

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA



Nuovo Ospedale S. Agostino Estense
Unità Operativa di Chirurgia Generale
Direttore: Dott. Gianluigi Melotti

IL TRATTAMENTO CHIRURGICO del CARCINOMA DUTTALE E LOBULARE IN SITU

Maria Grazia Lazzaretti

Bologna 27 Gennaio 2006

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

PROBLEMATICHE

LCIS

- che cosa è?
- che cosa farne?

DCIS

- malattia eterogenea e in evoluzione
- mastectomia vs BCS
- SNB
- Radioterapia
- terapia sistemica

DCIS-mic

- definizioni variabili
- incidenza incerta
- sopravvivenza sovrapponibile al DCIS
- carcinoma invasivo (T1a con ECI)
- SNB (2-5% di positività)
- Radioterapia





LIN

“The current consensus is that LN constitutes a risk factor and a non obligate precursor for subsequent development of invasive carcinoma in either breast, of either ductal or lobular type, but only in a minority of women after long-term follow-up. The current recommended management for LN is, therefore, life-long follow-up with or without tamoxifen treatment. Reexcision should be considered in cases of massive acinar distention, and when pleiomorphic, signet-ring or necrotic variants are identified at or close to the margin.”



DCIS

“A neoplastic intraductal lesion characterized by increased epithelial proliferation, subtle to marked cellular atypia and an inherent but not necessarily obligate tendency for progression to invasive breast cancer.”

SUCCESSIVO CARCINOMA INVASIVO

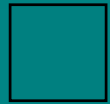
Surveillance Epidemiology and End Results Data

anni	BCS (3141)		MASTECTOMIA (1281)	
	CONTROLAT. %	IPSILAT. %	CONTROLAT. %	IPSILAT. %
0	0	0	0	0
5	0.7	0.7	0.9	0.1
10	3.7	3.8	2.5	0.2
15	8.6	8.9	9.5	0.4
20	12.2	14.2	12.0	0.6
25	26.2	30.5	35.8	0.9

23.1% ILC vs 6.5% nella popolazione generale

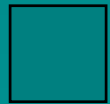
LCIS

PROFILASSI



CHIRURGIA

**MASTECTOMIA TOTALE BILATERALE
NON PROCEDURA TERAPEUTICA**



OSSERVAZIONE



FARMACOPREVENZIONE



Nuovo Ospedale S. Agostino Estense
Unità Operativa di Chirurgia Generale
Direttore: Dott. Gianluigi Melotti

LCIS

? TRATTAMENTO?

CHIRURGHI ONCOLOGI 1988

osservazione 54%

mastectomia 33%

CHIRURGHI ONCOLOGI 1996

mastectomia 10%

Gump F.E. 1998

NO MASTECTOMIA TOTALE

+/- MIRROR BIOPSY

NO RADIOTERAPIA



Nuovo Ospedale S. Agostino Estense
Unità Operativa di Chirurgia Generale
Direttore: Dott. Gianluigi Melotti

LCIS

RISCHIO DI RECIDIVA IN BCS + RT PER CARCINOMA INVASIVO

Istituto	stadio	Controlli	LCIS	FU in mesi	RL%		p
					+LCIS	-LCIS	
Fox Chase	I-II	1209	65	76	5	3	0.003
					a 5 aa		
					29	6	
					a 10 aa		
Yale	0-II	1045	51	127	23	16	NS
Harvard	I-II	1062	137	161	13	12	NS
Michigan	0-II	121 (matched)	64	45	1.7	1.6	NS

Modificata da Ben-David M.A., Cancer 2005



Nuovo Ospedale S. Agostino Estense
Unità Operativa di Chirurgia Generale
Direttore: Dott. Gianluigi Melotti

LCIS

RISCHIO DI RECIDIVA IN BCS + RT PER CARCINOMA INVASIVO

LCIS NEL PEZZO AUMENTA LE RL?

LCIS NEL PEZZO CONTROINDICAZIONE
AL TRATTAMENTO CONSERVATIVO?

NO per la maggioranza degli specialisti

Abner A.L. et Al 2000

Ben-David M.A. et Al 2005

NB! Margine - se ca dutt. Inv
margine + se ca lob. Inv.

SI' per un'unica esperienza istituzionale

Sasson A.R. et Al 2001



DCIS

“NO SINGLE CORRECT TREATMENT”

Silverstein M. 2002

TRATTAMENTI DIVERSI = DIVERSI TASSI RL

MA...

NESSUNA DIFFERENZA IN SOPRAVVIVENZA

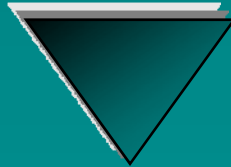


Nuovo Ospedale S. Agostino Estense
Unità Operativa di Chirurgia Generale
Direttore: Dott. Gianluigi Melotti

DCIS

MALATTIA LOCALE

la sua completa escissione può curare la paziente



PARADIGMA HALSTEDIANO

**?IMPORTANZA DEI MARGINI COME FATTORE
PREDITTIVO PRINCIPALE DI RECIDIVA LOCALE?**



Nuovo Ospedale S. Agostino Estense
Unità Operativa di Chirurgia Generale
Direttore: Dott. Gianluigi Melotti

DCIS

I CONSENSUS CONFERENCE

Philadelphia, April 25-28th 1997



MASTECTOMIA

MA...

“...only a minority of patients develop invasive cancer after excision of DCIS...”

“Differences in treatment recommendations abound...”

- CONSENSUS on:**
- pathologic classification
 - prognostic features
 - methods to determine size
 - margin assessment
 - surgical specimen processing



Nuovo Ospedale S. Agostino Estense
Unità Operativa di Chirurgia Generale
Direttore: Dott. Gianluigi Melotti

DCIS

II CONSENSUS CONFERENCE

Philadelphia, April 22-25th 1999

- **EPIDEMIOLOGIA**
- **IMAGING**
- **BIOPSIA**
- **TRATTAMENTO**
- **TRATTAMENTO ASCELLA**
- **TERAPIA ADIUVANTE**
- **TRATTAMENTO RECIDIVE DOPO BCS**
- **MARKERS BIOLOGICI**
- **FOLLOW-UP**
- **END-POINTS**



Nuovo Ospedale S. Agostino Estense
Unità Operativa di Chirurgia Generale
Direttore: Dott. Gianluigi Melotti

DCIS

A CHANGING DISEASE

	<u>prima della Mx</u>	<u>dopo la Mx</u>
FREQUENZA	insolita	comune
PRESENTAZIONE	palpabile	non palpabile
CLASSIFICAZIONE	architetturale	biologica
TRATTAMENTO	mastectomia	BCS/SSM
RICOSTRUZIONE	nessuna/differita	immediata
CONFUSIONE	nessuna	grande

Modificata da Silverstein M., 1997



Nuovo Ospedale S. Agostino Estense
Unità Operativa di Chirurgia Generale
Direttore: Dott. Gianluigi Melotti

