



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

3^a edizione - Anno 2008

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

Domenico Acchiappati - Azienda USL di Modena

Donatella Beccati - Azienda ospedaliero-universitaria di Ferrara

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

Ennio Gallo - 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

Mario Taffurelli - Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna

Claudio Zamagni - Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna

Redazione a cura di

Carlo Naldoni, Alba Carola Finarelli, Rossana Mignani

Regione Emilia-Romagna

INDICE

Primo e secondo livello diagnostico	pag. 3
Nuove tecnologie diagnostiche	pag. 25
Citologia	pag. 29
Istopatologia	pag. 42
Trattamento chirurgico	pag. 85
Medicina nucleare	pag. 99
Radioterapia	pag. 103
Terapia medica primaria e adiuvante	pag. 115

PRIMO E SECONDO LIVELLO
DIAGNOSTICO

(Ennio Gallo)

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 \leq al 7%, desiderabile \leq 5%; per gli esami successivi il tasso di richiami accettabile è \leq 5%, desiderabile \leq 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;
- 5) *Proporzione di tumori invasivi di dimensioni \leq 10 mm*): primi esami accettabile \geq 20% e desiderabile \geq 25%; esami successivi accettabile \geq 25% e desiderabile \geq 30%
- 6) *Rapporto biopsie chirurgiche benigne/maligne*: primi esami: accettabile \leq 1:1; desiderabile \leq 1:2; esami successivi: accettabile \leq 1:2, desiderabile \leq 1:4;
- 7) *Citologie da agoaspirato inadeguate* : primi esami e successivi: accettabile \leq 25%; desiderabile \leq 15%
- 8) *Proporzione di tumori in situ*: primi esami e successivi : accettabile 10%; desiderabile 10-20%
- 9) *Proporzione di tumori invasivi con linfonodi negativi*: primi esami: accettabile 70%; desiderabile $>$ 70%; esami successivi: accettabile \geq 75%; desiderabile $>$ 75%;
- 10) *Proporzione di tumori di stadio II e più*: primi esami: accettabile \leq 30%, desiderabile $<$ 30%; esami successivi: accettabile \leq 25% , desiderabile $<$ 25%;
- 11) *Intervallo MX-referto negativo*: primi esami e successivi : accettabile 90% entro 15 giorni lavorativi ; desiderabile 90% entro 10 giorni lavorativi;
- 12) *Intervallo MX-Approfondimenti* primi esami e successivi : 90% entro 20 giorni lavorativi; desiderabile 90% entro 11 giorni lavorativi;
- 13) *Revisione e classificazione dei carcinomi di intervallo*.

Prestazione tecnica

Per ottenere una prestazione tecnica di buon livello è necessario che il personale tecnico sia opportunamente preparato. A tale scopo sono stati predisposti corsi di formazione teorici che comprendono anche la parte psico-relazionale e stage di pratica da effettuarsi nei centri di riferimento.

Indicatori di qualità:

- non più del 3% delle donne devono ripetere l'esame per difetti tecnico-metodologici
- più del 97% delle donne devono avere un esame accettabile
- più del 97% delle donne devono essere soddisfatte 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.

Per entrambe le categorie professionali sarebbe auspicabile confrontarsi con la realtà operativa di altri centri di screening in particolare con quelli maggiori.

Il personale del centro di riferimento per i controlli di qualità si reca negli altri centri per valutare la qualità tecnica delle mammografie e per un confronto sui controlli di qualità fisici. Anche il centro di riferimento qualità regionale è a sua volta controllato dal centro di riferimento qualità di altra regione.

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

- addestramento, esperienza e motivazione del personale
- attrezzature
- capacità relazionali del personale

Per verificare il livello della qualità percepita dalle donne dovrebbero essere periodicamente eseguite 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, compreso il controllo di 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".

I parametri fisici e tecnici cui attenersi ed i controlli da eseguire sono riportati nelle Linee Guida Europee per il controllo di Qualità degli Screening: in particolare si rimanda alle Linee Guida IV Edizione (LGE) per l'assicurazione di qualità nello screening e nella diagnosi della mammella e al D.lgs 187/00.

Le LGE prevedono sia controlli di qualità in mammografia analogica che in mammografia digitale (essendo questa metodica entrata nella pratica clinica): ma mentre per la mammografia analogica le procedure di controllo, i limiti e le tolleranze di tutti i parametri fisici sono standardizzati, non è attualmente così per la mammografia digitale.

I controlli di qualità con periodicità semestrale e annuale vengono eseguiti dall'EFM con la collaborazione dei TSRM; i controlli di qualità con periodicità giornaliera, settimanale e mensile vengono eseguiti direttamente dai TSRM con la supervisione dell'EFM.

Al fine di assicurare correttezza e omogeneità dei risultati, alcune misure che riguardano i target essenziali di qualità verranno raccolte ed analizzate centralmente.

In tutte le strutture di screening più di un tecnico deve saper eseguire i controlli di qualità, ma deve essere formalmente individuato un TSRM responsabile dei controlli di qualità e del corretto funzionamento delle attrezzature.

Un altro compito importante è quello di annotare su un modulo appropriato problemi significativi dell'attrezzatura, guasti e variazioni non accettabili per riportarli successivamente nel manuale dei controlli di qualità, che deve essere presente in ciascun presidio.

E' necessario programmare il tempo occorrente per eseguire le procedure previste, per analizzare e valutare i dati che ne sono scaturiti e decidere pertanto le misure correttive appropriate.

PRIMO LIVELLO DIAGNOSTICO (MAMMOGRAFIA)

Il primo livello è costituito dalla mammografia effettuata dal tecnico di radiologia. Attualmente nei centri di screening per eseguire la mammografia si utilizza oltre alla tecnologia *screen-film* anche la tecnologia digitale che può essere diretta o indiretta : diretta quella che utilizza un mammografo con rivelatore digitale integrato (*flat-panel*) e indiretta quella che utilizza mammografi analogici digitalizzati con sistemi *computed radiography (CR)* dedicati. I *flat-panel* attualmente integrati nei mammografi possono essere di dimensioni all'incirca 18x24 oppure 24x30: è preferibile dal punto di vista radioprotezionistico impiegare il rivelatore con la dimensione maggiore.

La refertazione, nel caso della mammografia digitale, può avvenire sia su sistemi *soft-copy* (Workstation) 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 a 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 test di consistenza delle immagini sulle Work-Station utilizzate per la refertazione.

Progressivamente la tecnologia digitale va sostituendo i sistemi analogici, per cui non si tratterà più di operare scelte tra due sistemi ma di adattarsi alla nuova tecnologia.

Vantaggi:

- si evitano spese di materiale di sviluppo e di pellicole
- grazie alla possibilità di elaborare le immagini si possono evitare richiami per motivi tecnici ed esposizioni inutili per ingrandimenti mirati
- l'archiviazione digitale offre indubbi vantaggi quali una semplificazione organizzativa della trasmissione delle immagini per la lettura, evitando così spese di personale e di tempo per reperimento e trasferimento manuale di cartelle
- si evita il caricamento e lo scaricamento delle pellicole sui diafanoscopi rotanti
- consente una rapida disponibilità dei casi da leggere e quindi, a regime, almeno dopo 2 anni, la rapida disponibilità dei precedenti
- possibilità di fusione di immagini provenienti da altre metodiche. Vengono così evitate spese di stampa di documentazione
- possibilità di teleconsulto.
- maggior risoluzione di contrasto rispetto al sistema analogico.

Per contro vi sono anche alcuni punti di svantaggio:

- mancanza del formato 24x30 nelle prime apparecchiature digitali dirette (doppia esposizione nei seni voluminosi)
- minore risoluzione spaziale
- stereotassi digitale non sempre integrata
- necessità di formulare dei protocolli di controllo di qualità simili a quelli utilizzati per la mammografia analogica
- periodo di adattamento del personale al nuovo sistema
- elevato costo delle apparecchiature e necessità di una manutenzione e di un aggiornamento costante, anche questo molto costoso
- aumento del tempo di refertazione per il radiologo
- aumento del tasso di richiamo

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.

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 con particolare riguardo alla patologia mammaria
- 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
- codice di identificazione del tecnico

Effettuazione del test

Il TSRM deve:

- assicurarsi che l'identificazione sia corretta
- invitare la donna a scoprire il seno ed a togliere eventuali accessori (es. occhiali, collane e/o orecchini)
- predisporre il piano di appoggio della misura più adatta alle dimensioni del seno in esame
- disinfettare il piano d'appoggio ed il compressore
- selezionare la posizione del rilevatore per il Controllo Automatico dell'Esposizione (CAE) in base alla grandezza della mammella (solo per *screen-film* e sistemi CR)
- inserire la cassetta nel porta cassette (solo per *screen-film* e sistemi CR)
- posizionare la mammella
- assicurarsi che la donna sia il più possibile a suo agio
- comprimere lentamente ed attentamente in modo da raggiungere una compressione omogenea
- proseguire con l'esposizione
- rimuovere la cassetta (solo per *screen-film* e sistemi CR)
- inserirne un'altra non esposta (solo per *screen-film* e sistemi CR)
- procedere con la proiezione successiva.

Al termine della prestazione il TSRM verifica la qualità tecnica delle immagini prodotte e si congeda dalla donna ricordandole nuovamente le modalità di invio della risposta.

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

- nome e cognome della donna
- data di nascita
- sede e data di esecuzione dell'esame
- lato in esame e tipo di proiezione
- 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 *flat-panel* questi dati vengono sempre registrati in automatico nell'immagine DICOM prodotta),
- stima della dose ghiandola media erogata (questo dato viene riportato in automatico nell'immagine DICOM prodotta solo per i mammografi digitali con *flat-panel*),

- sigla dell'operatore.

Compressione

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

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

La compressione deve essere esercitata con molta attenzione e lentamente; la mammella deve essere sufficientemente compressa, ma non più del necessario per evitare un dolore inutile.

Durante la compressione, è necessario distendere correttamente la mammella per evitare la formazione di pieghe e la sovrapposizione delle strutture parenchimo-stromali.

Poiché è stato dimostrato che le donne riescono a sopportarla meglio se ne comprendono la necessità, è fondamentale, prima di eseguire la compressione, spiegare alla donna l'importanza di effettuarla in modo adeguato. Il tecnico deve sottolineare che questa viene eseguita solo per qualche secondo, non danneggia il seno ed è assolutamente essenziale per ottenere delle buone immagini e ridurre la dose. 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 analogica 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 *flat-panel* 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). Nel secondo caso occorre ottimizzare il software che regola il sistema CAE del mammografo per il sistema CR specifico.

Nelle pazienti con protesi mammaria si utilizza la tecnica manuale sia in mammografia analogica che digitale: vengono impostati i kV e i mAs in base alla componente radiopaca (rapporto tessuto ghiandolare/protesi).

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.

Controllo di qualità tecnico in mammografia di screening: *screen-film*

I controlli di qualità tecnici annuali e semestrali in mammografia *screen-film*, come indicato nelle LGE, vengono eseguiti dall'EFM in collaborazione con i TSRM locali. Essi riguardano: il funzionamento del tubo radiogeno, del generatore, della griglia, del compressore e del sistema di controllo automatico dell'esposizione (CAE), compresa la misura della dose ghiandolare media al variare degli spessori del seno compresso, il corretto valore dell'illuminazione dei negativoscopi, l'uniformità della sensibilità e l'assenza di artefatti delle cassette dedicate per la mammografia.

Le LGE indicano inoltre che, con frequenza giornaliera, sia a cura dei TSRM la verifica della riproducibilità del funzionamento del sistema CAE, il controllo della sensitometria della sviluppatrice e, con frequenza settimanale, la verifica della compensazione al variare degli spessori del sistema CAE e la stabilità della qualità dell'immagine.

Controllo di qualità tecnico in mammografia di screening: digitale

I controlli di qualità tecnici annuali e semestrali in mammografia digitale, come indicato nelle LGE, vengono eseguiti dall'EFM in collaborazione con i TSRM locali. Essi riguardano: il funzionamento del tubo radiogeno, del generatore, della griglia, del compressore e del sistema di controllo automatico dell'esposizione (CAE), compresa la misura della dose ghiandola media al variare degli spessori del seno compresso, la calibrazione dei monitor delle Work-Station di refertazione. Per quanto riguarda il rivelatore digitale sia esso integrato (*flat-panel*) sia per le cassette CR dedicate occorre verificare la correttezza della funzione di risposta al variare della dose, l'assenza di sorgenti di rumore aggiuntive, l'omogeneità e l'assenza di artefatti. Inoltre, per quegli apparecchi digitali che lo richiedono e con la periodicità indicata dalla ditta costruttrice, il TSRM esegue la calibrazione del rivelatore *flat-panel*.

Le LGE indicano inoltre che, con frequenza giornaliera, sia a cura dei TSRM la verifica della funzionalità dei monitor di refertazione; con frequenza settimanale la verifica dell'omogeneità del *flat-panel* e la riproducibilità del sistema CAE attraverso la verifica del rapporto contrasto rumore (CNR) da eseguirsi con fantoccio di PMMA di spessore 50 mm + un dettaglio di Al di spessore 0.2mm.; con frequenza mensile è utile la verifica della compensazione al variare degli spessori del sistema CAE (utilizzando diversi spessori di PMMA: 25 – 40-70 mm + dettaglio di 0.2mm Al), la pulizia dei plate e del lettore CR, nonché in generale la verifica dell'assenza di artefatti su tutte le cassette CR (graffi, polvere, scollamento dello strato di fosfori, ecc...) e la verifica dell'eventuale "anodizzazione" del tubo radiogeno che si manifesta attraverso artefatti disposti circolarmente. Per effettuare questi test occorre eseguire un'immagine di un fantoccio di plexiglass uniforme che ricopre l'intero ricettore d'immagine.

Proiezioni standard

- 1) Proiezione cranio-caudale
- 2) 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

Occasionalmente può essere necessario eseguire proiezioni aggiuntive per visualizzare meglio la parte laterale o quella mediale della mammella

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 fino all'altezza del capezzolo
- solco sotto mammario visibile e privo di pieghe
- identificazione corretta
- assenza di pieghe
- assenza di artefatti

Errori comuni nei quali si può incorrere nell'effettuazione di entrambe le proiezioni e che possono determinare il mancato rispetto dei criteri di correttezza:

- errato posizionamento della donna
- altezza del piano di appoggio inadeguata (troppo basso o troppo alto)
- scarsa distensione della mammella
- compressione effettuata troppo velocemente
- compressione inadeguata
- errato posizionamento della camera del CAE (solo per *screen-film* e sistemi CR)
- disattenzione

Refertazione e tempi di comunicazione della risposta

E' preferibile che sia la prima, sia la seconda lettura del test siano centralizzate e in "doppio cieco"; è inoltre auspicabile l'intervento di un terzo lettore nei casi discordanti. 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. 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.

