei margini: il parere del chirurgo

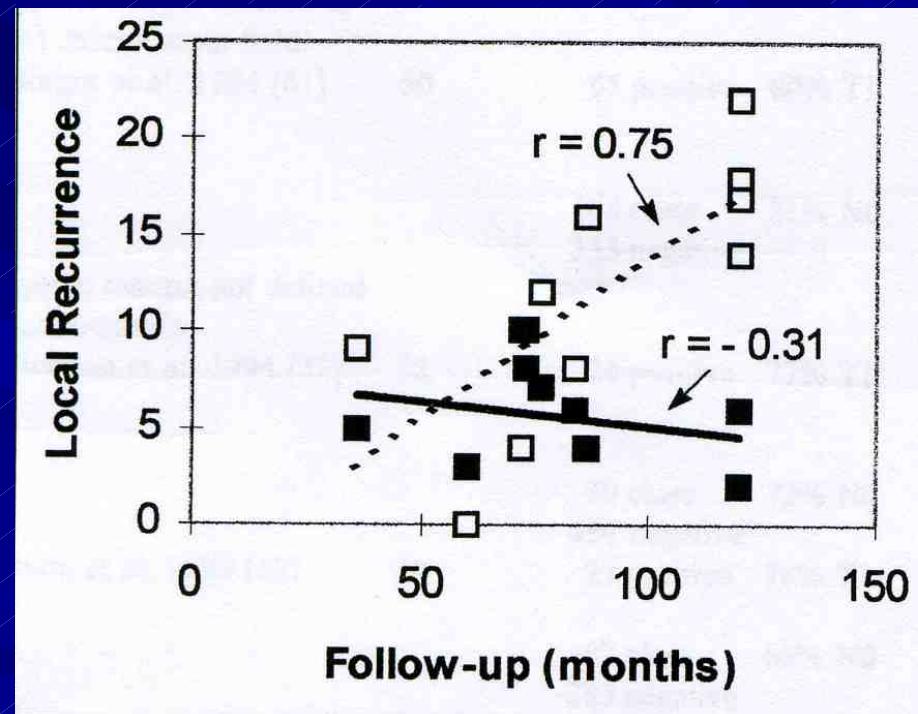
Table 1

Local recurrence as a function of surgical margin in patients with invasive breast carcinoma treated with breast conservation therapy

Margin assessment	Author [reference]	No. of patients	Follow-up (months)	Local recurrence (%)	
				Negative margin	Positive margin
Negative >1 mm	Assersohn et al, 1999 [41]	184	57	0	3
	Recht et al, 1996 [40]	134	58	3	22
	Schnitt et al, 1994 [42]	181	60	0	21
	Gage et al, 1996 [43]	343	109	3	16†
	Park et al, 2000 [44]	533	127	7	19‡
Negative >2 mm	Hallahan et al, 1989 [45]	219	36	5	9
	Solin et al, 1991 [46]	697	60	3	0
	Markiewicz et al, 1998 [47]	210	72	10	4
	Petersen et al, 1999 [48]	1021	73	8	10
	Freedman et al, 1999 [49]	480	76	7	12
	Wazer et al, 1999 [50]	509	86	4	16
	Touboul et al, 1999 [51]	528	84	6	8
	Smitt et al, 1995 [52]	303	120	2	22
	Dewar et al, 1995 [53]	663	120	6	14
	Obedien et al, 1999 [54]	984	120	2	18
Negative >3 mm	Kini et al, 1998 [55]	400	120	6	17
	Pittinger et al, 1994 [56]	183	54	3	25
Negative >5 mm	Horiguchi et al, 1999 [57]	161	47	1	11
	Schmidt-Ulrich et al, 1989 [19]	108	60	0	0

Il problema dei margini: il parere del chirurgo

- Nelle pazienti con margini positivi l'incidenza della recidiva aumenta con il tempo.
- Nelle pazienti con margini negativi rimane stabile nel tempo.



Il problema dei margini: il parere del chirurgo

Local recurrence as a function of surgical margin in patients with ductal carcinoma in situ treated with breast conservation therapy

Margin assessment	Author [reference]	No. of patients	Follow-up (months)	Local recurrence (%)	
				Negative margin	Positive margin
Positive versus negative*	Fisher et al, 1995 [66]	299	60	4	10†
Negative >1 mm	Holland et al, 1998 [67]	129	35	2	36
	Cheng et al, 1997 [68]	232	45	4	5
	Silverstein et al, 1999 [65]	173	92	15‡	29§
Negative >2 mm	Fowble et al, 1997 [69]	110	64	1	5§
	Vicini et al, 2001 [64]	148	86	6	13
	Weng et al, 2000 [70]	88	100	4	31
	Solin et al, 2001 [71]	418	113	9	24
Negative ≥10 mm	Silverstein et al, 1999 [65]	113	92	3	29§

Positive margins are defined as tumor cells appearing directly at the cut edge of the excised specimen.