DCIS

BIOPSIA



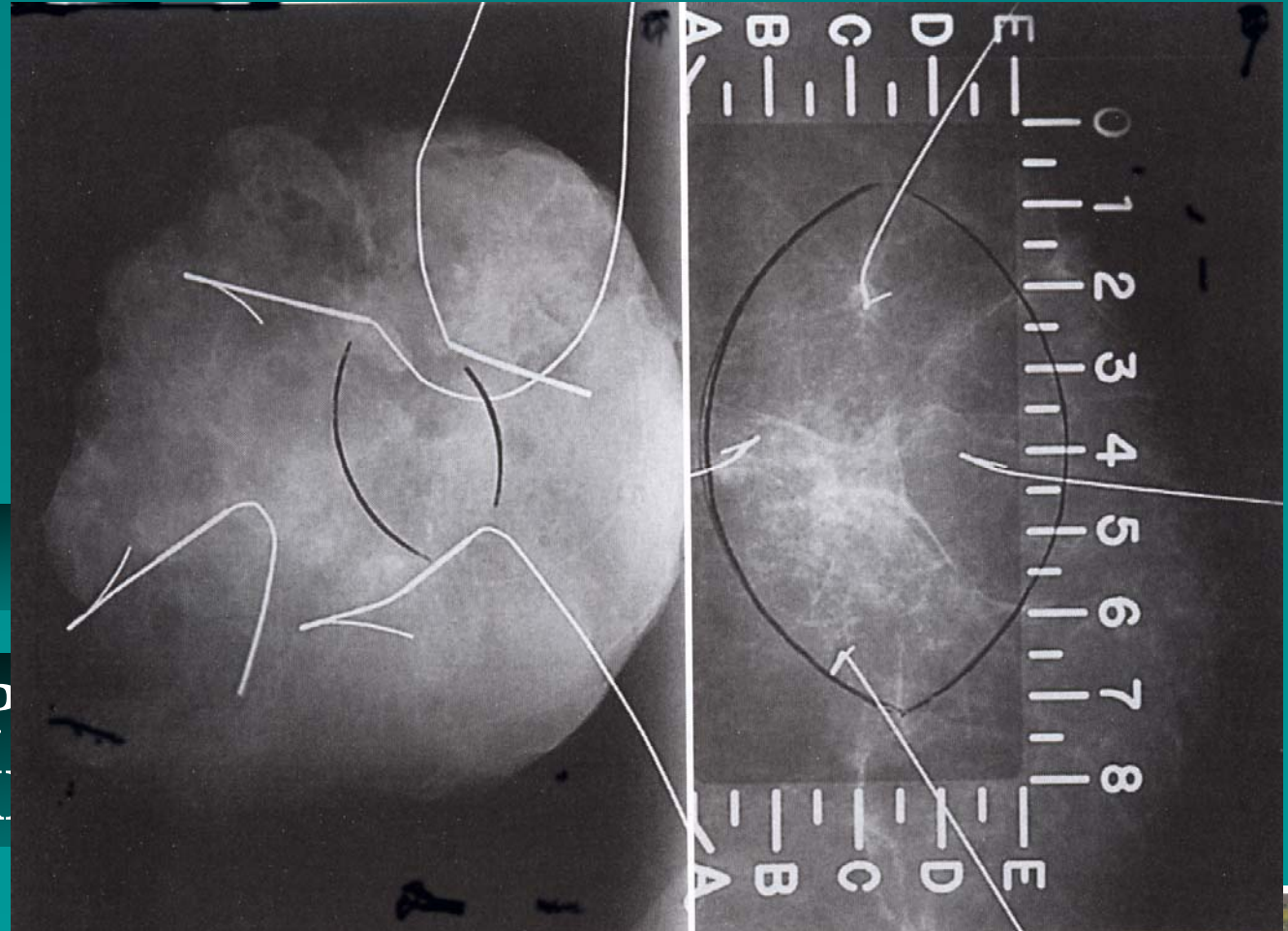
CB



VAB



MULTIPLE
(BRACKETS)



Nuovo Ospedale S. Agostino Estense
Unità Operativa di Chirurgia Generale
Direttore: Dott. Gianluigi Melotti

DCIS

MASTECTOMIA

Revisione	N° serie riportate	N° pazienti	RL	Mortalità
Swan '89	12	723	5%	1.3%
Fowble '97	14	1061	1%	1.7%
Barth '95	15	1342	1.1%	1.3%
Silverstein '02	1	319	0.006%	0

“MASTECTOMY CLEARLY WORKS FOR DCIS”



DCIS

MASTECTOMIA

INDICAZIONI:

- lesioni estese, di grosse dimensioni
- forme multicentriche
- pazienti che non vogliono affrontare il benchè minimo rischio di recidiva infiltrante
- pazienti che non richiedono un BCS
- pazienti non adatte a BCS
- pazienti che non vogliono o non possono affrontare un follow-up a lungo termine

CIRCA IL 25% DEL TOTALE

**GLANDULAR REPLACEMENT THERAPY
SSM + RICOSTRUZIONE**



Nuovo Ospedale S. Agostino Estense
Unità Operativa di Chirurgia Generale
Direttore: Dott. Gianluigi Melotti

RICOSTRUZIONE

PRESERVAZIONE CUTANEA

- mantiene la forma
- mantiene il solco
- oncologicamente sicura

ASPORTAZIONE CAC

IMMEDIATA

- mantiene i vantaggi della preservazione della cute
- vantaggi psicologici

IMPIANTI

PROS semplice
non deficit zona don.
CONS meno fisiologica
frequenti revisioni

TS AUTOLOGO

PROS ris. estetico ottimale
durevole nel tempo
CONS intervento gravoso
deficit zona donatrice
complicanze gravi



DCIS

BCS

**DIVERSA DALLA CHIRURGIA CONSERVATIVA
PER CARCINOMA INVASIVO**

? WLE (ampiezza dei margini)

? SNB

? RADIOTERAPIA

? TERAPIE SISTEMICHE



RECIDIVE DOPO WLE ESCLUSIVA

Autore	N° pazienti	FU aa	N° recidive	
			Totali	Invasive
Arnesson '89	38	5	5	2
Carpenter '89	28	3.2	5	1
Gallagher '89	13	8.3	5	3
Price '90	35	9	21	12
Baird '90	30	3.3	4	1
Fisher '91	21	7.1	9	5
Cataliotti '92	46	7.8	5	5
Fisher '93	391	3.6	64	32
Eusebi '94	80	17.5	16	11
Lagios '95	79	10	13	6
Schwartz '02	256	6.3	71	26
Silverstein '02	346	5.6	61	25
Totale	1363	6.0	280 (21%)	129 (46%)

Modificata da Silverstein M., 2004

DCIS

RECIDIVE DOPO WLE + RT

Autore	N° pazienti	FU aa	N° recidive	
			Totali	Invasive
Zafrani '86	55	4.6	3	1
Kurtz '89	43	5.1	3	3
Baird '90	8	3.3	2	1
Haffty '90	60	3.6	4	1
McCormick '90	54	3.0	10	3
Siotter '90	42	7.7	4	4
Fisher '91	27	7.1	2	1
Fourquet '92	70	8.7	7	5
Fisher '93	399	3.6	28	8
Kuske '93	70	4.0	3	3
White '93	53	5.7	3	1
Archer '94	21	11.1	3	3
Rau '94	58	5.1	5	1
Hiramatsu '95	76	6.2	7	4
Sneige '95	49	7.2	5	3
Solin '96	227	10.3	45	24
Silverstein '02	237	8.8	48	22
Totale	1587	6.3	182(11%)	87(48%)

Modificata da Silverstein M., 2004



DCIS

BCS +/- RT



NSABP B-17

FOLLOW-UP A 5 aa (1993): 790 PTS.

- WLE 20.9%
- WLE + Rt 10.4%

**CRITICHE:
"NO SUBSET ANALYSIS"**



FOLLOW-UP A 12 aa (2001): 573 PTS.