In mammografia analogica o mammografia digitale con refertazione *hard-copy*, l'illuminazione della sala di lettura, la temperatura-colore e la luminanza dei negativoscopi, i parametri fisici delle sviluppatrici o delle stampanti *laser* devono soddisfare le caratteristiche indicate nelle LGE e Dlgs 187/00. In mammografia digitale con refertazione *soft-copy* la sala di refertazione è costituita da Work-Station i cui monitor devono soddisfare le caratteristiche indicate nelle LGE.

L'interpretazione si sviluppa attraverso alcune fasi fondamentali:

- controllo della qualità del radiogramma
- percezione
- analisi
- sintesi e decisione operativa.

Controllo della qualità del radiogramma/immagine radiologica

Riguarda essenzialmente il corretto posizionamento della mammella e l'ottimale esposizione e trattamento 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 del radiogramma.

Una buona mammografia deve consentire la massima visualizzazione di dettagli nella parte più densa (corpo ghiandolare).

I criteri comuni per una valutazione della qualità dell'immagine sono:

- sistemazione corretta della camera del CAE (per mammografia *screen-film* e sistemi *CR*)
- compressione adeguata
- assenza di pieghe, artefatti che possono coprire parte della ghiandola (braccio, spalla)
- movimento
- artefatti da sviluppo, es. polvere sullo schermo, pick-off, ecc...
(per mammografia *screen-film* e sistemi *CR*)
- in mammografia digitale con rivelatore integrato *flat-panel* verificare l'assenza di artefatti dovuti ad una errata correzione di *flat-field* ad es. *bad-pixel*, righe con differente livello di grigio, aree con differenti livelli di grigio, ecc.
- identificazione corretta
- esposizione corretta
- in mammografia digitale per i sistemi *CR* verificare la correttezza dell'Indice di Esposizione, visualizzato per ogni proiezione
- tecnica di sviluppo corretta (per mammografia *screen-film*)
- immagini simmetriche

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.

E' 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.

E' possibile schematizzare una griglia di conclusioni come segue:

1. mammelle normali o comunque nei limiti di norma
2. presenza di lesione sicuramente benigna (non richiede ulteriori approfondimenti)
3. presenza di lesione probabilmente benigna, sospetta o maligna (richiede ulteriori approfondimenti)

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. I cosiddetti "early rescreen", richiami intermedi per effettuare una mammografia di 1° livello, non dovrebbero esistere (standard GISMa e LGE).

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:

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)

Se questo sistema soddisfa la maggior parte degli scopi diagnostici, è possibile utilizzare anche la classificazione ACR BIRADS , più complessa ma precisa in termini di probabilità percentuale.

Analogamente 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

- 1) Proiezioni mammografiche accessorie
- 2) Esami mirati
- 3) Ecografia
- 4) Risonanza Magnetica

1) Proiezioni accessorie

Proiezione medio-laterale (ML).

E' 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.

Proiezioni particolari in presenza di protesi ghiandolari.

Si effettuano in caso di protesi retro muscolari ed in aggiunta alle proiezioni standard; permettono di studiare meglio il parenchima mammario evitando la sovrapposizione della protesi. Le protesi vengono spostate posteriormente e superiormente contro la parete toracica: il parenchima mammario anteriore alla protesi viene posizionato sulla cassetta e tenuto in sede con il compressore, secondo la tecnica di Eklund; si utilizza sempre la tecnica di esposizione 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
- 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%). E' pertanto un utile supporto per approfondimenti di immagini mammografiche dubbie, nonché una valida guida per approfondimenti invasivi.

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
- 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 atipica (C3)
- 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 l'intervento chirurgico definitivo

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 è necessario il follow-up e che vi è una percentuale variabile da 11 a 66% di conversione da Iperplasia Duttale Atipica (ADH)-B3 a cancro e una elevata probabilità di conversione da Carcinoma Duttale In Situ (DCIS) a Carcinoma Duttale Infiltrante (IDC) (44%).

VAB (*vacuum assisted biopsy*)

- Ago da 11 G o 8G
- Campionamenti contigui con un'unica introduzione dell'ago
- Maggior quantità di tessuto prelevato

Vantaggi

- Campionamenti contigui con un'unica introduzione dell'ago
- Maggior quantità di tessuto prelevato
- Possibilità di posizionare repere nel punto biopsiato

Svantaggi

- 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 IDC (0-15%).

L'eventualità di sottostima ADH/DCIS e DCIS/Ca invasivo è un problema non eliminabile con nessuna metodica.

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 microbiotico, 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 di dover ampliare la fascia dei follow-up nei casi, notevolmente aumentati, di lesioni pre-cancerose (ADH;DIN1A,DIN1B).

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.

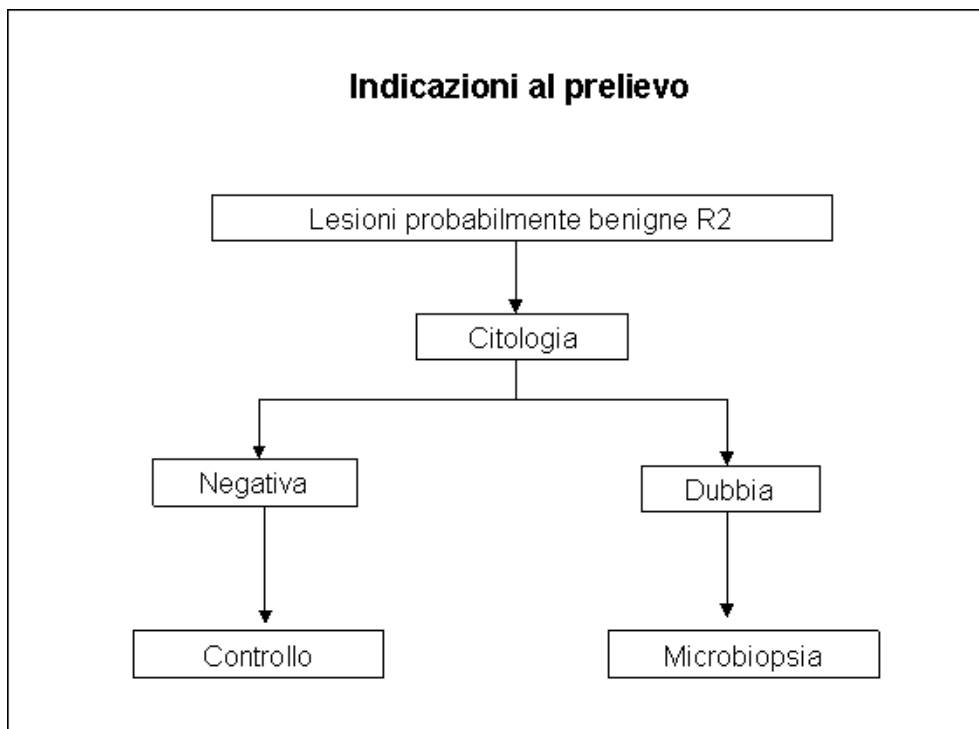
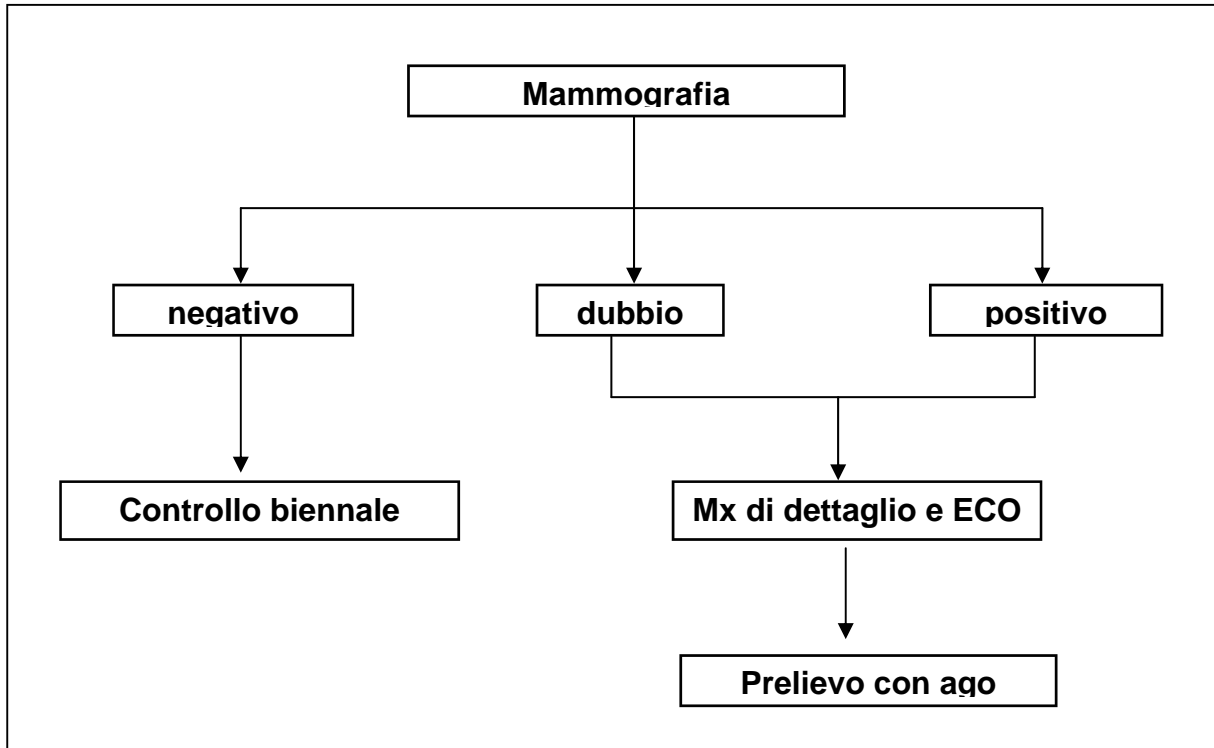
Tale scelta inoltre deve tener presente altri obiettivi :

- 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.

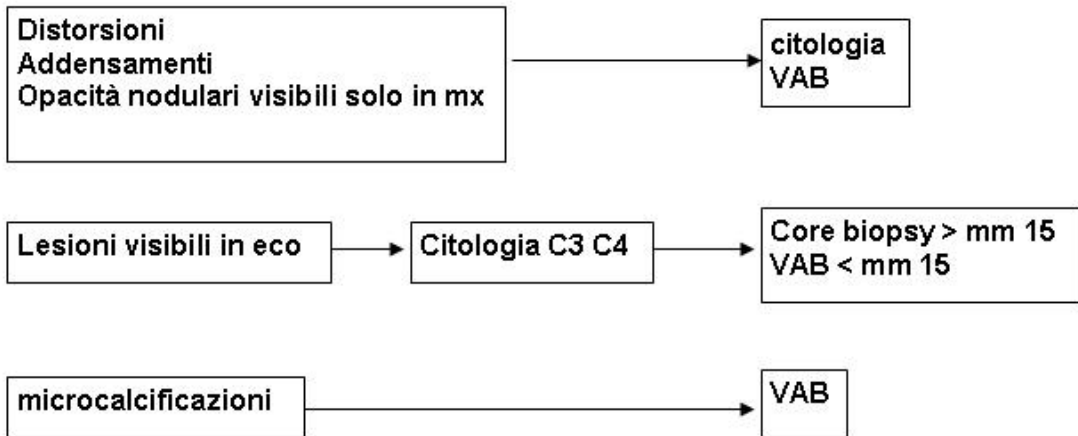
Nelle tabelle successive si presenta un iter diagnostico più dettagliato, che suggerisce il comportamento più idoneo, man mano che dagli approfondimenti scaturiscono ulteriori informazioni (o non) per indirizzare il passo successivo più opportuno verso una scelta terapeutica o un semplice follow-up, 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.

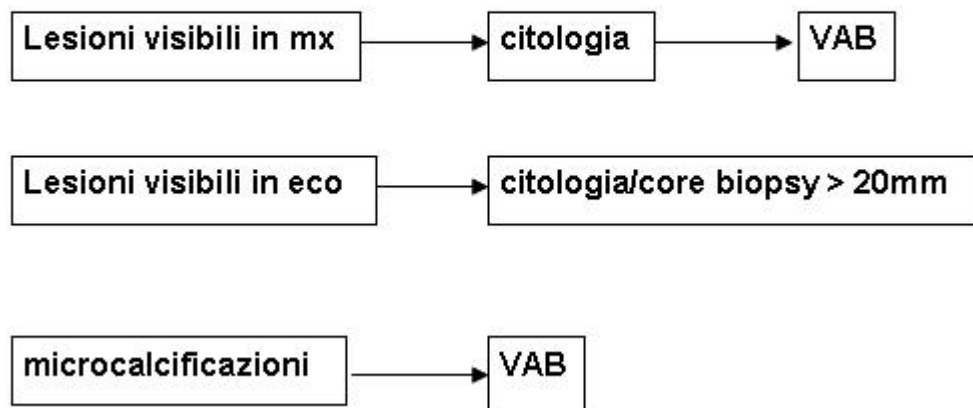
Iter diagnostico



Lesioni scarsamente sospette o dubbie R3



Lesioni molto sospette – maligne R4-R5



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 ($\geq 7,5$ 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 devono 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 utilizzando un fantoccio che simula diverse profondità.; vengono acquisite due immagini a $+15^\circ$ 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 Mammotome™

I controlli di qualità sul Mammotome™ sono di pertinenza dell'EFM e del TSRM.

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

I test da eseguire quotidianamente sono i seguenti:

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

Il controllo del rilevatore viene effettuato attraverso alcune esposizioni manuali (kV e mAs fissati) di un fantoccio di plexiglas uniforme di 45mm di spessore. Si verifica che il valore medio dei pixel e la deviazione standard dell'intensità dei pixel, misurati su una regione di interesse dell'immagine (ROI) acquisita, non devino in modo significativo rispetto ad un valore di riferimento stabilito in fase di accettazione/calibrazione del sistema.

Il TSRM dovrà prenderne nota per valutare, nel tempo, se si verificano variazioni significative.

La verifica del bersaglio viene eseguita utilizzando un fantoccio fornito di tre punte che simula tre diverse profondità. Si acquisiscono due immagini stereotassiche a $+15^\circ$ e a -15° , si sceglie una punta come bersaglio, si riportano le coordinate acquisite dal sistema sull'autoguida con la sonda di

prelievo e si verifica la correttezza delle stesse con il bersaglio prescelto. La differenza non deve essere superiore a ± 1 mm.