* Negative margins not defined quantitatively.

† Positive or unknown margins.

‡ Negative margins 1 to <10 mm wide.

§ Close or positive.

Il problema dei margini: il parere del chirurgo
Malattia residua in pazienti con trattamento
conservativo e margini liberi

Autore	N° pazienti	malattia residua
Smitt 1995	2/8	25%
Beron 1996	5/38	13%
Saarela 1997	4/26	15%
Beck 1998	23/105	22%

Il problema dei margini: il parere del chirurgo

Quanto deve essere esteso il margine istologicamente libero per garantire il controllo locale della malattia?

I MARGINI NEGATIVI NON GARANTISCONO LA COMPLETA RIMOZIONE DELLA MALATTIA. TUTTAVIA IL RISCHIO DI MALATTIA RESIDUA E' BASSO ANCHE SE NON ANNULLATO.

Il problema dei margini: il parere del chirurgo

C'è relazione fra l'estensione dell'infiltrazione istologica del margine e la persistenza di malattia locale?

Il problema dei margini: il parere del chirurgo
Pazienti con margini positivi ma senza
malattia residua dopo re-intervento

Autore	N° pazienti	No malattia residua
Haga 1995	7/23	30%
Beron 1996	29/41	71%
Wazer 1997	71/160	44%
Saarela 1997	5/8	62%
Beck 1998	16/39	41%

Il problema dei margini: il parere del chirurgo

Autore	Margine focalmente positivo - recidiva	Margine estesamente infiltrato - recidiva
Cage	9%	28%
Park	14%	27%

Il problema dei margini: il parere del chirurgo

Il fattore predittivo di malattia
residua più importante è il
numero dei margini infiltrati

Papa MZ J Surg Oncol 1999

Il problema dei margini: il parere del chirurgo

C'è relazione fra estensione dell'infiltrazione istologica del margine e persistenza di malattia locale?

I MARGINI POSITIVI NON SONO NECESSARIAMENTE ASSOCIATI A MALATTIA RESIDUA, TUTTAVIA IL RISCHIO E' ELEVATO SE L'INFILTRAZIONE E' ESTESA ED INTERESSA PIU' DI UN MARGINE.

Il problema dei margini: il parere del chirurgo

C'è relazione fra la recidiva locale e lo stato dei margini?

Il problema dei margini: il parere del chirurgo

Local recurrence as a function of surgical margin in patients with invasive breast carcinoma treated with breast conservation therapy

Margin assessment	Author [reference]	No. of patients	Follow-up (months)	Local recurrence (%)	
				Negative margin	Positive margin
Positive versus negative*	Cooke et al, 1995 [28]	44	50	3	13
	Pierce et al, 1997 [29]	396	60	3	10
	Heimann et al, 1996 [30]	869	60	2	11
	Burke et al, 1995 [31]	306	60	2	15
	Slotman et al, 1994 [32]	514	68	3	10
	LeBorgne et al, 1995 [33]	817	75	9	6
	Veronesi et al, 1995 [34]	289	79	9	17
	Van Dongen et al, 1992 [35]	431	96	9	20
	Fourquet et al, 1989 [36]	518	103	8	29
	Clarke et al, 1985 [37]	436	120	4	10
	DiBiase et al, 1998 [38]	453	120	13	31
Mansfield et al, 1995 [39]	704	120	8	16	

Il problema dei margini: il parere del chirurgo

C'è relazione fra la recidiva locale e lo stato dei margini?

IL RISCHIO DI RECIDIVA LOCALE E' CORRELATO ALL'ESTENSIONE DELL'INFILTRAZIONE DEI MARGINI, PERTANTO E' BASSO SE E' FOCALE E CONFINATA AD UN SOLO MARGINE.