- WLE 32%
- WLE + Rt 16%



EORTC 10853
oltre 1000 pts

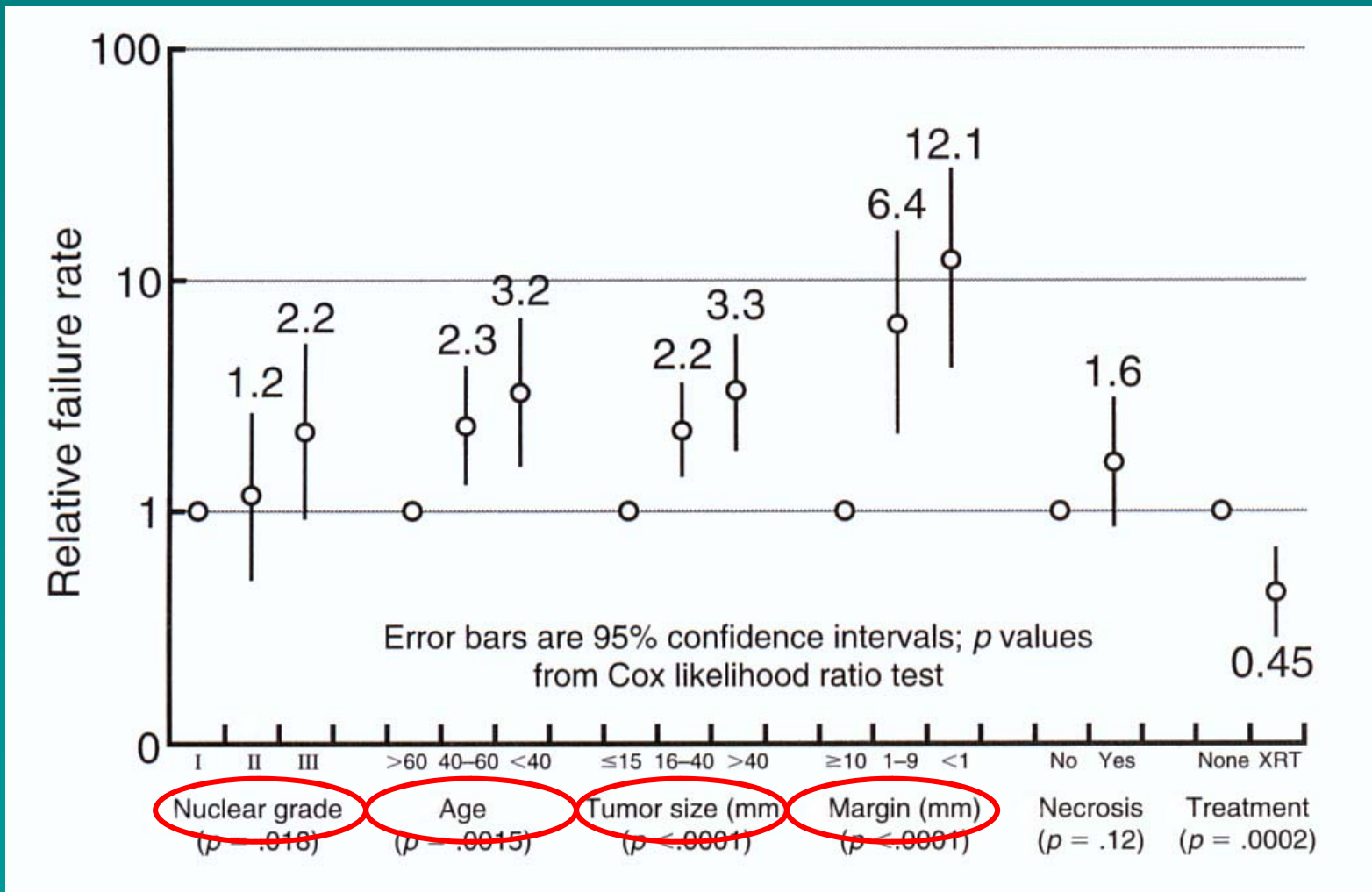


- WLE 20%
- WLE + Rt 11%



DCIS

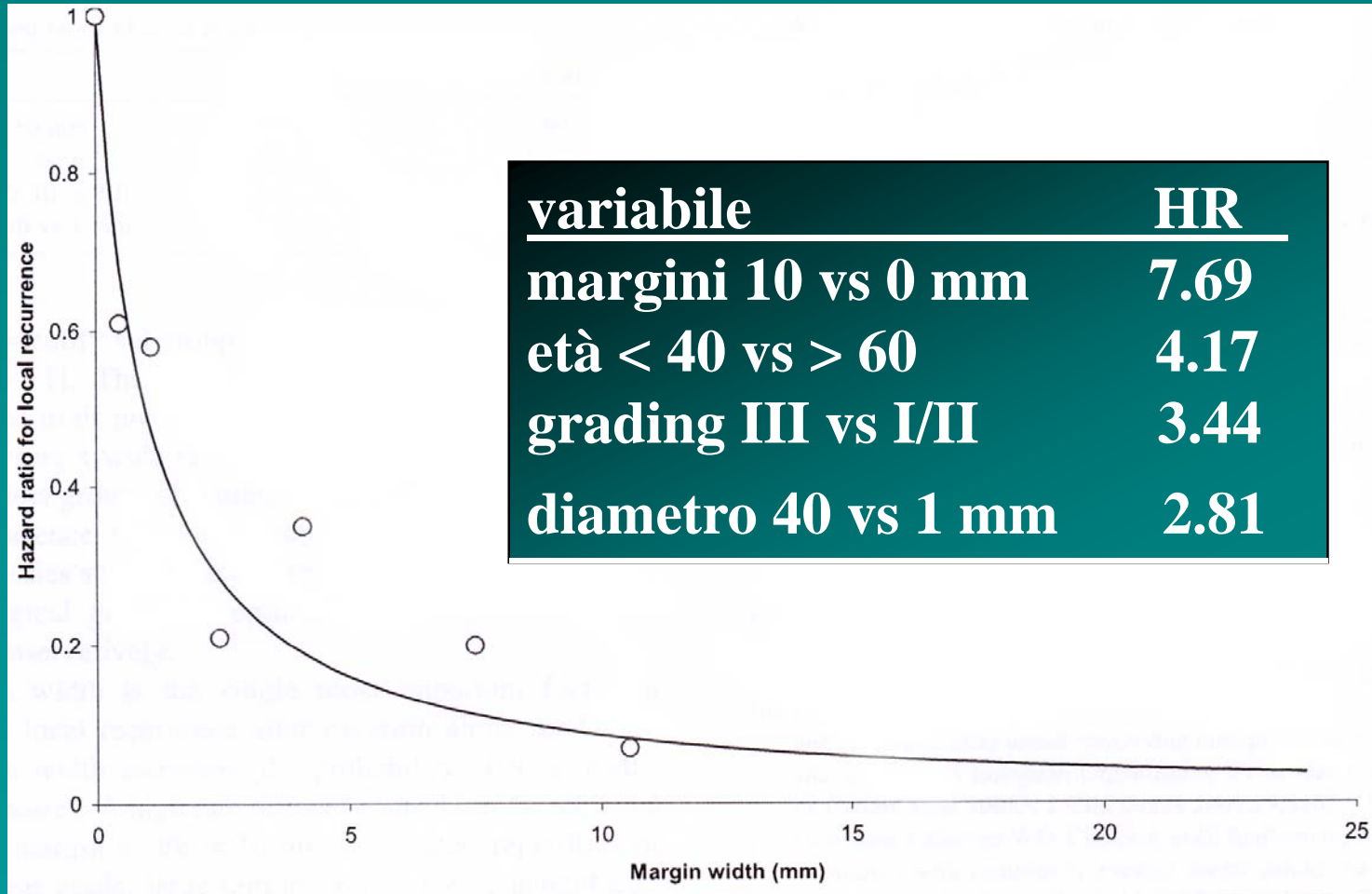
FATTORI DI RISCHIO DI RECIDIVA



Modificata da Sposto R., 2002

DCIS

BCS ONLY (445 pts) FATTORI DI RISCHIO DI RECIDIVA



Silverstein M., Am J Surg 2005

DCIS

TREATMENT GUIDELINES

BY USC/VNPI

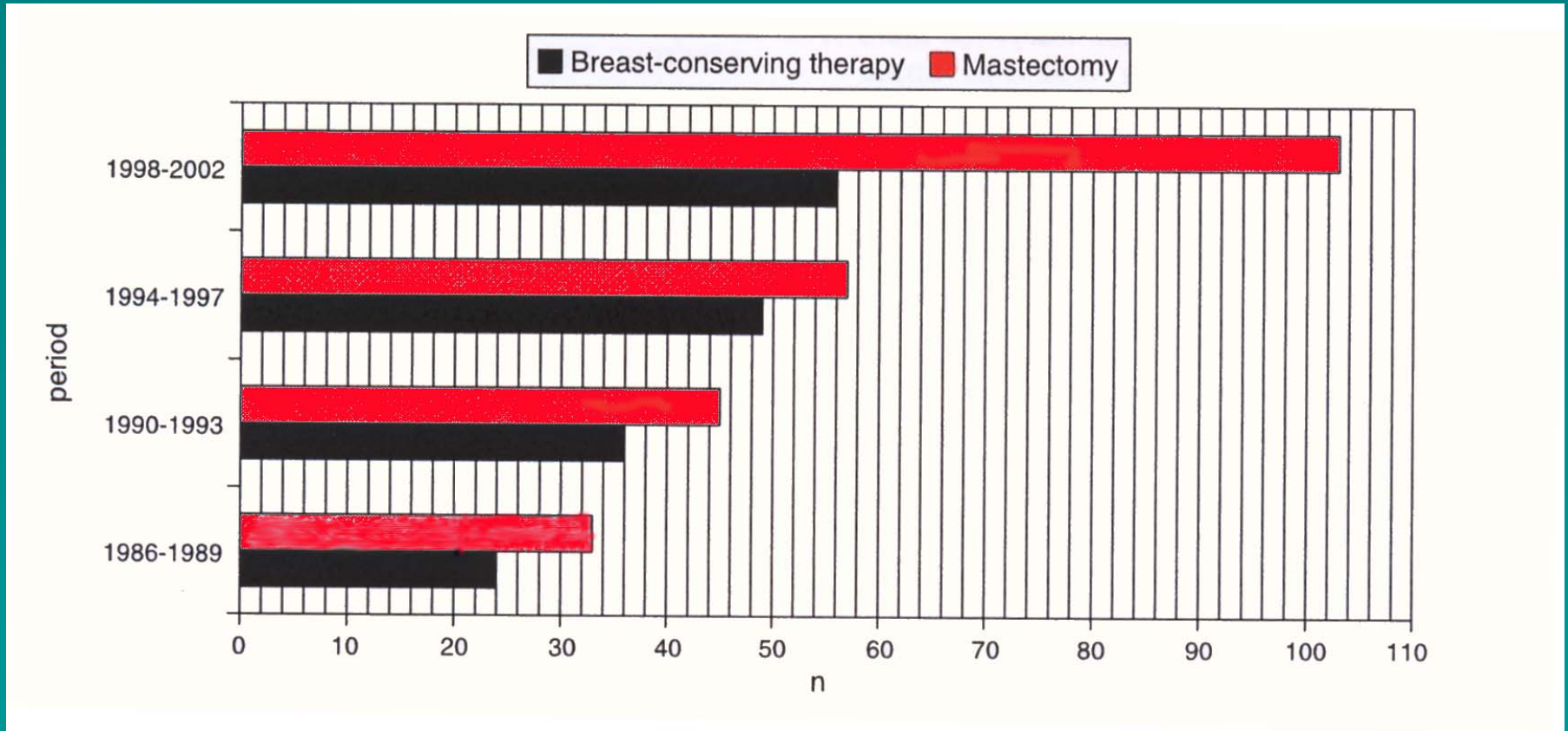
SCORE	RACCOMANDAZIONE
4 - 6	ampia escissione esclusiva
7 - 9	escissione + radioterapia
10 - 12	mastectomia

Modificata da Silverstein M., 2004



DCIS

EVOLUZIONE DEL TRATTAMENTO



Modificata da Meijnen P. et Al, EJSO 2005



Nuovo Ospedale S. Agostino Estense
Unità Operativa di Chirurgia Generale
Direttore: Dott. Gianluigi Melotti

DCIS

TRATTAMENTO ASCELLA 1



N+ 1-2%



SNB+ 1.3 - 13% su 5 studi

2 - 7% se usiamo solo EE

MA...

SOTTOSTIMA IDC in DIAGNOSI PREOP. DI DCIS

CB

16-35%

VAB

0-19%



Nuovo Ospedale S. Agostino Estense
Unità Operativa di Chirurgia Generale