Per valutare la costanza della camera di esposizione (CAE) si espone un fantoccio in tecnica semi-automatica (impostando sempre gli stessi kV e controllando che i mAs non devino in modo significativo rispetto ad un valore di riferimento stabilito in fase di accettazione/calibrazione). Sull'immagine *raw* (grezza) prodotta viene applicata una ROI all'interno della quale il sistema calcola i valori minimi, medi, massimi e di deviazione standard che andranno annotati e conservati per valutare le eventuali variazioni nel tempo.

I controlli di qualità eseguiti dalla Fisica Sanitaria semestralmente e annualmente sono quelli riportati nelle LGE per la mammografia digitale e riguardano il tubo radiogeno, il generatore, i collimatori, il rivelatore digitale, il sistema CAE, ecc.

LETTURE DI RIFERIMENTO

1. GW Eklund, RC Busby, SH Miller: Improved imaging of the augmented breast. *Am J Roentgenol.* 151: 469-473, 1988.
2. SIRM Sezione di Risonanza Magnetica. L'Imaging RM. Casistica ragionata. Mammella. A cura di A. Del Maschio, numero 4, Maggio 1997.
3. AAPM–Med. Phys. 1998, 1385-1406 Real-time B-mode ultrasound quality control test procedures Report of AAPM Ultrasound Task Group No.1
4. S Ciatto, M Rosselli Del Turco: Controversie medico-legali sulla mammografia di screening. *Attualità in senologia*, 23, anno VIII: 12-15, giugno 1999.
5. 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.
6. SG Orel, MD Schnall: MR Imaging of the Breast for the Detection, Diagnosis, and Staging of Breast Cancer *Radiology*, 220: 13-30, 2001
7. 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
8. American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BIRADS Atlas) Reston, VA: American College of Radiology 2003
9. Report AIFM-Protocollo italiano per il controllo di qualità degli aspetti fisici e tecnici in mammografia. (N.1 2004)
10. Controlli di qualità in ecografia. Documenti SIRM. Supplemento de *Il Radiologo* 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. European guidelines for quality assurance in mammography screening. Fourth edition. European Commission. Luxembourg 2006.
14. Indicatori e standard per la valutazione di processo dei programmi di screening del cancro della mammella. A cura di: L. Giordano, D. Giorni, A. Frigerio, P. Brevetti, E. Paci, M. Putrella, A. Ponti, P. Sassoli de' Bianchi e il gruppo di lavoro sugli indicatori del GISMa.
15. *Epidemiologia & Prevenzione*, Marzo-Aprile 2006, Suppl. 1

16. Il Piano regionale della prevenzione dell'Emilia-Romagna. Intesa Stato-Regioni e Province Autonome 23 marzo 2005. Bologna, giugno 2006.
17. 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.
18. Rapporto Istisan 07/26-Linee Guida per la garanzia della qualità in radiologia diagnostica e interventistica. (2007)
19. P.Golinelli, D.Acchiappati: Controlli di qualità fisici e stima di dose. Attualità in Senologia, anno XVI, N.51, maggio-agosto 2007
20. Osservatorio Nazionale Screening – Sesto Rapporto, Dicembre 2007
21. 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

Hanno contribuito alla stesura di questo capitolo:

- Rita Bisognin
- Cinzia Capelli
- Elisabetta Ceresatto
- Paola Golinelli
- Rossella Negri

Coordinatore: Ennio Gallo

NUOVE TECNOLOGIE DIAGNOSTICHE

(Gianni Saguatti)

NUOVE TECNOLOGIE DIAGNOSTICHE

RISONANZA MAGNETICA

L'impiego della Risonanza Magnetica nello studio delle lesioni neoplastiche mammarie mostra sensibilità elevata (tra il 94% ed il 100%) e specificità non altrettanto apprezzabile (soprattutto con forte variabilità di valori: tra il 37 % ed il 97%).

Non si tratta a tutt'oggi di metodica ipotizzabile nello Screening di popolazione del Carcinoma mammario, stanti le performances descritte, i costi delle attrezzature e , per conseguenza, la loro presenza ancora relativamente limitata sul piano numerico (essendo anche le Unità esistenti spesso gravate da accessi plurispecialistici).

In ambito di screening può pertanto esserne considerato opportuno l'utilizzo al fine di una stadiazione locale pre-chirurgica unicamente in casi rigorosamente selezionati, al fine di ridurre il rischio di un inevitabile overtreatment chirurgico : si ritiene dunque che la RM prechirurgica sia proponibile solo a fronte di un sospetto di multifocalità o multicentricità o controlateralità posto dall'imaging tradizionale ma che l'imaging stesso e le connesse procedure di prelievo cito-microistologico non siano in grado di risolvere .

Diversamente, e nella ipotesi futura della adozione della RM come metodica elettiva di studio per le donne ad alto rischio, le ulteriori indicazioni validate (valutazione di effetto della chemioterapia neoadiuvante, studio della mammella già trattata per carcinoma, Carcinoma unknown primary Sindrome, studio della mammella con protesi) trovano nell'ambito dei programmi di Screening una applicazione marginale e comunque collegata alle sole fasi di trattamento e follow-up.

MAMMOGRAFIA DIGITALE

Le principali tecnologie di rivelatori per mammografia digitale disponibili sono tre: i CCD, la "Computed Radiography" (CR) con impiego di fosfori fotostimolabili, e i rivelatori flat-panel. I sistemi CCD forniscono oggi e contrariamente al passato immagini a pieno campo (full-field) a scansione oppure a mosaico, essendo peraltro stati pressochè completamente sopravanzati dai sistemi CR e Full-field

I sistemi di Computed Radiography utilizzano piastre a fosfori fotostimolabili (cancellabili e riutilizzabili dopo ogni impiego) quale supporto per registrare le immagini: si tratta di sostanze luminescenti che catturano l'immagine latente per rilasciarla su stimolazione di un fascio di luce visibile di adeguata energia. La luce blu in questo modo emessa, proporzionale al segnale-X d'ingresso, viene poi raccolta e rivelata tramite un tubo fotomoltiplicatore (PMT) il cui segnale viene quindi digitalizzato. Una scansione meccanica effettua la fotostimolazione punto a punto e permette così di ottenere l'immagine digitale definitiva.

I rivelatori flat-panel sono costituiti da una matrice attiva di silicio amorfo; il pannello ha dimensioni analoghe a quelle del campo e contiene oltre agli elementi atti alla rilevazione anche l'elettronica di read-out . I flat panel si differenziano in relazione allo stadio di ingresso: in un caso uno strato di scintillatore allo Ioduro di Cesio converte i raggi X in luce visibile, poi raccolta da un fotodiodo della matrice attiva; Un secondo tipo di flat panel utilizza invece il Selenio come stadio d'ingresso, per la conversione diretta dei fotoni-X in cariche elettriche; gli elettroni prodotti

subiscono una accelerazione mediante l'applicazione di una differenza di potenziale di alcuni kV e successivamente raccolti dalla matrice attiva per la lettura.

L'avvento progressivo della mammografia digitale e la progressiva diffusione delle relative attrezzature, sta in certa parte modificando la modalità di lavoro del Radiologo di Screening. Le immagini digitali hanno notoriamente una risoluzione spaziale minore rispetto a quelle analogiche (5-10 lp/mm per le prime, 15-20 lp/mm per le seconde), ma nella definizione della qualità del digitale entrano in gioco ulteriori parametri (rumore, contrasto, range dinamico) che pure non hanno corrispettivo in mammografia analogica, per i quali in ultimo la percezione delle lesioni, soprattutto di quelle piccole ed a basso contrasto intrinseco, risulta migliore.

E' da considerare inoltre come la capacità del digitale di correggere eventuali errori di esposizione, ovviando a problemi di sotto o sovraesposizione, rappresenti un'ulteriore potenzialità per la buona percezione di una lesione.

La capacità di percezione della mammografia digitale permette di affidare alle tecniche di prelievo con ago il compito di tipizzare con maggiore accuratezza una lesione, fornendo in questo modo la possibilità di una piena pianificazione di trattamento.

La interpretazione delle immagini digitali trova la sua migliore espressione nella valutazione a monitor (soft copies), che risulta più efficace della stampa delle stesse (hard copies). Va però ricordato che la lettura a monitor richiede un pieno adeguamento della luce d'ambiente, ad evitare tramite l'oscuramento ogni possibile di abbagliamento.

BIBLIOGRAFIA

1. D Giorgi, L Giordano, E Paci, M Zappa: Organizzazione e valutazione epidemiologica di un programma di screening mammografico. Documento del gruppo italiano per lo screening mammografico (GISMa).
2. Attualità in senologia, suppl. 1, anno VIII, 1999.
3. Linee-guida della Commissione oncologica nazionale, in applicazione di quanto previsto dal Piano sanitario nazionale per il triennio 1994-1996, relativo all'azione programmata "Prevenzione e cura delle malattie oncologiche", concernenti l'organizzazione della prevenzione e dell'assistenza in oncologia. Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 127, 1/6/1996 - Serie generale.
4. Raccomandazioni per gli screening in oncologia. Lega italiana per la lotta contro i tumori, marzo 1996.
5. Consenso sugli screening in oncologia: indirizzo per la ricerca e raccomandazioni al Servizio Sanitario Nazionale. Consiglio Nazionale Ricerche e Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, Roma, giugno 1996.
6. Valutazione della qualità dello screening mammografico del carcinoma della mammella: Regione Emilia-Romagna/CDS Aziende USL Città di Bologna e Ravenna/ Agenzia sanitaria regionale. Dossier 32. Prevenzione nei luoghi di vita e lavoro.
7. European guidelines for quality assurance in mammography screening. Third edition. European Commission. January 2001.

8. Istituto Superiore di Sanità. Controllo di qualità in mammografia: aspetti tecnici e clinici. Ed. Gruppo di studio Istituto Superiore di Sanità Controllo di qualità in mammografia, 1995. Rapporti ISTISAN 95/12
9. I tumori della mammella. Linee guida sulla diagnosi il trattamento e la riabilitazione. Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario. Novembre 2003
10. S Ciatto, M Rosselli Del Turco: Controversie medico-legali sulla mammografia di screening. Attualità in senologia, 23, anno VIII: 12-15, giugno 1999.
11. GW Eklund, RC Busby, SH Miller: Improved imaging of the augmented breast. Am J Roentgenol. 151: 469-473, 1988.
12. ANPEQ MAMM Rev. 1: Protocollo per controlli di qualità degli apparecchi per mammografia Notiziario dell'esperto qualificato - Problemi professionali di radioprotezione, 51, annoXVIII: Settembre-Dicembre 1998
13. SIRM Sezione di Risonanza Magnetica. L'Imaging RM. Casistica ragionata. Mammella. A cura di A. Del Maschio, numero 4, Maggio 1997.
14. 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
15. AA. VV. : Indicazioni alla Risonanza Magnetica mammaria - Documento di Consenso 2007
16. SG Orel, MD Schnall: MR Imaging of the Breast for the Detection, Diagnosis, and Staging of Breast CancerRadiology, 220: 13-30, 2001
17. Di Maggio C, Gennaro G, La Grassa M, Pescarini L, Polico I, Toffoli A: Mammografia digitale – Radiologia Medica 2004, vol 107.,15-20
18. Di Maggio C, Giuseppetti GM, Mammografia Digitale, 2007, Poletto Editore

CITOLOGIA

(Donatella Beccati)

DIAGNOSI CITOLOGICA

La citopatologia agoaspirativa della mammella corre il rischio di essere relegata all'obsolescenza dalle biopsie mammarie guidate, per l'impossibilità di predire presenza o assenza di infiltrazione nelle lesioni non palpabili, per il tasso di diagnosi inadeguate e sospette correlato alla sempre più esigua dimensione ed alla peculiare morfologia delle lesioni rilevate in corso di screening mammografico.

Tale paradigma può essere smentito ripensando alla citopatologia come ad una diagnostica multifunzione, ossia in grado di definire la lesione, contribuire alla stadiazione pre-operatoria, rafforzare o dirimere una diagnostica per immagini sospetta. All'orizzonte si intravedono i test molecolari diagnostici che si avvarranno sempre più della citologia mammaria agoaspirativa come strumento non solo diagnostico ma anche prognostico e predittivo. Questo scenario è realizzabile a patto che la diagnosi citopatologica, particolarmente quella dei Programmi di screening mammografico, si dimostri affidabile per accuratezza, predittività, efficacia ed efficienza.

Nella ri-edizione del Protocollo della Regione Emilia Romagna, a dieci anni dall'inizio del Programma di Screening mammografico, ci si propone di rivitalizzare la competenza dei citopatologi e di aumentare la consapevolezza delle reali possibilità della citopatologia agoaspirativa della mammella.

La diagnostica citopatologica si inserisce nelle procedure di accertamento pre-operatorio delle lesioni evidenziate con mammografia. La sua accuratezza diagnostica permette di ridurre la chirurgia delle lesioni benigne, di ridurre il ricorso alla chirurgia diagnostica e di programmare una unica sessione di chirurgia terapeutica e di stadiazione.

Per la migliore efficienza della diagnosi citopatologica, è desiderabile che un Laboratorio di Diagnostica referti almeno 200/anno agoaspirati mammari.

CITOPATOLOGIA ED ISTOPATOLOGIA

Lo studio della patologia mammaria mediante agoaspirato, sebbene impegnativo sotto il profilo diagnostico, è esperienza appagante quando realizzata con appropriatezza ed accuratezza, come parte di una azione congiunta di radiologo, patologo e chirurgo. L'interpretazione accurata richiede l'attenta valutazione delle fini caratteristiche citologiche ma spesso si impernia sulla solida conoscenza dell'aspetto architetturale dei frammenti tissutali. Pertanto, è superfluo ribadire che per la citopatologia mammaria è richiesta competenza ed esperienza dell'istopatologia mammaria. Rimandando ai testi specialistici la trattazione sistematica della patologia mammaria, si propone un sommario delle più frequenti condizioni patologiche suddivise pragmaticamente in rapporto alla espressione di morfologia caratteristica ed alla possibilità di riconoscimento citomorfologico.

ENTITA' CON CRITERI MORFOLOGICI BEN DEFINITI

LESIONI BENIGNE

Cisti

La mastopatia fibrocistica della mammella è la condizione più frequente della donna adulta. E' diffusa la prassi dell'aspirazione a scopo terapeutico della cisti, scartandone il liquido se è citrino e

trasparente. L'eventualità di riscontrare un carcinoma in cisti mammaria, seppure descritta, è molto rara.