RUOLO DELLE TERAPIE ADIUVANTI

Il problema dei margini: il parere del chirurgo

Come ridurre il rischio di margini positivi

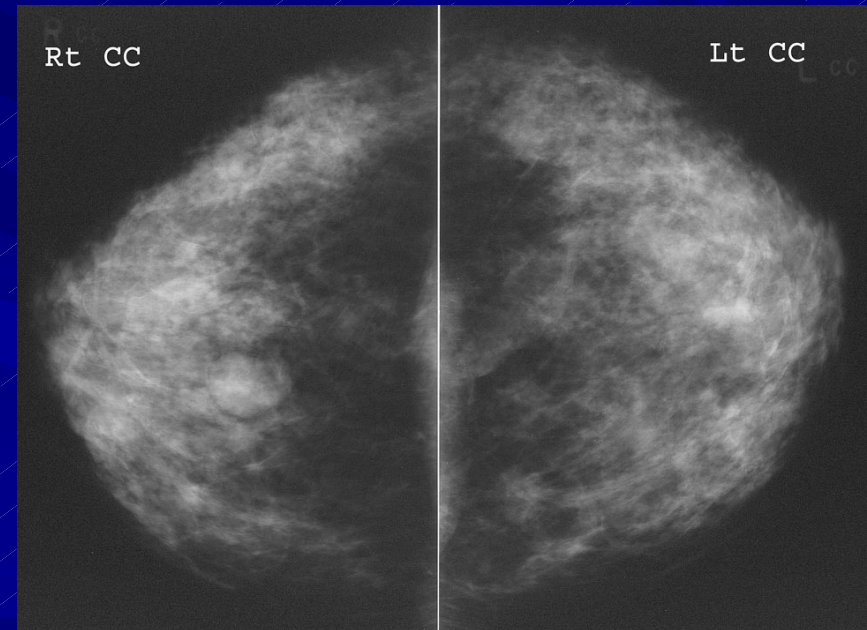
- Esatta stadiazione preoperatoria del T
- Precisa localizzazione preoperatoria
- Intervento adeguato
- Controllo intraoperatorio
- Corretta gestione del pezzo operatorio



Il problema dei margini: il parere del chirurgo

Come ridurre il rischio di margini positivi

- **Esatta stadiazione preoperatoria del T**
 - *ricerca multifocalità*
 - *RMN*



Il problema dei margini: il parere del chirurgo

Come ridurre il rischio di margini positivi

■ Precisa localizzazione preoperatoria

- R.O.L.L.



Il problema dei margini: il parere del chirurgo

Come ridurre il rischio di margini positivi

- **Intervento adeguato**
 - *resezione ecoguidata*
 - *tecniche chirurgiche oncoplastiche*