Direttore: Dott. Gianluigi Melotti

DCIS

TRATTAMENTO ASCELLA 2

NO DISSEZIONE ASCELLARE COMPLETA

LA SEMPLICITA' DEL SNB NON NE GIUSTIFICA L'USO INDISCRIMINATO



Nuovo Ospedale S. Agostino Estense
Unità Operativa di Chirurgia Generale
Direttore: Dott. Gianluigi Melotti

TRATTAMENTO ASCELLA 3

INDICAZIONI AL SNB:

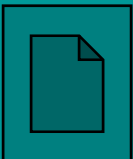


BCS

- QSE (Silverstein 2004)
- sempre se CB dubbia per mic
- sempre se DCIS G3 al microistologico
- pazienti a rischio di infiltrazione (età, CB, diametro, G3)
(Yen T.W.F., J Am Coll Surg 2005)



MASTECTOMIA { • sempre



DCIS

SNB

	2001	2002	2003
Ca invasivo	37%	55%	67%
RER			73%
DCIS	22%	36%	41%
RER			59%

**Dati GISMa - Osservatorio Nazionale
IV Rapporto 2005**



TRATTAMENTO della MAMMELLA CONTROLATERALE

INCIDENZA = A QUELLA DELLE FORME INV.

revisione di 10 studi, 1950 pazienti,
FU > 82 mesi: **1% sincroni, 2-4% metacroni**
Singletary S.E. 1997

SOPRAVVIVENZA FORME BILATERALI
= A QUELLA DELLE FORME MONOLAT.