La cisti semplice è rappresentata da rari macrofagi schiumosi, lamine di cellule pavimentose di rivestimento, simili a cellule mesoteliali, comprese le "finestre" intercellulari. Molto spesso si apprezza la metaplasia apocrina, caratterizzata da cellule poligonali coese in lamine con bordo citoplasmatico netto e basso rapporto Nucleo/citoplasma (N/C). Il citoplasma è solitamente granuloso, con tonalità rosa o arancio dei granuli, non uniformemente distribuiti. Il carcinoma apocrino non va considerato a meno che la popolazione sia abbondante e monomorfa, con nucleoli straordinariamente prominenti e con evidente anisonucleosi.

Nel caso in cui il fluido della cisti sia ematico con detriti cellulari, è opportuno considerare la presenza di una lesione proliferativa intraduttale, con la raccomandazione di ri-aspirare qualsiasi cisti o massa residua.

Fibroadenoma

L'agoaspirazione di un fibroadenoma è azione di conferma, il criterio diagnostico più importante essendo il contesto clinico. Pertanto, qualora il Patologo sia anche colui che esegue l'agoaspirato, la diagnosi è quasi sempre formulata immediatamente.

La classica morfologia del fibroadenoma comprende lamine coese di epitelio benigno, spesso fluenti in papille rotonde che assumono diramazioni "a corna d'alce". Completano il quadro frammenti di stroma ipocellulare e nuclei bipolari nudi dispersi sullo sfondo. Seppure non frequentemente, l'aspirato può contenere una piccola quantità di siero, presumibilmente esistente all'interno degli spazi rivestiti dall'epitelio. Questo siero non va confuso con materiale colloide o mucoso del carcinoma mucinoso.

Nell'agoaspirato di un fibroadenoma, sebbene non abitualmente apprezzata nelle sezioni istologiche, un moderato grado di atipia è spesso la regola piuttosto che l'eccezione. Ciò può essere allarmante per il neofita. Tuttavia, se l'aspetto complessivo ed il contesto clinico sono coerenti con un fibroadenoma, e sono presenti rare singole cellule intatte (con citoplasma), la diagnosi è corretta. Bisogna essere sempre in guardia rispetto al carcinoma insorgente in fibroadenoma o in sua prossimità.

La filosofia di lasciare o asportare un fibroadenoma varia in rapporto all'orientamento del chirurgo ed ai fattori di rischio della Paziente. Più spesso la lesione è asportata per ridurre l'ansia della Paziente e per l'atteggiamento prudente del clinico. In tali casi, l'opportunità della correlazione istologica e dell'esame del tessuto mammario limitrofo alleviano la preoccupazione concernente l'atipia epiteliale.

Tumore fillode

La presentazione clinica del tumore fillode è parallela a quella del fibroadenoma, ad eccezione del più rapido accrescimento e della maggiore dimensione del primo. L'agoaspirato della lesione è simile al fibroadenoma; tuttavia i frammenti di stroma sono decisamente più cellulari, ed i nuclei bipolari sono più ampi e pleomorfi. La biopsia è necessaria non solo per formulare la diagnosi ma anche per graduare il tumore fillode.

NEOPLASIE MALIGNI: ASPETTI CONSUETI ED INCONSUETI

Gli aspetti citologici delle lesioni maligne di seguito descritte, qualora il campione sia adeguato, possono essere considerati isto-equivalenti. Pertanto, la terapia definitiva essere pianificata ed eseguita sulla base della diagnosi citologica su agoaspirato.

Se la diagnostica clinica e strumentale non confermano la diagnosi citologica di carcinoma, deve essere ricercata la definizione istopatologica microistologica preoperatoria oppure intraoperatoria della lesione.

Carcinoma duttale

L'aspetto tipico è costituito da abbondante cellularità, in cui concomitano aggregati tridimensionali tessutali e cellule carcinomatose intatte isolate in grande quantità. I piccoli nuclei bipolari nudi tanto frequenti negli aspirati benigni, dovrebbero essere rari - solitamente assenti - nello sfondo e non osservati nei frammenti tessutali. La morfologia cellulare del carcinoma duttale è notoriamente blanda, ma anche nel carcinoma ben differenziato, i criteri nucleari differiscono dall'epitelio mammario benigno ed includono un lieve grado di anisonucleosi, lieve irregolarità della membrana nucleare, nucleolo piccolo ma prominente. All'interno dei gruppi cellulari, si osservano coesione, nuclei improntati, e alla periferia alcune cellule isolate più discoese. Le cellule isolate sullo sfondo del preparato hanno le medesime caratteristiche del nucleo e citoplasma intatto sebbene fragile, spesso eccentrico rispetto al nucleo, così da apparire colonnari.

Nelle neoplasie meno differenziate, l'anisonucleosi ed il pleomorfismo dei nuclei diviene più evidente ed i nucleoli possono essere molto ampi ed irregolari. Sono presenti tutti i criteri di malignità, mitosi comprese. Non è difficile aspirare un campione abbondante né diagnosticare tali lesioni. Se è presente necrosi, bisogna considerare la diagnosi di carcinoma intraduttale. La diagnosi differenziale tra carcinoma intraduttale ed infiltrante è difficile, se non impossibile.

Carcinoma lobulare

Questo istotipo è caratterizzato da stroma fibroso e l'agoaspirato può produrre una esigua cellularità. Oppure gli strisci possono essere abbastanza cellulari, ma dimostrano sempre cellule relativamente piccole con minimi caratteri di malignità ad eccezione dell'alto rapporto N/C. Solamente la loro discoesione, la disposizione in "tandem" e l'occasionale mucina intracitoplasmatica (lumi o corpi Magenta) costituiscono i criteri appropriati per la diagnosi.

Carcinoma mucinoso (colloide)

Si tratta di una entità distinta, solitamente paucicellulare con abbondante mucina. Le cellule sospese nel muco sono abitualmente piccole con minimi caratteri di malignità. E' importante identificare questa entità per il suo decorso meno sfavorevole.

Carcinoma midollare

La caratteristica peculiare di questa neoplasia è rappresentata da cellule ampie e pleomorfe, diffusamente disperse ed accompagnate da linfociti. Paragonata al carcinoma duttale, anche questa lesione presenta un decorso più favorevole. Le cellule epiteliali isolate tendono a perdere il citoplasma con lo striscio, risultando in nuclei "nudi" rotondi con nucleolo centrale estremamente prominente, molto ampi rispetto ai linfociti maturi coesistenti. Questo istotipo può essere confuso con il carcinoma intraduttale alto grado tipo comedo, da cui differisce per l'assenza di necrosi e la presenza dei linfociti.

Metastasi mammarie di carcinoma

La storia clinica è imperativa per definire se la lesione mammaria rilevata ed aspirata sia mammaria primitiva e non metastatica da altra sede. Se la morfologia citologica non immediatamente assomiglia ad una lesione mammaria tipica, la metastasi deve essere considerata ed esclusa. Le metastasi mammarie più frequenti derivano da melanoma, carcinoma del polmone e della tiroide. Sarcomi primitivi e linfomi sono una rara eventualità.

LESIONI CON ASPETTI EQUIVOCI

LESIONI BENIGNE

Mastopatia proliferativa

I criteri citologici non hanno netta definizione, basata su esiguo numero di casi. Numerose di queste lesioni sono non-palpabili e producono campioni con scarsa cellularità, aggravando così la complessità della diagnosi. In generale, le lesioni suggestive di carcinoma lobulare o duttale in situ presentano minore pleomorfismo nucleare, maggiore coesione, cellule mioepiteliali, contorni cellulari ben definito senza sovrapposizione, nucleoli piccoli, e cromatina nucleare blanda. Qualsiasi lesione sospetta dovrebbe essere biopsiata oppure immediatamente ri-aspirata se il campione non è rappresentativo.

NEOPLASIA BENIGNE/BORDERLINE

Mammella gravidica/lattante – Adenoma lattante

Le tumefazioni di parte della mammella durante gravidanza ed allattamento sono il perfetto target dell'agoaspirato ma possono fornire pattern confondente, specialmente se il contesto clinico è sconosciuto. Sono immediatamente apprezzabili l'abbondante cellularità, le ampie cellule singole con citoplasma fragile ed unico nucleolo prominente. Il processo secretorio è indicato dalla presenza di vacuoli citoplasmatici e fondo granulare. L'assenza di pleomorfismo e l'informazione anamnestica prevengono la diagnosi falso-positiva. Tuttavia il carcinoma si verifica anche durante la gravidanza e se si ottiene un campione sospetto, si raccomanda fortemente la biopsia in quanto la stimolazione ormonale gestazionale accelera l'accrescimento della neoplasia.

CARCINOMI NON INFILTRANTI E BASSO GRADO

Carcinoma duttale in situ

Questa lesione atterrisce il citopatologo come nessuna altra. Da un lato, la morfologia della cellule è abitualmente alto grado, con caratteristiche maligne ovvie. Il fondo di necrosi cellulare indica intuitivamente la malignità. Tuttavia l'esperienza ha insegnato che questi aspetti derivano da una lesione intraduttale, non infiltrante. Sebbene la chirurgia sia abitualmente conservativa, bisogna decidere sulla necessità di dissezione ascellare o linfonodo sentinella.

La morfologia citologica varia in rapporto al grado di differenziazione della lesione, da caratteristiche minime di malignità ad aspetti alto grado in cui le cellule sono considerevolmente ingrandite. I nuclei hanno nucleoli prominenti e pleomorfi e disegno cromatinico anormale. Nelle lesioni alto grado, la necrosi è assai evidente mentre nelle ben differenziate la necrosi può essere minima o assente, confondendo ulteriormente l'interpretazione. Il disegno cribriforme può essere presente per aiutare la diagnosi differenziale dall'iperplasia duttale atipica, ma non ci si può fare assegnamento per escludere il carcinoma infiltrante.

Papilloma intraduttale vs Carcinoma papillare ben differenziato intracistico

La presentazione clinica di queste lesioni è simile ed è costituita da una massa non palpabile accompagnata talora da capezzolo sanguinante. Analogamente, la citologia non offre caratteristiche utili per la diagnosi differenziale e generalmente solo la biopsia definisce la lesione. In entrambe le lesioni si osservano cellularità abbondante con numerose cellule coniche e colonnari, e nuclei all'apice del cono, e lamine di cellule duttali saldamente coese. Il carcinoma intracistico tende a presentare popolazione cellulare monomorfa con polimorfismo lieve-moderato, mentre il papilloma

è più polimorfo con cellule duttali iperplastiche mescolate a lamine di cellule con metaplasia apocrina. In entrambe le lesioni sono presenti macrofagi e fondo granuloso, semplici caratteristiche di ogni lesione cistica.

Carcinoma lobulare in situ

Questa lesione è raramente aspirata in quanto non palpabile e priva di ovvio segnale radiografico. Quando aspirata incidentalmente, è caratterizzata da numerose cellule, piccole, monotone e disperse, simili al carcinoma lobulare infiltrante, e quindi basso grado, talvolta con lumi citoplasmatici.

Carcinoma tubulare

Nell'agoaspirato questa neoplasia presenta tubuli intatti sparsi in forma di cilindri sul vetrino. Ne risulta un aspetto caratteristico con le pareti esterne della porzione convessa del "tubulo" parallele sul medesimo piano focale. Non è raro osservare ramificazioni del "tubulo" da non confondere con le arborescenze tipiche del fibroadenoma. In questa diagnosi differenziale è di supporto l'assenza di cellule mioepiteliali nel carcinoma tubulare. Le singole cellule sono di piccola dimensione, uniformi, con nucleoli indistinti.

VALUTAZIONE DELL'ACCURATEZZA DIAGNOSTICA

Le categorie diagnostiche ed il calcolo dei parametri utili per la valutazione dell'accuratezza diagnostica non si differenziano da quello consigliato nella precedente edizione del Protocollo.

CATEGORIE DIAGNOSTICHE

CI INADEGUATO/NON RAPPRESENTATIVO

La designazione di un agoaspirato come "inadeguato" è in certa misura soggettiva e può dipendere dall'esperienza dell'Aspiratore e del Citopatologo. Il giudizio finale sulla rappresentatività del campione deriva dal confronto e dalla coerenza dei reperti radiologico e citopatologico.

Esistono tuttavia alcune condizioni oggettive di non adeguatezza/non rappresentatività, costituite da:

- campione privo di elementi cellulari organo-specifici ovvero acellulare
- campione pauci-cellulare (parametro quantitativo suggerito: meno di 5 gruppi di cellule epiteliali non atipiche)
- allestimento non ottimale per
 - artefatti da schiacciamento
 - essiccamento inappropriato (prima della fissazione in fluido)
 - essiccamento troppo lento (se fissazione all'aria)
 - eccessivo spessore dello striscio
 - eccesso di sangue
 - eccesso di fluido edematoso

Suggerimenti:

- Descrizione della presentazione e delle componenti costitutive del campione
- Commento sulle cause di non adeguatezza/non rappresentatività.
- Registrazione e monitoraggio delle cause di non adeguatezza/non rappresentatività.

Aspirati da lesioni specifiche quali cisti, processi infiammatori, liponecrosi, e campioni di secreto mammario, possono non contenere cellule epiteliali ma non devono essere registrati in questa categoria diagnostica.

Frequenza consigliata di C1: inferiore a 25%

Frequenza consigliata di C1 (quando la diagnosi istologica finale sia carcinoma): inferiore a 10%

C2 BENIGNO

Designa un agoaspirato adeguato in cui non si riscontrano cellule con caratteri di atipia o malignità.

Caratteristiche morfologiche:

- Cellularità scarsa o moderata
- Cellule epiteliali duttali regolari
- Monostrato
- Sfondo di nuclei ovali (bipolari - mioepiteliali)
- Macrofagi
- Cellule con metaplasia apocrina
- Frammenti di stroma fibroso ed adiposo

Suggerimenti

- Qualora possibile ed utile ai fini multidisciplinari, dovrebbe essere formulata non solo la diagnosi conclusiva di benignità ma anche quella specifica di lesione: cisti apocrina, fibroadenoma, papilloma, mastite, liponecrosi, ectasia duttale ecc.
- Casistica particolare: Aspirati da 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 diagnostica.