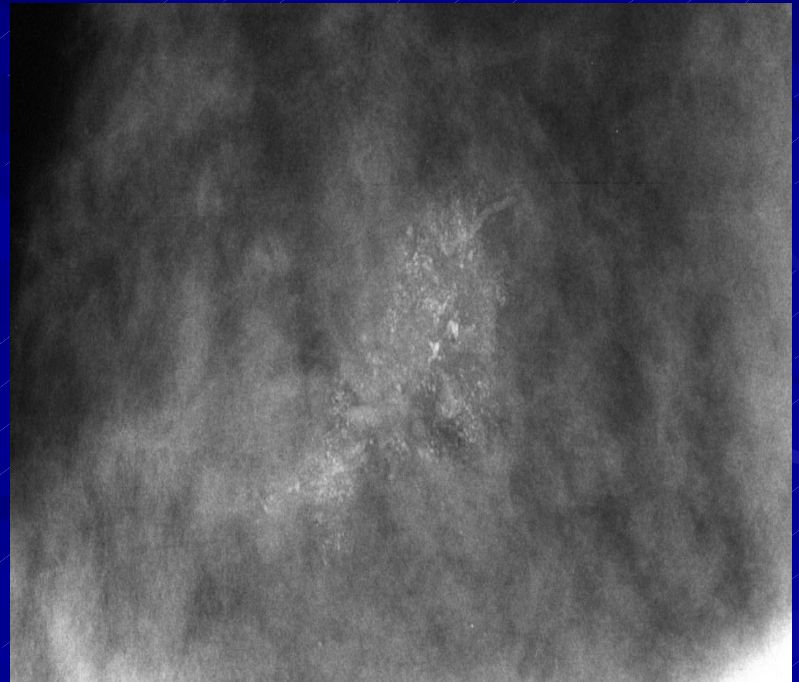


Il problema dei margini: il parere del chirurgo

Come ridurre il rischio di margini positivi

■ Controllo intraoperatorio

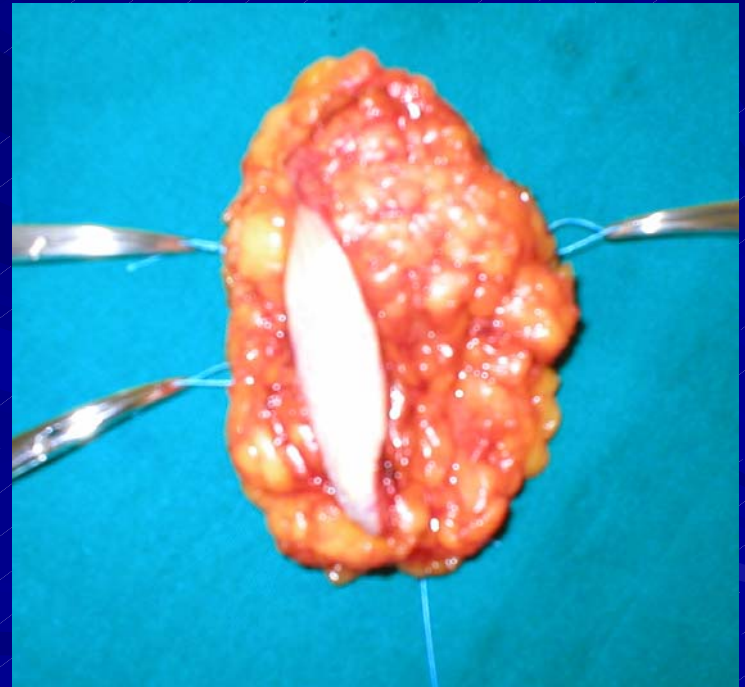
- *radiografia pezzo operatorio*
- *esame istologico estemporaneo sui margini*
- *“touch prep” analysis*



Il problema dei margini: il parere del chirurgo

Come ridurre il rischio di margini positivi

- **Corretta gestione del pezzo operatorio**
 - *Orientamento del pezzo operatorio*
 - *Marcatura con inchiostro di china*



Il problema dei margini: il parere del chirurgo

INDICAZIONI AL RE-INTERVENTO

- **Giovane età**
- **Fattori prognostici sfavorevoli**
- **Margine estesamente infiltrato**
- **Più di un margine infiltrato**

Il problema dei margini: il parere del chirurgo

INDICAZIONI ALLA RADIOTERAPIA +/- TRATTAMENTO ADIUVANTE

- **Età avanzata**
- **Fattori prognostici favorevoli**
- **Un solo margine focalmente
invaso**

U.O. Senologia A.U.S.L. Forlì
2003 – 2004

Quadrantectomie 360

Margini positivi 43 (11.6%)

U.O. Senologia A.U.S.L. Forlì

2003 - 2004

Tumore Primitivo

<i>Tipo istologico</i>	<i>Nr. pazienti</i>	<i>%</i>
Duttale infiltrante	212	58
Duttale in situ	67	18.6
Lobulare infiltrante	40	11.2
Lobulare in situ	5	1.3
Miscellanea	36	10.1

U.O. Senologia A.U.S.L. Forlì
2003 -2004

Rapporto Istotipo / Margine +

Tipo istologico	Nr. pazienti	incidenza
Duttale infiltrante	19/212	8.9%
Duttale in situ	6/67	8.9%
Lobulare infiltrante	15/40	37.5%

U.O. Senologia A.U.S.L. Forlì
2003 – 2004

Trattamento pazienti con margini +

Re-intervento

27 (62,8%)

Allargamento

1 (+2)

Mastectomia

26

U.O. Senologia A.U.S.L. Forlì
2003 – 2004

Malattia residua dopo Re-intervento

Negativo	9 (30%)
Duttale infiltrante	4
DCIS	6
Lobulare infiltrante	6
LCIS	1
ADH	1

U.O. Senologia A.U.S.L. Forlì
2003 - 2004

Trattamento pazienti con margini +

Non operate 16 (37.2%)

LCIS 12

DCIS 4 (3 G₁ 1 G₂)

Il problema dei margini: il parere del chirurgo

CONCLUSIONI 1

- Nel **trattamento conservativo** va prospettata la possibilità di un re-intervento precoce per margini positivi e il rischio di recidiva locale tardiva.
- L'obiettivo del chirurgo è comunque l'ottenimento di margini chirurgici indenni da neoplasia.
- Per migliorare la qualità dei trattamenti scelti è indispensabile il monitoraggio dei risultati e l'approccio multidisciplinare.

Il problema dei margini: il parere del chirurgo

CONCLUSIONI 2



Grazie per l'attenzione