MASTECTOMIA PROFILATTICA NON
AZZERA IL RISCHIO

PATIENT COUNSELING



DCIS

RECIDIVE

TEMPO MEDIANO DI COMPARSA 5 ANNI

50% SONO INVASIVE

71 (Solin) - 95 (Silverstein)% nello STESSO QUADRANTE

**CARATTERISTICHE MORFOLOGICHE E BIOLOGICHE
SOVRAPPONIBILI A QUELLE DEL PRIMITIVO**

**ACCRESCIMENTO MALATTIA
RESIDUA**



DCIS

F.U. PAZ. RECIDIVATE DOPO BCS+RT

STUDIO	TRATTAMENTO	N° PAZ CON RL	% RL INVASIVE	OUTCOME	FATTORI NEG.
Fisher '98	Esc +/- Rt	157	48%	96%	RL
Fisher '01	Esc + Rt + T	172	44%		
Bijker '01	Esc +/- Rt	137	48%		
Cutuli '02	Esc +/- Rt	125	57%		
Silverstein '02	Esc +/- Rt	109	43%	95%	RL inv.
Houghton '03	Esc+/-Rt +/-T	258	42%		
Solin '05	Esc +/- Rt	90	61%	91%	RL inv. N+

Modificata da Solin L.J., Eur J Cancer 2005



Nuovo Ospedale S. Agostino Estense
Unità Operativa di Chirurgia Generale
Direttore: Dott. Gianluigi Melotti

TRATTAMENTO RECIDIVE

□ **INVASIVA** { • come tutti i tumori invasivi

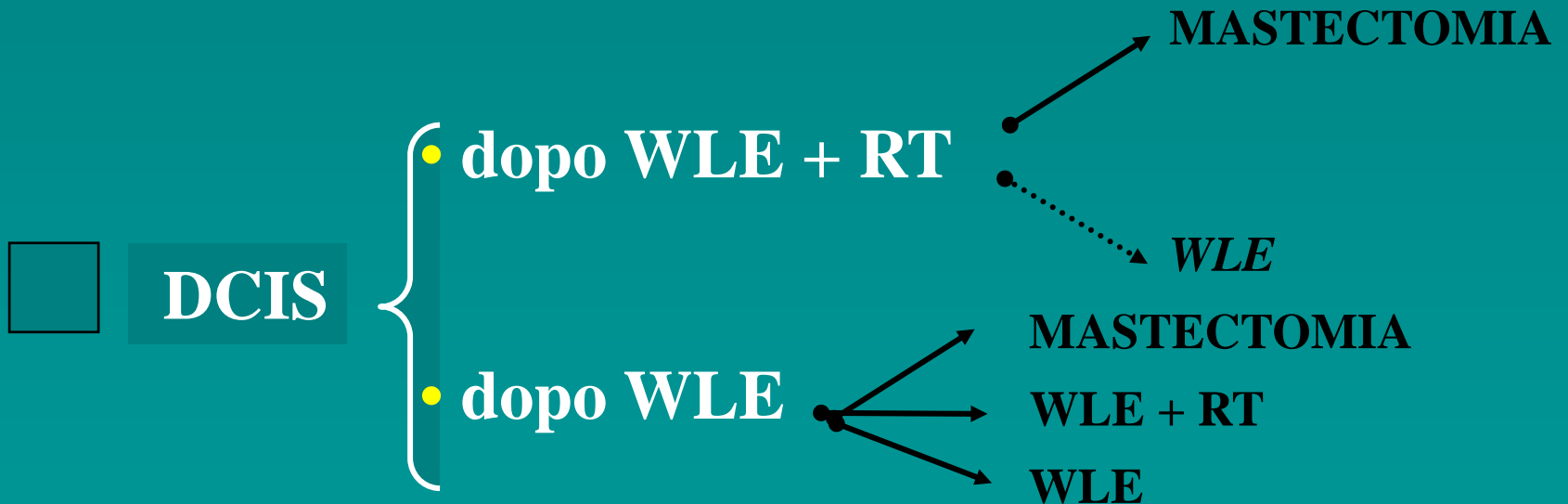


IMAGE-DETECTED BREAST CANCER CONSENSUS CONFERENCE

Miami, Gennaio 2005

“Recognition and adequate treatment of ductal carcinoma in situ prevents future invasive events and is a cost-effective strategy.”

- conferma dei consigli della I Consensus Conference sulla processazione del pezzo chirurgico
- valutazione HR status se si prende in considerazione una terapia ormonale
- non evidenze di benefici del Tamoxifene (comunque solo per HR+)
- non evidenze sufficienti per abbandonare la Rt in alcuni sottogruppi di pazienti
- SNB solo per pazienti mastectomizzate o quad se a rischio di microinvasione
- non dati su APBI per DCIS (trials in corso)



DCIS

A CHANGING DISEASE

“Her agony came from the fact that mastectomy would be curative and it was hard to turn it down. A lesser procedure, while preserving her breast and her femininity, offered her somewhat less chance for a complete cure - but exactly how much less was unknown. Perhaps only a small amount less. It didn't seem worth losing her breast for a few percentage points. Yet, maybe it was. It was the most difficult decision of her life. But medicine had failed her. The data upon which to base her judgement was weak, and we had shifted the burden of that judgement to her.”

Silverstein M., 1991





...grazie...



Nuovo Ospedale S. Agostino Estense
Unità Operativa di Chirurgia Generale
Direttore: Dott. Gianluigi Melotti



Università di Modena e Reggio Emilia

Cattedra di Oncologia Medica

Prof. Massimo Federico.