Tasso di Falsi Negativi consigliato inferiore a 5%

C3 ATIPIA IN LESIONE PROBABILMENTE BENIGNA

Designa un agoaspirato adeguato con caratteristiche di lesione benigna, in cui sono inoltre presenti uno o più dei seguenti parametri:

- pleomorfismo dei nuclei
- tendenza alla discoesione intercellulare

Suggerimenti

- Il parametro "ipercellularità" non è necessario né sufficiente per collocare una lesione nella categoria diagnostica C3
- Le lesioni benigne più frequentemente registrabili C3 possono essere:
 1. Fibroadenoma
 2. Mastopatia Fibro-cistica
 3. Lesione sclero-elastosa
 4. Papilloma
- Le lesioni maligne più frequentemente registrabili C3 sono:
 1. Carcinoma Duttale Grado 1

2. Carcinoma Tubulare
3. Carcinoma Cribriforme
4. Carcinoma Lobulare
5. Carcinoma Duttale e Lobulare
6. CDIS Basso grado

Valore Predittivo Positivo consigliato: 30%

C4 SOSPETTO DI MALIGNITÀ OVVERO CARCINOMA PROBABILE

Designa un agoaspirato con caratteristiche suggestive ma non diagnostiche di malignità.

Condizioni:

- Alcune cellule con aspetti di malignità in campione con cellularità scarsa, o con interpretazione limitata da artefatti di conservazione e preparazione
- Campione con caratteristiche di malignità non inequivocabili
- Cellule con aspetti di malignità in contesto disomogeneo con componente benigna

Alcune lesioni benigne possono presentare caratteristiche suggestive ma non diagnostiche di malignità. Si raccomanda cautela nella diagnosi di C4 quando il caso possa presentare, oltre alle anomalie cellulari, caratteristiche riferibili a:

- Fibroadenoma
- Mastopatia Fibro-cistica
- Lesione sclero-elastosica
- Papilloma
- Mastite
- Liponecrosi
- Adenosi Sclerosante

Le lesioni maligne più frequentemente registrabili C4 sono:

- Carcinoma Duttale G1 – G2
- Carcinoma Tubulare
- Carcinoma Lobulare
- Carcinoma Duttale e Lobulare
- Carcinoma Cribriforme
- CDIS G1 – G2

Valore predittivo positivo consigliato 80%

C5 MALIGNO OVVERO CARCINOMA O ALTRE NEOPLASIE MALIGNI

Designa un agoaspirato 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

- In un contesto multidisciplinare, dalla coerenza tra diagnosi citologica e reperto mammografico il Radiologo può con un buon grado di certezza indicare se trattasi di carcinoma infiltrante oppure non infiltrante.

Valore Predittivo Positivo consigliato superiore a 98%

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 agoaspirazione e quindi sottoposta a chirurgia.

Sensibilità assoluta (C5) Numero dei carcinomi diagnosticati C5 espresso come percentuale del 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 totale dei carcinomi aspirati

Specificità (casi biopsiati) numero delle lesioni benigne correttamente identificate (numero di C2 meno i Falsi Negativi) espresso come percentuale del 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 totale delle diagnosi C2.

Caso Falso Negativo il caso diagnosticato C2 che nell'arco di due anni si dimostra essere un carcinoma. Questo parametro necessariamente 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 totale dei carcinomi aspirati

Tasso di Falsi Positivi Numero di Falsi Positivi espresso come percentuale del totale dei carcinomi aspirati

Tasso di Inadeguati Numero dei campioni inadeguati C1 espresso come percentuale del 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

LIKELYHOOD RATIO PER CARCINOMA LR+

Indica la probabilità che un paziente ha di avere 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 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.

Modalità di calcolo dei Parametri di Qualità

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.

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%

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	$= \frac{1+25}{6+25} x 100$
SENSIBILITA' COMPLETA	$= \frac{1+2+3+25}{6+25} x 100$
SPECIFICITA' (solo casi biopsiati)	$= \frac{22}{24} x 100$
SPECIFICITA' (completa) (si assume che tutti i casi C3 non biopsiati siano benigni)	$= \frac{22+28}{24+27+28+29} x 100$
VALORE PREDITTIVO POSITIVO C5	$= \frac{31-19}{31} x 100$
VALORE PREDITTIVO POSITIVO C4	$= \frac{2}{32-26} x 100$
VALORE PREDITTIVO POSITIVO C3	$= \frac{3}{33} x 100$
VALORE PREDITTIVO NEGATIVO C2	$= \frac{34-4}{34} x 100$
TASSO DI FALSI NEGATIVI (Esclude gli inadeguati)	$= \frac{4}{6+25} x 100$
TASSO DI FALSI POSITIVI	$= \frac{19}{6+25} x 100$
TASSO DI INADEGUATI	$= \frac{35}{36} x 100$
TASSO DI INADEGUATI (diagnosi finale carcinoma)	$= \frac{5}{6+25} x 100$
TASSO DI C3	$= \frac{33}{36} x 100$
TASSO DI C4	$= \frac{32}{36} x 100$
TASSO DI SOSPETTI (C4+C3)	$= \frac{32+33}{36} x 100$

COMMENTO

La citologia agoaspirativa è operatore-dipendente. La valutazione comparativa interlaboratorio dei parametri di accuratezza dei Round regionali conclusi ha dimostrato una certa variabilità.

Rispettate le indicazioni per l'esecuzione dell'agoaspirato della lesione mammaria, concordate tra Professionisti e contenute nei diagrammi di flusso della precedente edizione del Protocollo, si assume che la variabilità sia perlopiù attribuibile all'atteggiamento prudente del radiologo e del patologo. Tuttavia, la correlazione diretta tra parametri di accuratezza rispettati e carico di lavoro depono a favore del ruolo rilevante dell'esperienza e del training acquisiti preliminarmente, dai quali derivano l'efficienza dell'aspirato e la affidabilità della diagnosi.

ISTOPATOLOGIA

A- Biopsie percutanee (Core biopsies)

B- Campioni chirurgici

(Maria Grazia Cattani
Maria Pia Foschini
Vincenzo Eusebi)

DIAGNOSI ISTOLOGICA PREOPERATORIA

AGOBIOPSIA O BIOPSIA PERCUTANEA, (CORE BIOPSY) BP

La biopsia percutanea preoperatoria (core biopsy) è una pratica diagnostica ampiamente diffusa nei programmi di screening.. Essa fornisce una diagnosi istologica preoperatoria affidabile che consente la programmazione terapeutica, idealmente in un'unica procedura operativa. Per questo motivo dovrebbe essere incentivata, *in strutture adeguatamente organizzate*, la metodica di processazione veloce (fast track) che in 1 ora e 30 minuti *puo'* permettere una diagnosi istologica definitiva.

Ruolo della diagnosi istologica preoperatoria è di:

- Fornire la diagnosi di natura della lesione, evitando l'intervento chirurgico in molte lesioni benigne.
- Consentire la programmazione di provvedimenti terapeutici specifici. E' spesso 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 durante l'intervento chirurgico con conseguente risparmio dei tempi operatori (tecnica fast track)¹³.
- Fornire i principali markers biologico prognostici (assetto recettoriale, indici di proliferazione, sovraespressione del c-erb) prima dell'intervento chirurgico, indispensabili in caso di chemioterapia neoadiuvante (tecnica fast track)¹³

Varie sono le metodologie e i presidi utilizzabili per la biopsia percutanea. L'elemento fondamentale è di utilizzare, caso per caso, la metodica meno invasiva, che possa dare però la migliore definizione diagnostica, tenendo in considerazione anche il rapporto costo/beneficio.

Schematicamente si parla di:

- Agobiopsia tradizionale (tru-cut) prevalentemente impiegata nelle lesioni palpabili e non palpabili della mammella. Viene effettuata a mano libera, sotto guida ecografica o stereotassica. E' una tecnica di campionamento della lesione, dotata di elevata sensibilità e specificità.
- Agobiopsia con aspirazione automatica (vacuum-assisted) (mammotome), indicata nelle lesioni mammografiche sospette. Puo' essere effettuata sotto guida ecografica o piu' comunemente steretoassica. Consente un' ampia valutazione della lesione in quanto permette di ottenere con un'unica inserzione un numero elevato di frammenti tissutali mammari.
- Sistema ABBI. E' una tecnica di prelievo con dispositivo di grosso calibro, assimilabile ad una biopsia chirurgica incisionale. Può pertanto essere utilizzata prevalentemente nei raggruppamenti di microcalcificazioni superiori ai 2-2,5 cm.

DIAGNOSI ISTOLOGICA PREOPERATORIA MEDIANTE MAMMOTOME: 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 opacita'.

2) *Modalita' prelievo*

Lo strumento (probe), inserito sotto guida mammografica e fornito di un ago di 8-11-14 gauge, e' 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 12 prelievi che vengono condotti in corrispondenza di specifiche coordinate topografiche idealmente riconducibili al quadrante di un orologio: 6 prelievi in corrispondenza delle ore pari, 6 in

corrispondenza delle ore dispari. In presenza di microcalcificazioni i frustoli tissutali ottenuti vengono radiografati ed immediatamente 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.
- Lastra dei frustoli prelevati.
- Dati clinici (copia del referto mammografico contenente le indicazioni relative alle caratteristiche della lesione individuata e alle sue dimensioni).

In Anatomia Patologica tutto il materiale pervenuto viene processato secondo routine e per ogni blocchetto viene allestito un preparato istologico (vetrino) con tre sezioni in E.E. (Ematossilina-Eosina) a 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.

E' consigliato che non più di quattro frustoli siano inclusi in un unico blocchetto.

4) *Diagnosi istologica e refertazione.*

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

Nelle lesioni maligne, il carcinoma duttale in situ (CDIS) viene distinto in tre gradi (sec. Holland et al)¹¹ e viene specificato il numero di preparati istologici in cui la lesione e' presente. Per il carcinoma infiltrante, viene indicato l'istotipo. Il tessuto ottenuto e' inoltre idoneo per la ricerca dei principali parametri biologici prognostici e/o predittivi.

Tempo di risposta: 5 giorni lavorativi.

Il team multidisciplinare (radiologo, patologo, chirurgo, oncologo) discute settimanalmente i casi con problematiche terapeutiche, in particolare vanno sottoposti a discussione casi classificati come lesioni ad incerta potenzialità di malignità (B3 vedi paragrafo 5) e la diagnosi di benignità (B2 vedi paragrafo 5) che vanno confrontate con il quadro radiologico per *assicurare la rappresentatività* del risultato.

Le principali difficoltà diagnostiche che il patologo può incontrare sono dovute a:

- Frammentarietà 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 della stessa difficoltà che il patologo può incontrare nella diagnosi intraoperatoria di lesioni proliferative complesse mammarie. La diagnosi preoperatoria su agobiopsia consente, a differenza dell'esame intraoperatorio, di ricorrere all'utilizzo di tecniche immunoistochimiche e a seriazione del materiale.
- Parzialità della lesione. Il non totale campionamento della lesione può comportare una sottostima della lesione stessa: ad esempio il 20% del carcinoma in situ, associati a microcalcificazioni, presenta focolai infiltrativi all'intervento chirurgico definitivo.
- Asportazione totale della lesione in fase preoperatoria. Nelle lesioni piccole e' possibile che il focolaio neoplastico venga completamente asportato per cui al momento del successivo 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 di tipo fibroso-cicatrizziale che possono rendere più

difficoltosa la valutazione istologica del tessuto residuo ma che in genere non sono tali da impedirlo. In lesioni piccole è anche difficile ricostruire la lesione, specie in tema di dimensioni.

- Dislocazione cellule epiteliali lungo il tragitto dell'ago e anche nei linfonodi regionali. Tutte le manovre diagnostiche che comportano l'inserimento di un ago all'interno di una lesione (dal prelievo citologico alla biopsia istologica) possono determinare dislocamento di cellule epiteliali che può creare aspetti di pseudoinfiltrazione³.

5) *Standardizzazione della modalità di refertazione.*

Il sistema in uso nelle Linee Guida Europee si riferisce a quelle del Regno Unito (Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening NSHSBSP Publication, n.58 Gennaio 2005)^{10,11} prevede l'adozione di cinque categorie diagnostiche, analoghe ma non uguali alle cinque categorie della refertazione citologica, qui di seguito riportate^{5,10,12}

B1: tessuto normale o non adeguato. Indica un frustolo agobiottico in cui è rappresentato il parenchima mammario normale o in cui è presente unicamente tessuto adiposo o fibroso. In questo caso è molto importante la valutazione multidisciplinare della lesione (discussione radiologo e patologo) che deve stabilire se il quadro istologico sia rappresentativo della lesione radiologicamente sospetta o se il prelievo sia da ritenersi inadeguato .

B2: lesione benigna. Questa categoria include tutte le lesioni benigne della mammella, dal fibroadenoma all'adenosi ed epiteliosi florida. È importante controllare se le microcalcificazioni individuate istologicamente corrispondano a quelle mammograficamente sospette. L'approccio multidisciplinare è fondamentale per stabilire la corrispondenza del quadro istologico con il dato clinico.

B3: lesione ad incerta interpretazione e potenziale di malignità. Comprende le lesioni papillari, la cicatrice radiale (lesione focale scleroelastica), il tumore filloide, la neoplasia lobulare in situ (LN) e l'iperplasia duttale atipica.

B4: lesione sospetta. Rientrano in questa categoria diagnostica i casi in cui la diagnosi di carcinoma non può essere posta con certezza per problemi tecnici (ad es. frammenti tissutali con modificazioni artefattuali da alterata fissazione) e le lesioni molto rare (ad es. angiosarcoma della mammella) che necessitano della valutazione completa del materiale istologico definitivo.

B5: lesione neoplastica maligna. Rientrano in questa categoria i casi di carcinoma in situ e di carcinoma invasivo.

La refertazione con le cinque categorie diagnostiche presenta i vantaggi di costituire una standardizzazione precisa e facilmente riproducibile, di essere di agevole interpretazione per il clinico e di sottolineare l'importanza della valutazione multidisciplinare nella diagnostica preoperatoria mammaria. I limiti sono quelli di accomunare le diverse metodiche di agobiopsia. Mentre la core biopsy tradizionale è una tecnica di campionamento della lesione, il Mammotome per le quantità di prelievi che è in grado di eseguire e per le piccole dimensioni della lesione biopsiata, consente spesso una valutazione più completa della lesione stessa. Di conseguenza le categorie diagnostiche B3 e B4 sono relativamente poco usate mentre la categoria B5 può essere molto articolata e dettagliata.

Scheda per la refertazione diagnosi istologica preoperatoria tradotta dalle linee guida Europee, parzialmente modificato (vedi allegato A)

CONCLUSIONI

L'identificazione di carcinomi mammari in corso di screening è il risultato di un lavoro di gruppo con correlazioni cliniche, mammografiche, ecografiche e cito-istologiche.