LA PROGNOSI DEI CARCINOMI DUTTALI E LOBULARI IN SITU NELLA POPOLAZIONE MODENESE

L.Cortesi

E.De Matteis

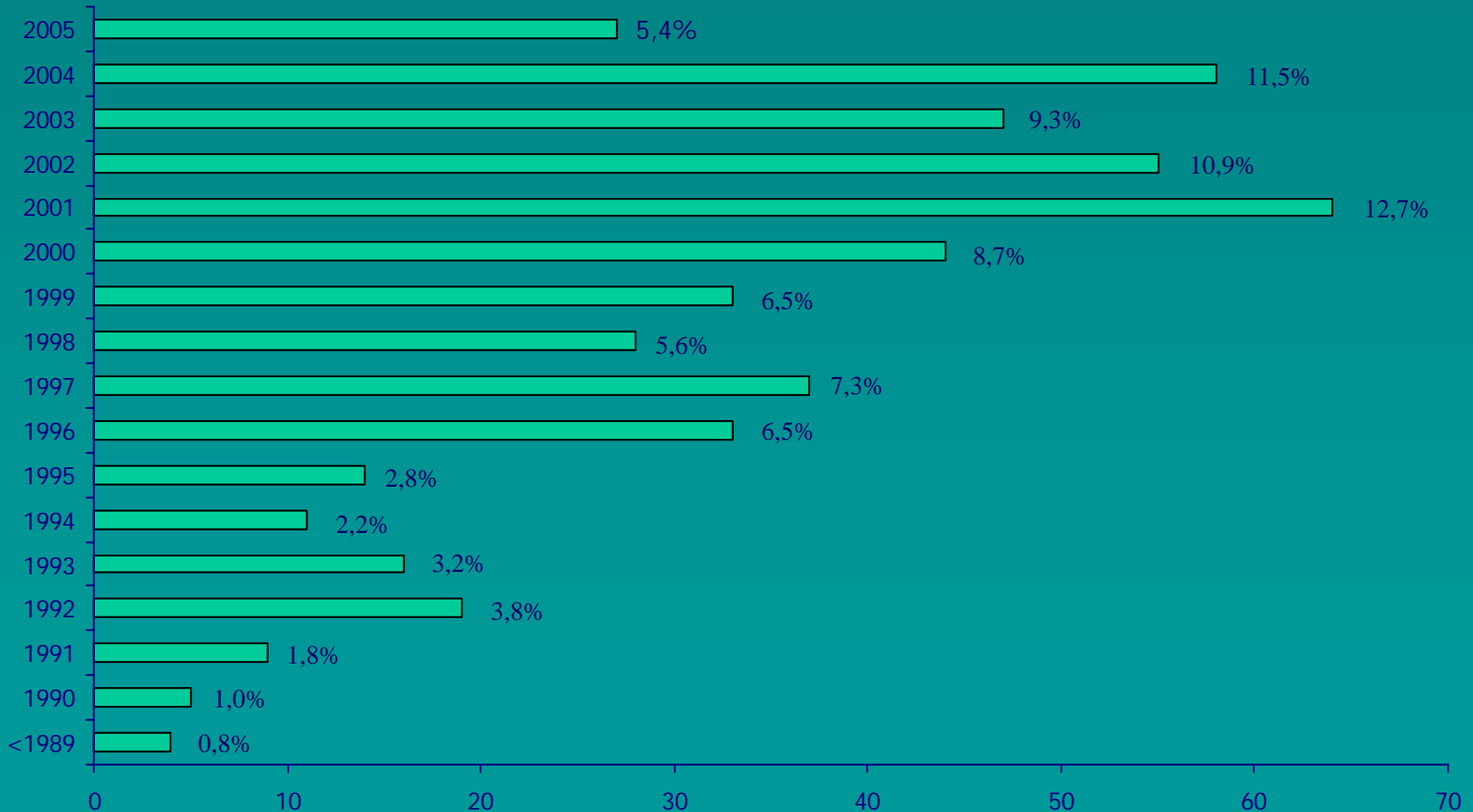
S.Ruscelli



Centro per lo studio dei tumori familiari della
mammella e dell'ovaio



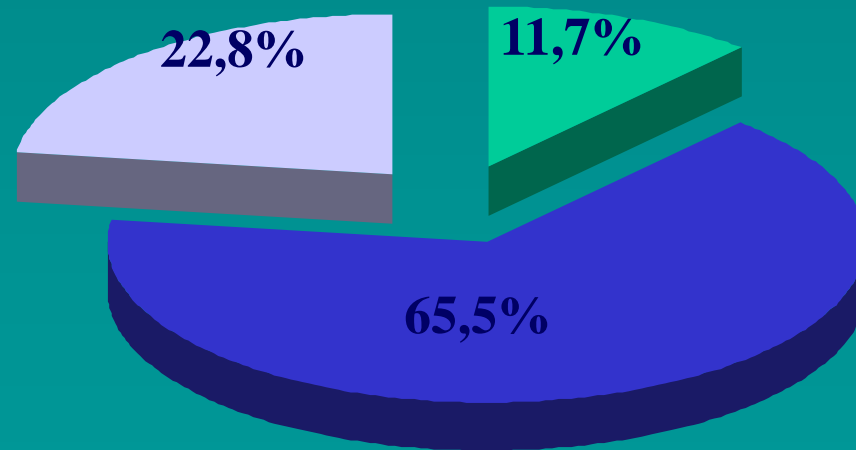
CDIS periodo 1989-2005 (504)



Tipo di intervento

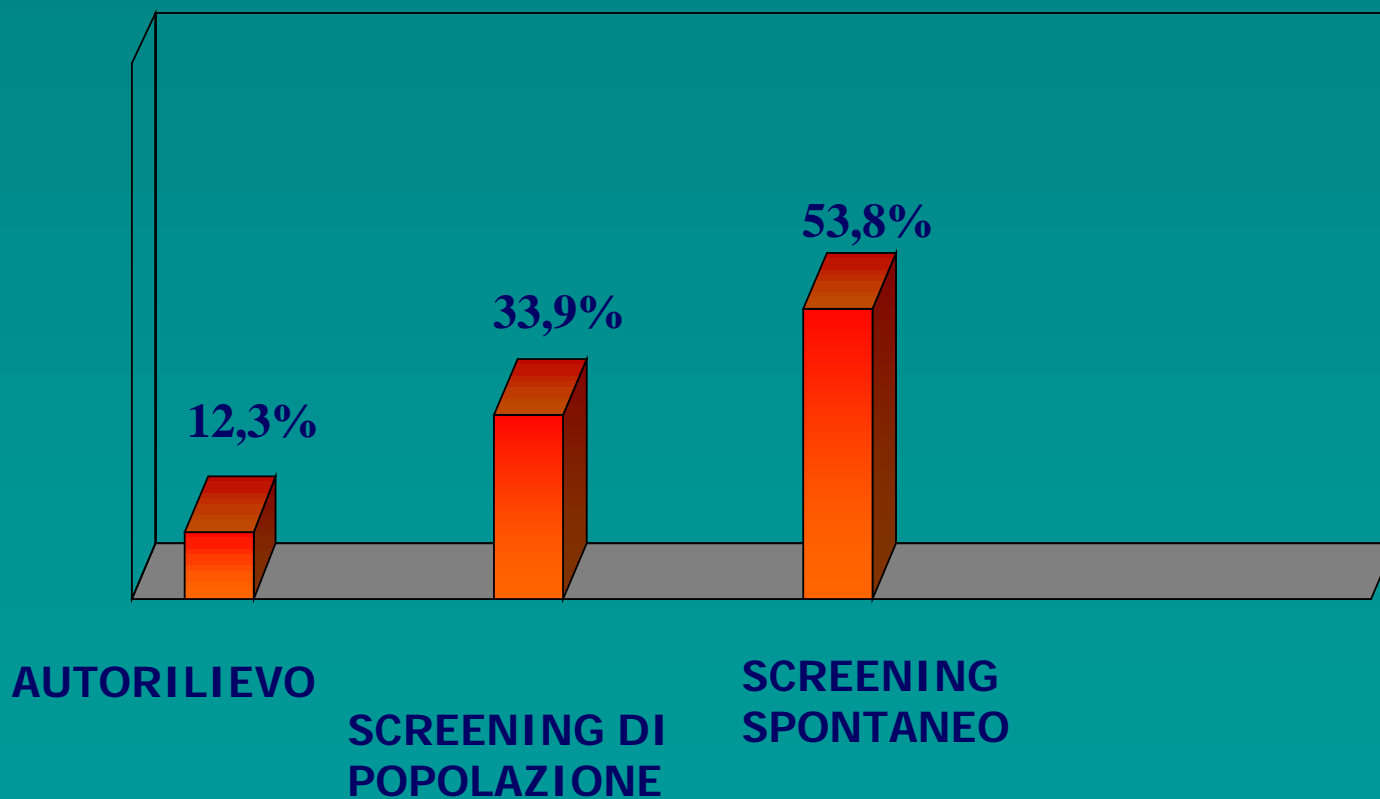
MASTECTOMIA

NODULECTOMIA



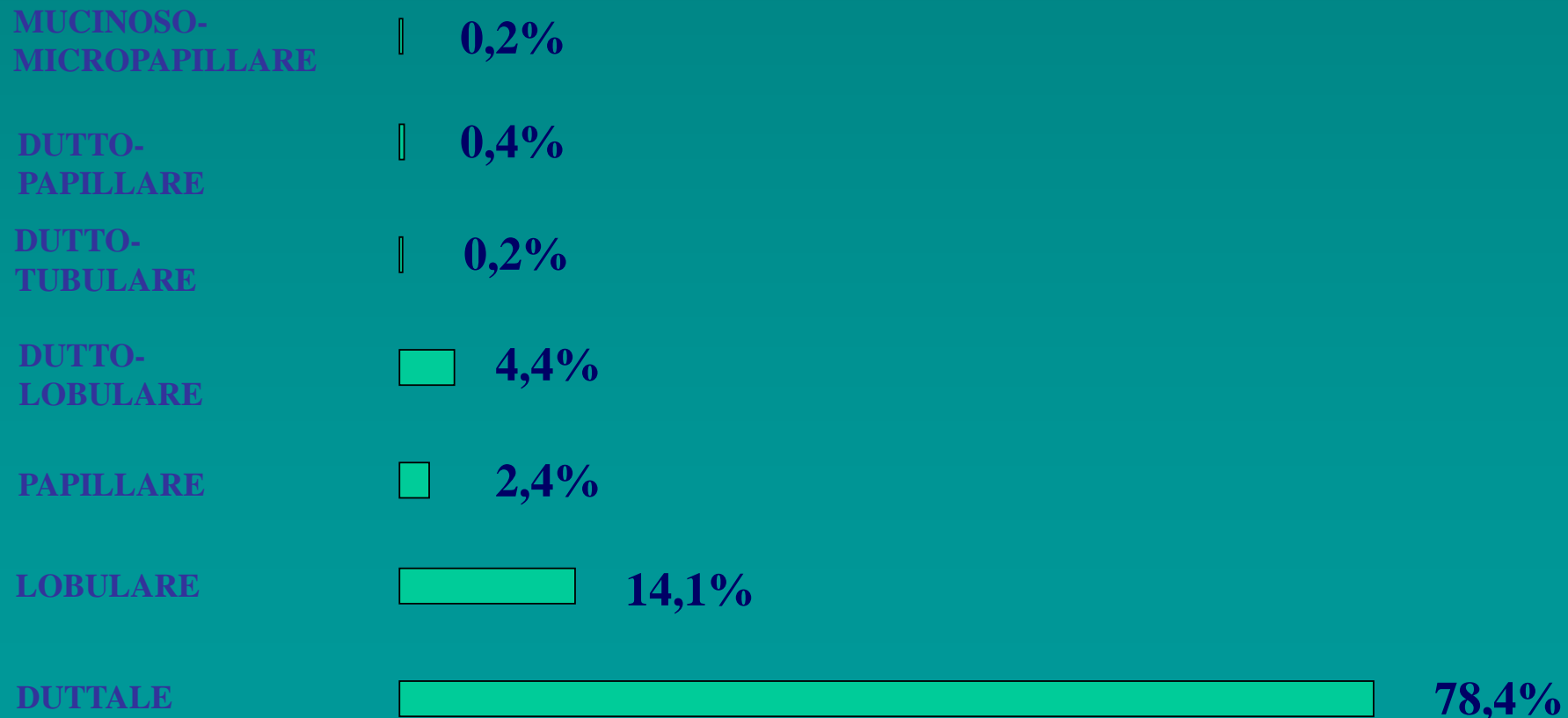
QUADRANTECTOMIA

Modalita' di diagnosi

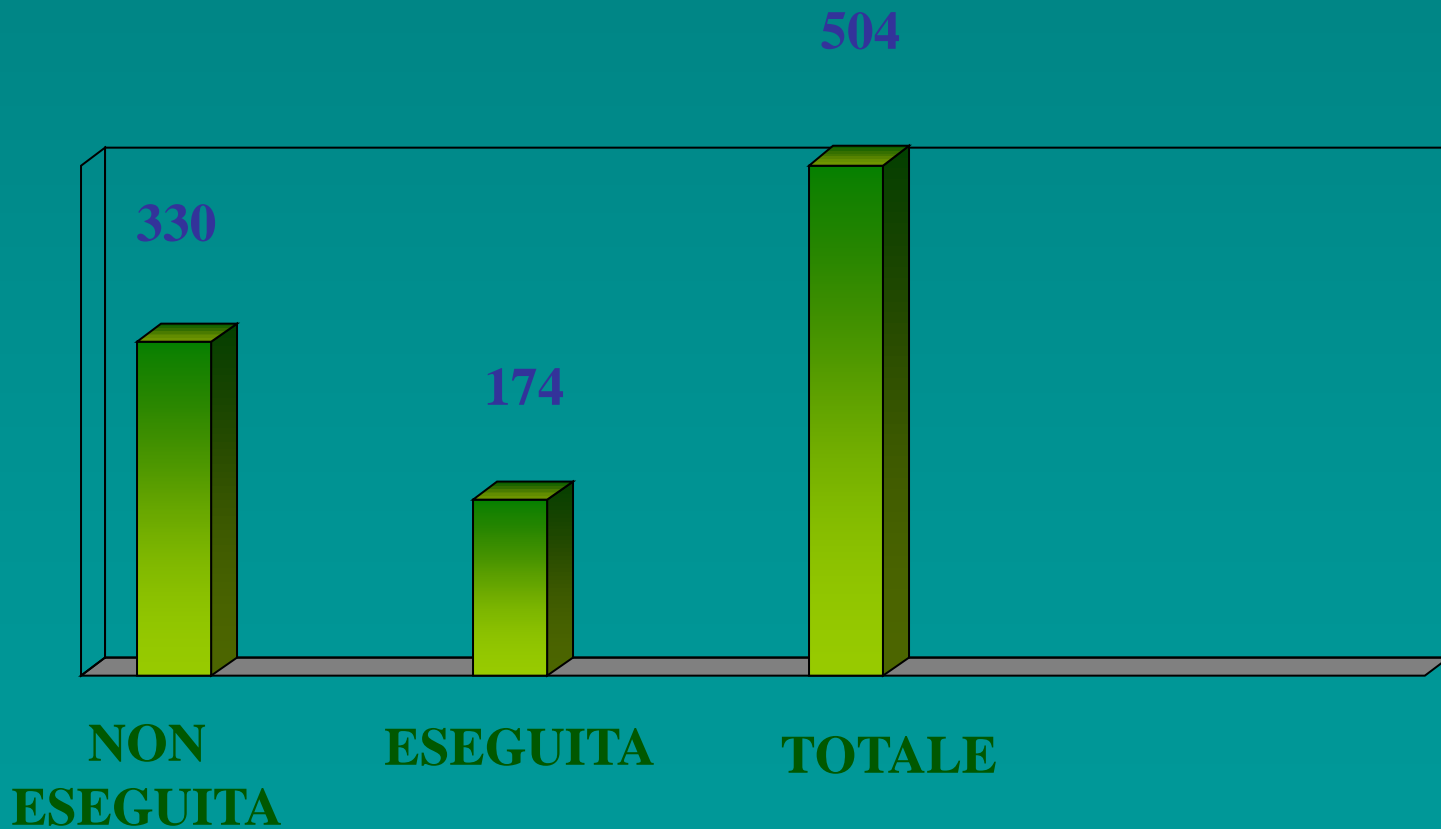




Istotipo in situ



Radioterapia



Sede di Recidiva

	Frequenza	%
Nessuna	481	95,4
Locale	20	4
Distanza	3	0,6
Totale	504	100

Frequenza dei secondi tumori dopo la diagnosi



	Frequenza	Percentuale
Ovaio	3	0.6
Polmone	2	0.2
Tiroide	1	0.2
Rene	1	0.2
S. Emolinfop	1	0.2
Colon-retto	3	0.6
SNC	1	0.2
Polmone+Rene	1	0.2
Mammella (II)	7	1.4
Totale	20	4.0