La valutazione dei risultati di un programma di screening deve, a nostro parere, essere fatta, in condizioni ideali, dal centro che per primo ha esaminato la paziente ed ha promosso le successive indagini. Se esiste questa centralità operativa i tempi di valutazione globale sono sensibilmente ridotti e, in caso di lesioni benigne, si può nella stessa seduta ambulatoriale tranquillizzare la paziente evitando ulteriori indagini e stati di ansia. Un responso di benignità eviterà quindi ulteriori trattamenti, mentre in caso di risposte dubbie o maligne si potrà programmare l'intervento terapeutico più adatto per la singola paziente. A questo proposito viene suggerito di incentivare la metodica fast track (11).

E' indicata l'adesione a controlli di qualità della lettura.

E' auspicabile una revisione delle proprie casistiche correlando i risultati della istologia pre-operatoria con gli esami istologici definitivi e mantenendosi aggiornati anche sulle pazienti che sono in follow-up.

E' inoltre consigliata l'adozione degli indicatori proposti dalle Linee Guida Europee: il tasso di inadeguati, la sensibilità, la specificità, il valore predittivo, positivo di B5, B4 e B3.

MATERIALE CHIRURGICO

In questo paragrafo verranno descritte, sinteticamente, le procedure ottimali, consigliate dalle linee guida internazionali, per l'esame macroscopico e il campionamento del materiale chirurgico.

Come premessa, va notato che il tipo di procedura chirurgica è influenzato dalla diagnosi pre-operatoria su biopsia o esame citologico o dalla diagnosi estemporanea condotta durante l'intervento stesso (esame estemporaneo al congelatore). Le Linee Guida Europee (LGE) raccomandano, per motivi di ordine legale, di pesare il tessuto inviato per esame istologico.

In caso di *lesioni non palpabili (microcalcificazioni)* l'esame estemporaneo al congelatore è *sconsigliato*, in quanto nella maggior parte dei casi genera diagnosi non conclusive, pregiudicando la valutazione definitiva del pezzo. In sostituzione dell'esame al congelatore, 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.

PRINCIPI GENERALI DI PROCESSAZIONE DEL MATERIALE CHIRURGICO

La procedura ottimale prevede l'invio del materiale fresco, in modo da poter ottenere campioni di tessuto per colture citogenetiche o da congelare per tests molecolari ed anche viene facilitato l'allestimento di macro sezioni. L'invio del materiale fresco prevede che il materiale venga esaminato dal Patologo entro un tempo massimo di 20-30 minuti, per il quale necessitano coordinazioni ottimali e logistica adeguata con le sale chirurgiche. *E' necessario che il campione sia corredato di esame mammografico per orientamento. Inoltre il campione deve pervenire orientato dal chirurgo con chiarezza* (vedi dopo).

PROCESSAZIONE DI CAMPIONI CHIRURGICI PER ESAME ROUTINARIO

1. Adeguata fissazione in formalina: il campione chirurgico viene posto in un contenitore con quantità sufficiente di formalina tamponata (il pezzo chirurgico deve essere completamente immerso in una quantità di fissativo pari a 2 o 3 volte il volume del pezzo stesso). Pezzi di grandi dimensioni (orientativamente di dimensioni maggiori a cm 5 di asse maggiore) andranno sezionati dal Patologo affinché la formalina possa penetrare adeguatamente. Il campione andrà sezionato **previa colorazione con inchiostro di china** e senza alterarne la forma o pregiudicarne l'orientamento e la valutazione dei margini (vedi allegato B). L'orientamento del pezzo è di vitale importanza.
2. Foglio di accompagnamento con richiesta di esame anatomopatologico Il Patologo o 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.
3. Esame macroscopico del campione chirurgico: L'esame macroscopico e la relativa descrizione del campione chirurgico costituiscono il primo momento della diagnosi anatomopatologica: un esame macroscopico non corretto con relativa descrizione deficitaria portano necessariamente a una diagnosi errata o incompleta. L'esame macroscopico si compone di varie fasi:
 - a. esame "esterno" del campione :

Prima di effettuare qualsiasi taglio, il Patologo dovrà annotare le seguenti caratteristiche:

- Dimensioni del campione (almeno due dimensioni, meglio tre)
- Peso del campione
- Presenza di eventuali reperi chirurgici per l'orientamento (vedi allegato B)
- Consistenza

b. marcatura dei margini chirurgici con inchiostro di china

(vedi allegato A): il tessuto va cosparso con inchiostro di china che va "fissato" con rapida immersione in liquido di Bouin.

c. sezionamento del pezzo:

Il campione chirurgico va sezionato, con tagli paralleli (vedi Allegato B). Il Patologo esaminerà poi ogni sezione per valutare presenza di lesioni e le caratteristiche del tessuto. In particolare, andranno annotate nella descrizione:

- Numero, dimensioni e sede (in relazione ai reperti se presenti) delle lesioni individuate.
- Aspetto della/e lesione/i: consistenza, colore, margini arrotondati/sfrangiati, eventuale riscontro macroscopico di necrosi, emorragia, calcificazioni.
- E' importante fotografare ogni sezione e le relative lesioni.

d. esame radiologico del pezzo :

Questo è necessario, per lesioni non palpabili, con microcalcificazioni, ed è comunque consigliabile ogni volta che non si apprezzano chiare lesioni macroscopiche o se il tessuto mammario è fibroso. L'esame radiologico delle singole fette ottenute come da allegato B, permetterà di campionare selettivamente le aree con lesione.

e. campionamento:

- Campionamento e valutazione dei margini: I margini chirurgici possono essere campionati con tre modalità: **a)** cosiddetto "peeling", **b)** sezioni perpendicolari in blocchi ordinari, **c)** sezioni perpendicolari in macrosezioni (vedi allegato C). Infine i margini possono essere separatamente e specificatamente inviati dal chirurgo²
- Campionamento della lesione e del tessuto circostante: ogni lesione deve essere campionata. in caso di lesioni macroscopicamente multiple è buona norma campionare anche il tessuto apparentemente sano interposto per verificare istologicamente che le lesioni siano effettivamente separate.
- Campionamento dei linfonodi ascellari: tutti i linfonodi devono essere prelevati e inclusi per esame istologico. Il loro campionamento ottimale è descritto nell'allegato D. Nell'allegato E è descritto il campionamento del linfonodo sentinella.

Raccomandazioni specifiche in relazione ai differenti tipi di campione chirurgico:

Nodulectomie

- 1- Se il campione chirurgico è uguale o inferiore a 3 cm, la procedura ottimale è l'inclusione in toto.
- 2- Se il campione è di dimensioni superiori ai 3 cm, e si tratta di lesione non palpabile, non visibile macroscopicamente o microcalcificazioni, l'ideale è eseguire una radiografia del pezzo (meglio dopo averlo sezionato) ed eseguire

così il campionamento per l'esame istologico in relazione a quanto visualizzato nella radiografia.

- 3- In ogni caso, è opportuno ricordare che, soprattutto in caso di carcinomi in situ le dimensioni radiografiche e/o macroscopiche sono spesso inferiori a quelle istologiche e, pertanto sarà bene campionare lesione e tessuto apparentemente sano circostante (meglio se nello stesso campione) per una corretta valutazione delle dimensioni della lesione. A questo scopo, sono particolarmente utili le *macrosezioni* (vedi allegato C)⁹
- 4- 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.

Ampie Escissioni (Nodulectomie Allargate, Quadrantectomie)

- 1- E' molto importante che il pezzo chirurgico giunga orientato almeno riguardo il piano capezzolo, piano superficiale e fascia-piano profondo. Questo è indispensabile perchè l'orientamento possa essere mantenuto nel campionamento e durante la processazione e consentire una corretta valutazione dei margini di resezione sulla sezione istologica. In caso di microcalcificazioni il pezzo andrà radiografato per poter effettuare il campionamento in relazione alle microcalcificazioni.
- 2- Il campionamento preferibilmente va effettuato con sezioni parallele all'asse capezzolo-piano profondo.
- 3- In caso di mancato riscontro delle microcalcificazioni al momento dell'esame microscopico, i blocchi paraffinati dovranno essere radiografati per accertarsi che microcalcificazioni non siano presenti nello spessore di tessuto incluso, non raggiunto dalla sezione esaminata microscopicamente.

Allargamenti (Riescissioni)

- 1- Il pezzo chirurgico di un allargamento o riescissione per margini positivi, deve essere orientato dal chirurgo per permettere la campionatura mirata in relazione al/i margine/i riscontrato/i precedentemente positivo/i.
- 2- Nel caso si reperisca ancora lesione 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

- 1- Se la mammella giunge separata dal cavo ascellare deve essere orientata dal chirurgo, per esempio ponendo un repere sul versante ascellare.
- 2- I pezzi chirurgici di mastectomia non devono essere posti a fissare interi, ma il pezzo chirurgico potrà essere trattato come le escissioni ampie. In alternativa, in caso di non disponibilità dello spazio necessario a fissare su sughero ampie parti di tessuto, si potrà provvedere a sezionare il pezzo lasciando integra la cute (allegato B).
- 3- Campionamento:

- a) I campioni effettuati sul nodulo devono comprendere la parte periferica del tumore stesso, in quanto nel carcinoma infiltrante l'indice mitotico va valutato in tale parte (vedi parte sul grading).
- b) Il tessuto circostante il tumore e quello degli altri quadranti vanno sezionati, esaminati e descritti. E' buona norma effettuare alcuni prelievi random, anche in caso di tessuto macroscopicamente indenne.
- c) Il capezzolo deve essere incluso in toto (vedi allegato B).

Neoplasie di ampie dimensioni vanno valutate su campioni multipli, almeno un campione per cm di asse maggiore.

Si continua a ribadire che tutto quanto sopra enunciato viene facilitato dall'uso delle macrosezioni⁸.

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) (allegato F) ¹⁵. In questo paragrafo presenteremo alcuni suggerimenti alla stesura della diagnosi istologica, ai fini di standardizzare il più possibile il referto anatomopatologico di lesioni mammarie.

- 1- CHECK LISTS PER DIAGNOSI DI ROUTINE: è raccomandato l'uso di check lists che, soprattutto in patologia mammaria, dove spesso il Patologo si trova di fronte a varie lesioni differenti nello stesso campione chirurgico, aiutano a non tralasciare la trascrizione nel referto di qualche dato utile alla stadiazione, alla terapia o anche solo interessante ai fini di un futuro studio. A questo scopo, come esempio di check list, viene allegata quella in uso nella Sezione di Anatomia, Istologia e Citologia Patologica dell'Università di Bologna presso l'Ospedale Bellaria (Allegato G).
- 2- SCHEDE PATOLOGICHE PER LO SCREENING MAMMOGRAFICO (Allegato A)
- 3- IL REFERTO MICROSCOPICO dovrà contenere:
 - a. Diagnosi della patologia principale (vedere allegato H, comprensiva di istotipo tumorale, grado di differenziazione (vedi carcinoma invasivo) e, se necessario, conferma o rettifica (compiuta con misurazione su vetrino) delle dimensioni valutate macroscopicamente ed estensione tumorale alla cute o altri organi vicini (vedi TNM allegato I)
 - b. Presenza di microcalcificazioni e conformità delle stesse (tipo, numero, distribuzione) con quanto descritto nell'eventuale mammografia o radiografia del pezzo chirurgico (suggerito) Descrizione delle patologie benigne associate.
 - c. Valutazione immunoistochimica, dei recettori ormonali, indice proliferativo e dell'Her2. Occorre specificare il clone utilizzato per le colorazioni.
 - d. Valutazione dei margini di resezione (in escissioni terapeutiche) e, possibilmente, distanza della lesione dal margine.
 - e. Valutazione dei linfonodi, se presenti, compreso il numero totale di linfonodi esaminati. Il protocollo del linfonodo sentinella è riportato nell'allegato

SCHEDA PATOLOGICA PER LO SCREENING MAMMOGRAFICO

Cognome..... Nome Data di nascita

Screening n. Ospedale. Lato ® DESTRO ® SINISTRO

PATOLOGO Data del referto Referto n

Calcificazioni istologiche ® Assenti ® Benigne ® Maligne ® Entrambi i tipi

Esaminata radiografia del campione? ® Si ® No

Alterazione mammografica presente nel campione ® Si ® No ® Incerto

Tipo di campione ® Biopsia a cielo aperto ® Quadrantectomia
® Mastectomia

Peso del campioneg Dimensioni mm x mm x mm

Procedura linfonodale..... Non linfonodi.....

LN sentinella..... Svuotamento ascellare.....

LESIONI BENIGNE PRESENTI

® Lesione sclerosante complessa/cicatrice sclero-elastotica ® Papilloma solitario

® Mastite periduttale/ectasia duttale ® Papillomi multipli

® Fibroadenoma ® Adenosi sclerosante

® Malattia fibrocistiche ® Cisti solitaria

® Altro (specificare)

PROLIFERAZIONE EPITELIALE

® Assente ® Presente con atipia (duttale)

® Presente senza atipia ® Presente con atipia (lobulare)

LESIONI MALIGNI NON INVASIVE

® Assente

® DIN di grado ® Duttale, altro.

Modello/i di crescita..... Tipo di cellula.....

® Lobulare ® Malattia di Paget DIMENSIONI (solo duttale)mm

MICROINVASIONE ® Assente ® Presente ® Possibile

LESIONI MALIGNI INVASIVE

® Assente ® Carcinoma mucinoso

® Duttale/tipo non altrimenti specificato (NAS) ® Carcinoma tubulare

® Carcinoma lobulare ® Carcinoma midollare

® Misto (segnalare gli istotipi presenti) ® Non classificabile

Altro carcinoma primitivo (specificare)
 Altro tumore maligno (specificare)
 DIAMETRO MASSIMO DEL TUMORE INVASIVOmm
 DIMENSIONE COMPLESSIVA DEL TUMORE
 (compreso CDIS > 1 mm oltre la componente invasiva) mm
 LINFONODO SENTINELLA: neg..... Macromet..... Micromet..... ITC.....
 PRESENZA DI LINFONODI ASCELLARI Si No Positivi, numero Totale, numero...