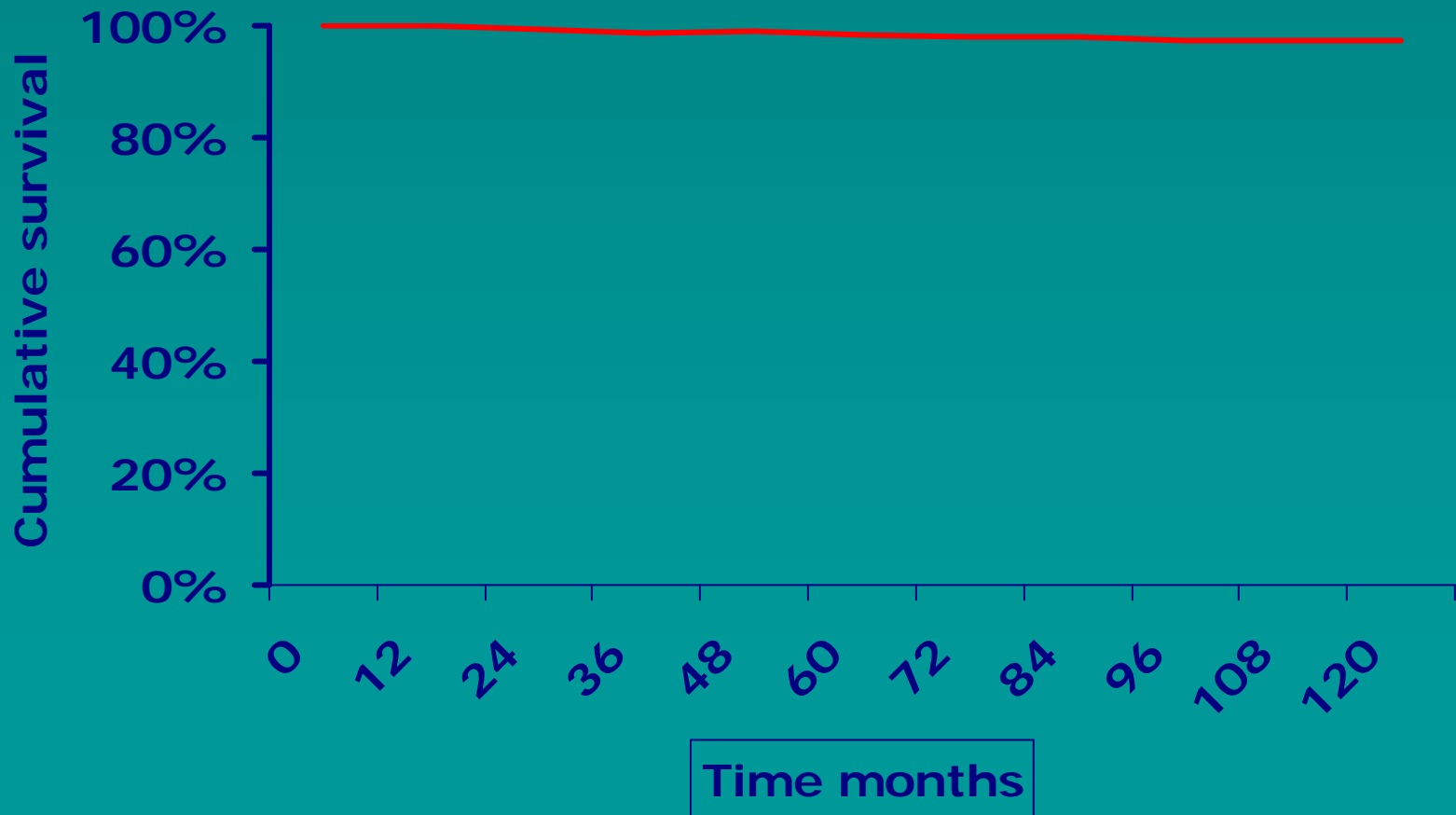


Evoluzione

	Frequenza	%
Viva	472	93,7
Deceduta	20	4
Persa di vista	12	2,4
Totale	504	100



Sopravvivenza





Conclusioni

Nonostante solo 1/3 delle pazienti abbia eseguito RT, il rischio di recidiva è risultato comunque basso (4%) e solo l'1,8% delle pazienti è deceduta per progressione di malattia

Tale risultato può essere riconducibile ad un corretto approccio chirurgico nel quale i margini liberi (> 10 mm) rappresentano l'unica variabile significativa



Carcinomi lobulari in situ: casistica modenese 1988.-2005 (Archivio FELIPE - RTM)

- 1988-2005: 137 casi di carcinoma lobulare in situ diagnosticati in provincia di Modena
- 65 (47.5%) seguiti presso Oncologia Policlinico



Modalità di diagnosi

- Agoaspirato: 28 (43%)
- Core biopsy-Mammotome: 12 (19%)
- Biopsia chirurgica: 36 (55%)

Neoplasie lobulari in situ: caratteristiche patologiche



(su biopsia/pezzo operatorio)

- Focolaio unico: 14
- Multipli focolai: 19
- Microfocolaio unico: 4
- Multipli microfocolai: 17
- Estensione pagetoide ai dotti: 20
- Pochi dati sulla positività recettoriale
- 28 casi definiti come LIN1
- 1 caso come LIN2
- 5 casi come Carcinoma Lobulare in Situ – Tipo Classico
- 31 casi come carcinoma lobulare in situ

Lesioni benigne associate

- Fibroadenoma (LIN in fibroadenoma): 2
- Papilloma/i intraduttale/i: 10
- Adenosi sclerosante: 8
- Metaplasia apocrina: 15
- Adenosi florida: 9
- Atipia piatta: 1
- Iperplasia colonnare atipica: 3
- Iperplasia duttale tipica: 10
- Iperplasia duttale atipica: 15
- Iperplasia duttale: 4
- Iperplasia lobulare tipica: 3
- Iperplasia lobulare atipica: 5
- Iperplasia lobulare: 3

Modalità di trattamento

- Solo follow-up (visita semestrale + mammografia annuale) dopo chirurgia conservativa: 52 (80%)
- Mastectomia profilattica mono/bilaterale: 10 (15%)
- Tamoxifene (20 mg/die per 5 anni): 2 (3%) (in un caso sospeso per ispessimento endometriale, in 5 casi proposta ormonoterapia ma non eseguita (in 2 casi per patologie concomitanti))

Tipo di Chirurgia

- Biopsia chirurgica/nodulectomia: 36 (55%)
(ruolo in fase diagnostica e terapeutica)
- QUAD: 30 (46%)
- Mastectomia: 10 (2%)



Neoplasie Mammarie sincrone

- CDIS Controlaterale: 3
- CDIS Omolaterale (< 3mm, non trattato): 1
- Carcinoma Duttale Infiltrante Controlaterale: 2

Follow-up

- Seconda neoplasia 8/65
 - Mammaria : 6 (in situ ed infiltranti)
 - Non mammaria: 2 (ovaio, cervice uterina nella stessa paz.)

Seconda neoplasia mammaria (infiltrante)

- Omolaterale duttale: 1 (in sede sottocicatriziale dopo 4 aa da LIN)
- Omolaterale lobulare: 0
- Controlaterale duttale: 2 (entrambi dopo 4 aa da LIN)
- Controlaterale lobulare: 0



Follow-up

- Vive: 62
- Decedute: 3
 - Causa di morte:
 - 2 PD (paz con dg di Carcinoma duttale infiltrante precedente alla dg di LIN)
 - 1 causa non neoplastica
- Perse di vista: nessuna

(Follow-up aggiornato a 2005 per 57 paz.)

Conclusioni

- Nella nostra realtà il LIN rappresenta una lesione priva di rischio evolutivo per la quale è sufficiente un solo trattamento conservativo
- E' inoltre da considerarsi un fattore di rischio per seconde neoplasie ormonodipendenti