- Metastasi
- Micrometastasi
- Cellule tumorali isolate

 ALTRI LINFONODI PRESENTI Si No Positivi, numero Totale, numero
 Sede degli altri linfonodi
 MARGINI DI ESCISSIONE Raggiunge il margine Incerto non raggiunge il margine (punto
 più vicinomm)
 GRADO I II III Non classificabile
 ESTENSIONE DELLA MALATTIA Localizzata Multipla Non classificabile
 INVASIONE VASCOLARE (ematica o linfatica) Presente Non rilevata
 COMMENTI/INFORMAZIONI COMPLEMENTARI
 DIAGNOSI ISTOLOGICA Normale Benigna Maligna

1. 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, o addirittura effettuare un passaggio del pezzo in alcool, al fine di eliminare la pellicola lipidica superficiale che potrebbe impedire il fissaggio dell'inchiostro. Successivamente, con un pennello si cosparge l'inchiostro di china, si asciuga nuovamente con carta bibula o garza e infine si immerge il pezzo in Liquido di Bouin o in acido acetico al 10%, al fine di fissare definitivamente l'inchiostro.
- 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).
- c) A fissazione avvenuta (almeno 4 ore, per sezioni di 1 cm di spessore in abbondante formalina), si potrà procedere a ridurre lo spessore delle sezioni a 4-5 mm, con apposite lame, ed effettuare la campionatura per esame istologico

FIGURA 1

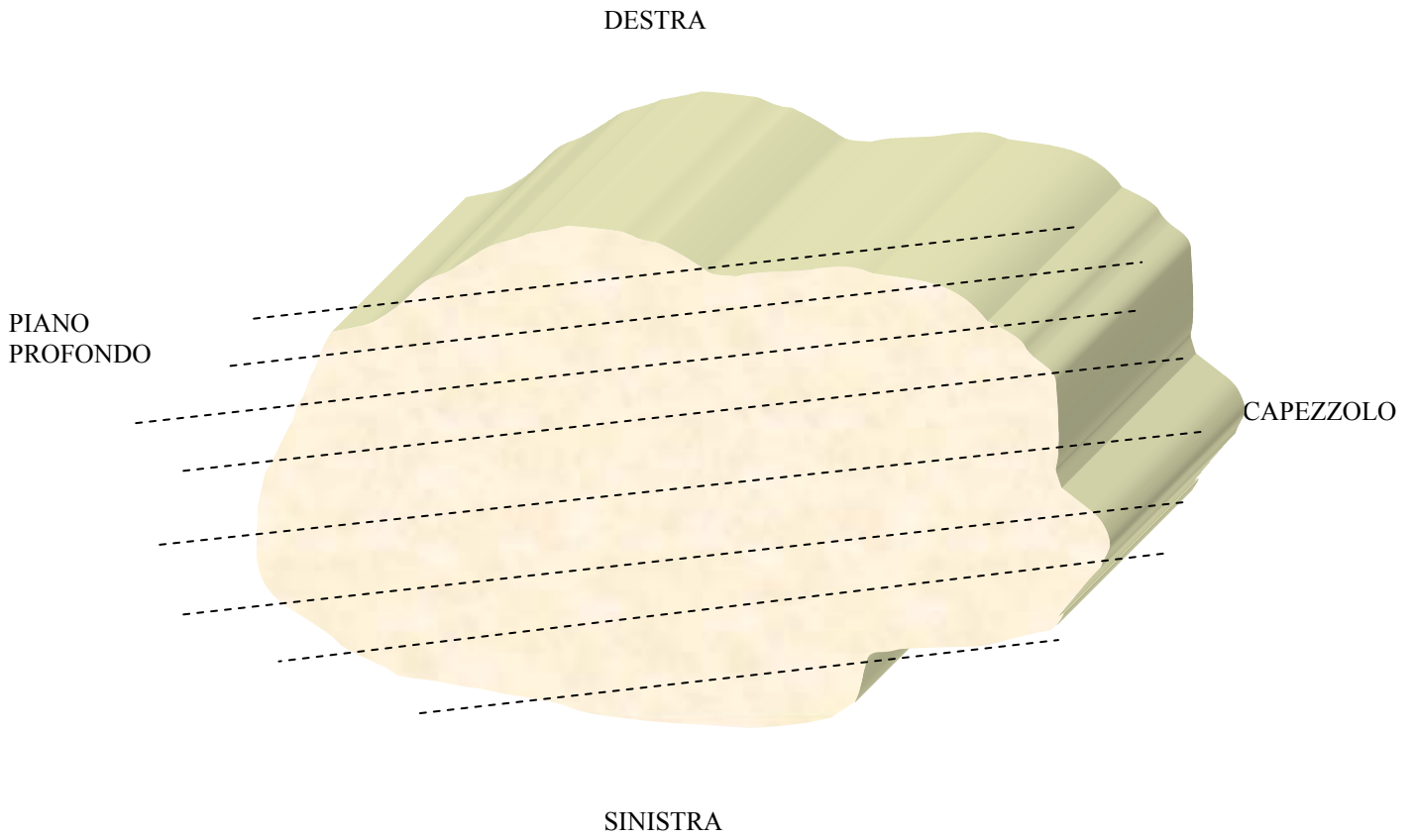
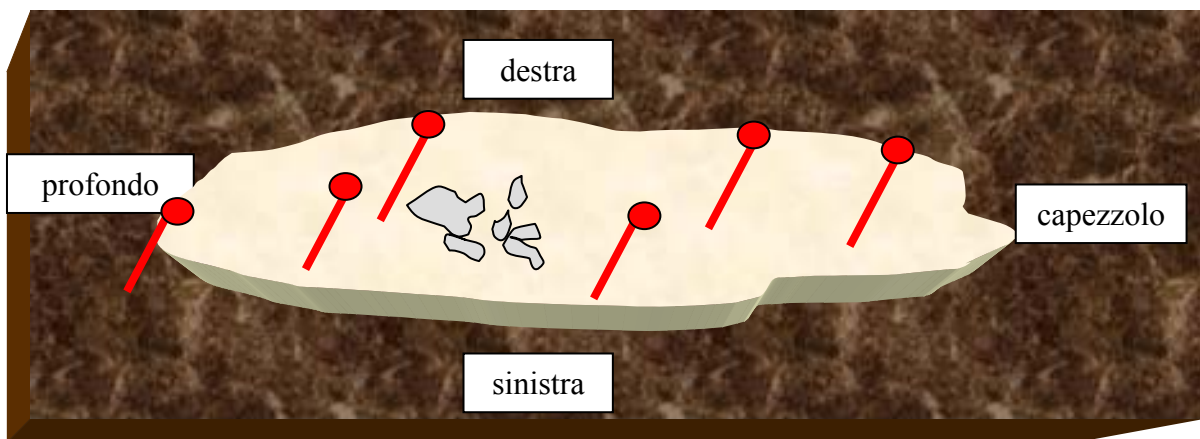


FIGURA 2



2. 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 metter 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.

3. CAMPIONAMENTO DEL CAPEZZOLO

Il capezzolo deve essere incluso in toto. Si possono seguire 2 metodi:

- a) Il primo (Fig.3) prevede l'inclusione del capezzolo in due metà secondo sezione longitudinale, perpendicolare alla cute, più il prelievo di una "rondella" del tessuto alla base del capezzolo, mediante due sezioni parallele al piano cutaneo, che consentirà di valutare la regione dei dotti galattofori
- b) Seguendo il secondo metodo (Fig.4) l'intero capezzolo viene prelevato in "rondelle" effettuando sezioni seriali parallele al piano cutaneo.

FIGURA 3

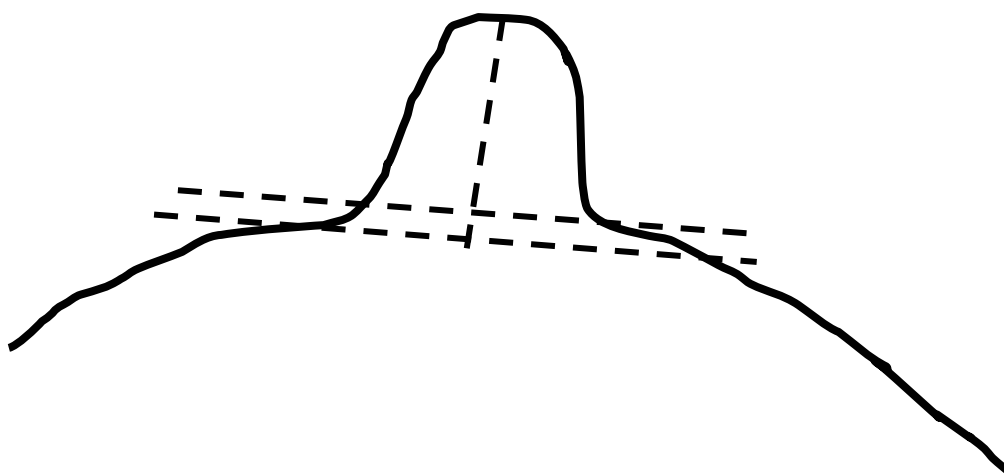
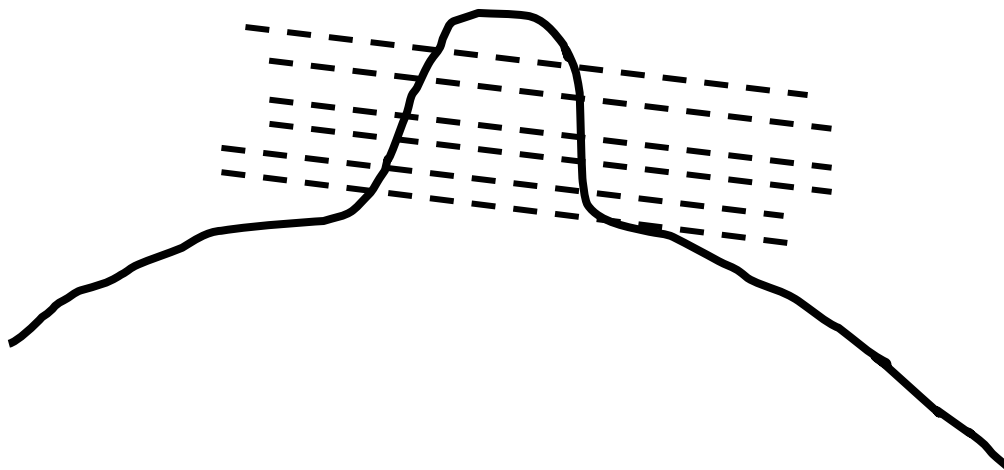


FIGURA 4



CAMPIONAMENTO DEI MARGINI CHIRURGICI

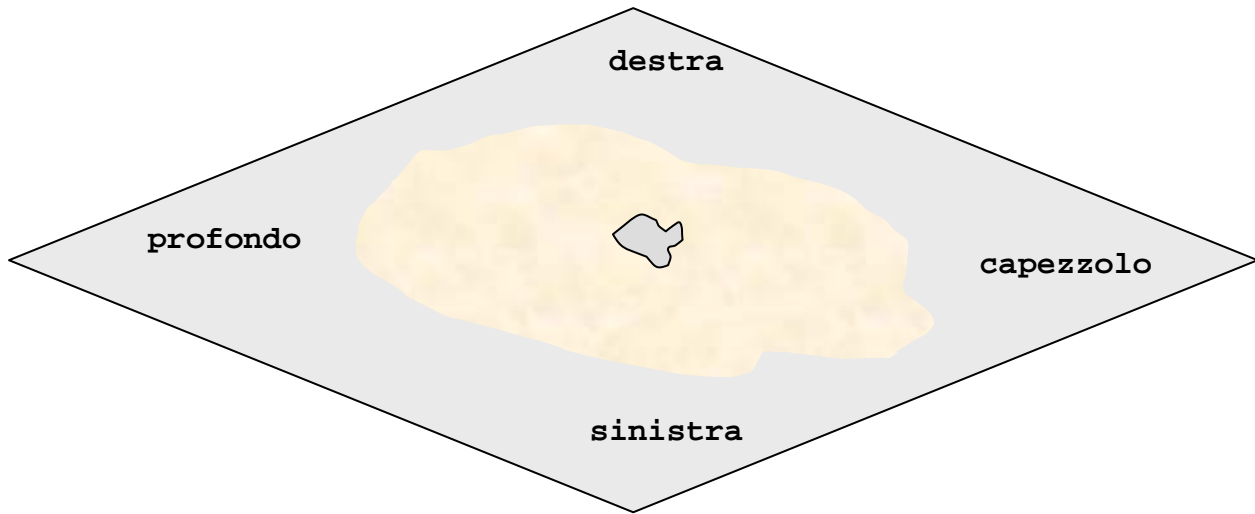
I margini chirurgici possono essere prelevati con tre modalità:

1. **PEELING:** dopo aver marcato i margini con inchiostro di china, si eseguono sezioni parallele 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 del punto 2, tuttavia ha in realtà 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 con questo metodo non è possibile misurare la distanza tra il margine e la lesione.
2. **SEZIONI PERPENDICOLARI IN BLOCCHI ORDINARI:** In questo caso si elimina il problema di perdita del tessuto durante la sgrossatura, ma il numero di blocchi da allestire aumenta poiché la superficie di margine in ogni campione è minore.
3. **SEZIONI PERPENDICOLARI CON MACROSEZIONI:** L'esecuzione di macrosezioni consiste nell'allestire blocchi in paraffina e vetrini istologici successivi includendo un'intera fetta di tessuto mammario ottenuta così come descritto nell'allegato B. Le macrosezioni hanno il vantaggio di poter esaminare ampie parti di tessuto conservando inalterati i rapporti topografici esistenti tra le lesioni e le strutture anatomiche o tra differenti lesioni. Rapporti che con l'utilizzo della normale campionatura andrebbero persi e successivamente, al momento dell'esame microscopico, necessiterebbero di ricostruzione (vedi “orientamento margini su macrosezioni”). Un altro vantaggio delle macrosezioni è che permettono di valutare i margini di escissione nella loro interezza almeno per il piano preso in studio, con possibilità di misurare sul preparato istologico di macrosezione non solo le dimensioni della neoplasia, ma anche la distanza microscopica tra la lesione e i margini. Inoltre, acquisita la manualità necessaria, le macrosezioni portano vantaggio anche nel lavoro tecnico di allestimento. Infatti, un pezzo chirurgico di 5 X 5 cm può essere esaminato interamente con 5-6 macrosezioni, mentre la sua totale inclusione in blocchi standard ordinari richiederebbe l'allestimento di oltre 20 blocchi e il taglio di altrettante sezioni. Piccolo svantaggio delle macrosezioni è che richiedono una processazione separata e pertanto i vetrini derivanti da esse vengono consegnati in lettura con qualche giorno di ritardo rispetto all'istologia normale. Tuttavia, tale ritardo è sempre più attenuato utilizzando processatori dedicati ed è comunque tale (non più di 24 ore) da non pregiudicare il trattamento successivo della paziente⁹.
4. **Margini etichettati inviati separatamente dal chirurgo.**

ORIENTAMENTO DEI MARGINI SU MACROSEZIONI: Possono essere seguite due procedure:

1. Al momento dell'inclusione e poi del taglio, il Tecnico mantiene l'orientamento dato alla fetta durante la fissazione su sughero (allegato B, fig.2) e trascrive con vetrografica i margini sul vetro della macrosezione (fig.5)
2. Prima di campionare il pezzo, i vari margini vengono segnati con colori differenti che saranno riconoscibili anche sulla sezione istologica.

Figura 5



CAMPIONAMENTO DEI LINFONODI

Se il tessuto adiposo del cavo ascellare viene inviato con reperi per la suddivisione in livelli, questi andranno rispettati nel campionamento. E' 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.

E' 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.

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

- E' 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.
- E' raccomandato di eseguire sezioni del linfonodo sentinella parallele 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).

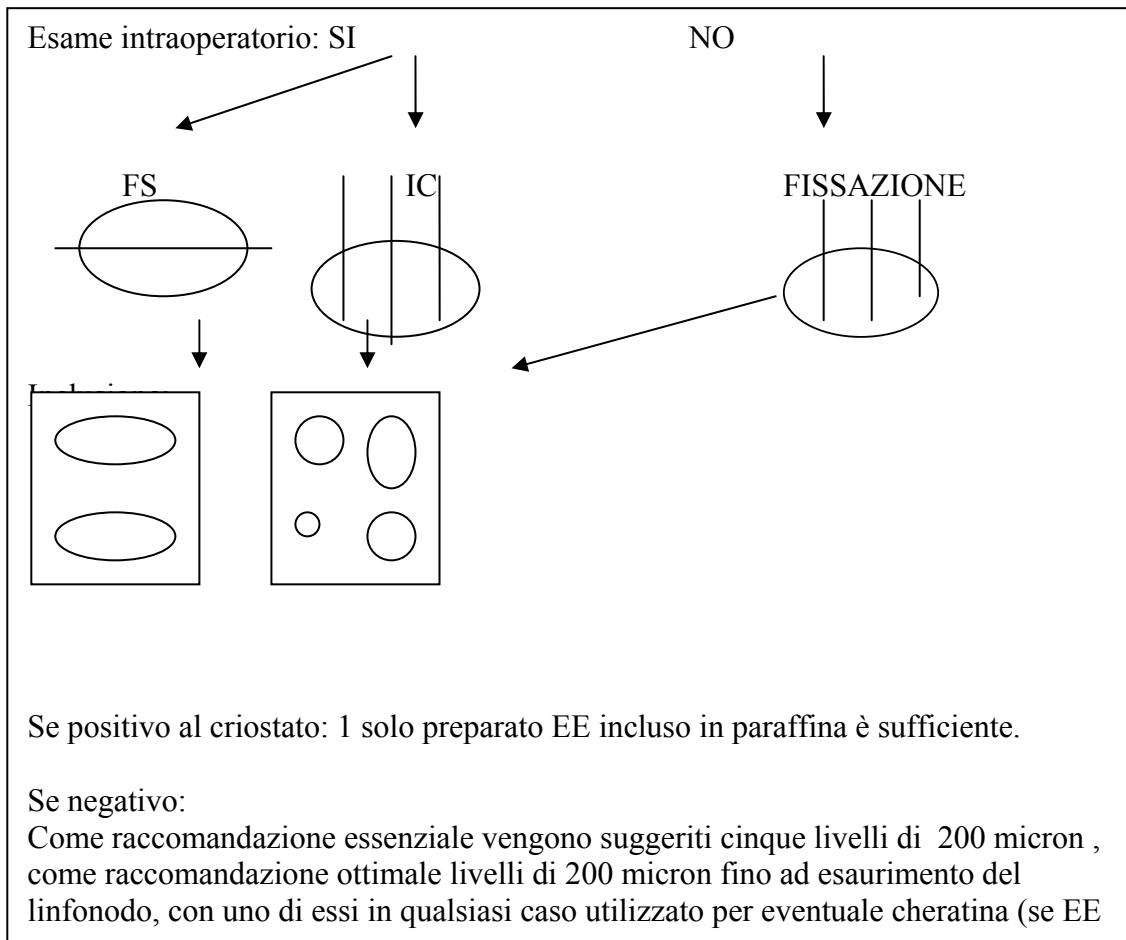
e) Referto

- 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.



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

CLASSIFICAZIONE DEI TUMORI DELLA MAMMELLA (ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITA' 2003)

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
- 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 colonnari
 - iii. Carcinoma a cellule ad anello con castone
- g. TUMORI NEUROENDOCRINI
 - i. Carcinoma neuroendocrino solido
 - ii. Carcinoide atipico
 - iii. Carcinoma a piccole cellule (microcitoma)
 - iv. 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
 - 1. Carcinoma squamoso
 - 2. Adenocarcinoma con cellule fusate
 - 3. Carcinoma adenosquamoso
 - 4. Carcinoma mucoepidermoide
 - 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. Iperplasia 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 PAPPILLARI INTRADUTTALI
 - i. Papilloma dei dotti centrali

- ii. Papilloma dei dotti periferici
 - iii. Papilloma atipico
 - iv. Carcinoma papillare intraduttale
 - v. Carcinoma papillare intracistico
- x. PROLIFERAZIONI BENIGNE
- i. Adenosi
 - 1. Adenosi sclerosante
 - 2. Adenosi apocrina
 - 3. Adenosi “blunt duct”
 - 4. Adenosi microghiandolare
 - 5. Adenosi adenomioepiteliale
 - ii. Cicatrice radiale / lesione focale sclero-elastotica
 - iii. Adenomi
 - 1. Adenoma tubulare
 - 2. Adenoma lattazionale
 - 3. Adenoma apocrino
 - 4. Adenoma pleomorfo
 - 5. Adenoma duttale

2. LESIONI MIOEPI TELIALI

- a. MIOEPI TELIOSI
- b. ADENOMIOEPI TELIOSI
- c. ADENOMIOEPI TELIOMA
- d. MIOEPI TELIOMA MALIGNO**

3. TUMORI MESENCHIMALI

- a. BENIGNI
 - i. Angioma

- ii. Angiomatosi
- iii. Emangiopericitoma
- iv. Iperplasia pseudoangiomatosa
- v. Miofibroblastoma
- vi. Fibromatosi aggressiva
- vii. Tumore infiammatorio miofibroblastico
- viii. Lipoma
- ix. Angiolipoma
- x. Tumore a cellule granulose
- xi. Neurofibroma
- xii. Schwannoma

b. MALIGNI

- i. Angiosarcoma
- ii. Liposarcoma
- iii. Rabdomiosarcoma
- iv. Osteosarcoma
- v. Leiomioma
- vi. Leiomiosarcoma

4. TUMORI FIBROEPITELIALI

a. FIBROADENOMA

b. TUMORE FILLOIDE

- i. Benigno
- ii. Borderline
- iii. Maligno

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

ALLEGATO G

: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 DIFFERENZIAMENTO 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 MALIGNITA' (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 E' PRESENTE
M4	CARCINOMA DUTTALE IN SITU DI TIPO BEN / SCARSAMENTE DIFFERENZIATO (DIN Ic) (DIN III) / A DIFFERENZIAMENTO 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 E' 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	E' 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 E' INDENNE DA NEOPLASIA.
M81	A DISTANZA DAL NODULO PRINCIPALE (CM...)/ NEL/I QUADRANTE/I..... E'/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 E' POSITIVO CON ANTISIERO ANTI-RECETTORI ESTROGENICI (DAKO 1D5) (F8500).
M70	LE CELLULE NEOPLASTICHE SONO NEGATIVE CON ANTISIERO ANTI-RECETTORI ESTROGENICI (DAKO 1D5) (F8700).

M71	IL% DELLA POPOLAZIONE NEOPLASTICA E' POSITIVO CON ANTISIERO ANTI-RECETTORI PROGESTINICI (YLEM PGR1A6) (F8600).
M72	LE CELLULE NEOPLASTICHE SONO NEGATIVE CON ANTISIERO ANTI-RECETTORI PROGESTINICI (YLEM PGR1A6) (F8800).
M73	IL% DELLA POPOLAZIONE NEOPLASTICA E' POSITIVO CON ANTISIERO ANTI-KI67 (DAKO) (F8900).
M74	IL% DELLA POPOLAZIONE NEOPLASTICA E' POSITIVO CON ANTISIERO ANTI-C ERB-B2 (NEOMARKERS) (SCORE DAKO).
M75	LE CELLULE NEOPLASTICHE SONO NEGATIVE CON ANTISIERO ANTI-C ERB-B2 (NEOMARKERS).
M32	LE CELLULE NEOPLASTICHE SONO POSITIVE CON ANTICORPO ANTI-APOCRINO (GCDFP15, DBA).
M33	LE CELLULE NEOPLASTICHE SONO RISULTATE POSITIVE CON ANTICORPO ANTI-RECETTORI PER GLI ANDROGENI (BIOGENEX).
M76	INDICE PROGNOSTICO DI NOTTINGHAM= <3,4=BUONO; 3,4-5,4=MEDIO; >5,4=SEVERO [0,2 X DIMENSIONI TUMORE IN CM + STATO DEI LINFONODI (1-3) + GRADO ISTOLOGICO (1-3)]
M60	ESEGUITA MACROSEZIONE (SNOMED F0100).
M61	STAGING: PT.....PN.....(TNM, VI EDIZIONE 2002)
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)

DIAGNOSI E REFERTAZIONE DELLE LESIONI MAMMARIE

1- DIAGNOSI E REFERTAZIONE DELLE LESIONI EPITELIALI PROLIFERATIVE

Questo paragrafo è volto a chiarire ed esemplificare alcuni punti ritenuti critici nella valutazione delle lesioni proliferative intraduttali e intralobulari.

Iperplasia epiteliale senza atipie (iperplasia tipica, usuale; epiteliosi)

Questo termine descrive le proliferazioni intraluminari costituite da una stratificazione dell'epitelio che non presenta atipie.

Gli aspetti diagnostici principali sono:

- Una composizione cellulare mista (cellule epiteliali, mioepiteliali/basali e talora apocrine)
- Immunoreattività per antigeni delle cellule basali-intermedie (citocheratine 5/6,14)
- Negativi ER & PR
- Bordi cellulari indistinti, aspetto “sinciziale”
- Spazi simil-ghiandolari periferici rispetto al lume del dotto, con bordi irregolari
- Cellule epiteliali che sembrano “orientate” nella stessa direzione (streaming)
- Mitosi rare e non atipiche

Uno schema per la distinzione tra iperplasia tipica e carcinoma in situ è fornito nella tabella 1.

tabella 1: Diagnosi differenziale epiteliosi e din ib&c (modificata dalle Linee Guida Inglesi per la Patologia mammaria da Screening)

	Epiteliosi	Iperplasia duttale atipica /DIN IB	Carcinoma duttale in situ a basso grado/DIN IB
Dimensioni	Indifferente	Piccola per definizione (inferiore a 2 mm o non più di due spazi)	Superiore a 2 mm
Composizione cellulare	Mista. Cellule epiteliali e mioepiteliali, fusate, linfociti e macrofagi.	Popolazione omogenea: un unico tipo di cellule.	Popolazione omogenea: un unico tipo di cellule.
Architettura	Variabile, solida, cribriforme con spazi irregolari e periferici	Micropapillare , cribriforme con spazi , regolari e diffusi, solida	Micropapillare , cribriforme con spazi , regolari e diffusi, solida

Lumi	Irregolari, spesso periferici e mal definiti	Lumi ben definiti, regolari.	Lumi ben definiti, regolari.
Polarizzazione cellulare	Cellule spesso orientate parallelamente all'asse maggiore dei loro nuclei (streaming).	Strutture micropapillari prive di asse fibrovascolare, formate da cellule con nuclei orientati perpendicolari al lume. Ponti cellulari e lumi ghiandolari con cellule orientate perpendicolari al lume, nella struttura cribriforme.	Strutture micropapillari prive di asse fibrovascolare, formate da cellule con nuclei orientati perpendicolari al lume. Ponti cellulari e lumi ghiandolari con cellule ben orientate perpendicolari al lume, nella struttura cribriforme.
Distribuzione dei nuclei	Irregolare	I nuclei sono regolarmente distribuiti con spaziatura uniforme	I nuclei sono regolarmente distribuiti con spaziatura uniforme
Citologia delle cellule epiteliali	Piccole, ovalari, con discrete variazioni di taglia	Uniformemente piccole o di media taglia.	Uniformemente piccole o di media taglia.
Nucleoli	Piccoli o assenti	Piccoli	Piccoli
Mitosi	Rare	Rare.	Rare.
Necrosi	Rara	Assente perché la lesione è iniziale	Rara. Se presente, solo nelle forme solide.
Immunoistochimica	Positiva Ker. 5/6 & 14 P63 talvolta positivo Negativi ER & PR	Positiva Ker. 7 Neg. Ker 14 Negativo P63 Positivi ER&PR	Positiva Ker. 7 Neg. Ker 14 Negativo P63 Positivi ER&PR

Spettro delle modificazioni a cellule colonnari

E' uno spettro di lesioni che includono lesioni benigne da una parte ed altre maligne dall'altra. Si consiglia di usare i nomi specifici per ogni lesione e di non utilizzare questo concetto confuso che sta cercando di rinvigorire le polemiche di qualche tempo orsono connesse con l'iperplasia atipica.

Spettro delle lesioni a cellule colonnari

- Modificazioni a cellule colonnari tipo blunt duct adenosis
- Iperplasia a cellule colonnari (senza atipie) (epiteliosi incipiente)
- Modificazioni a cellule colonnari con atipia citologica (atipia epiteliale piatta/DIN IA)

Iperplasia duttale atipica /din ib

Da come definito nella classificazione WHO 2003¹⁵ l'iperplasia duttale atipica/DIN IB è identica ad un CDIS ben differenziato/DIN IC, ma è molto piccola (2 mm o massimo due spazi).

2- NEOPLASIA LOBULARE/LIN (IPERPLASIA LOBULARE ATIPICA E CARCINOMA LOBULARE IN SITU)

L'iperplasia lobulare atipica e il carcinoma lobulare in situ (CLIS) sono stati sempre tradizionalmente tenuti separati ma purtroppo la classificazione WHO 2003¹⁵ le raggruppa. Atteggiamento pratico è quello di dare un grading alla LN seguendo i criteri del gruppo della Tavassoli (LIN I,II,III)¹. E' talvolta difficile separare LN da CDIS/DIN IC solidi ben differenziati⁷. Per convenzione le lesioni che non sono immunoreattive per caderina-e vengono definite lobulari.

3-DIAGNOSI E REFERTAZIONE DEI CDIS/DIN

Classificazione del cdis/ din

Per la classificazione ci si deve riferire a quella della WHO 2003¹⁵ che segue due linee. Una è quella del DIN¹⁴, l'altra è praticamente la riedizione della classificazione di Holland et al¹¹

Grado di differenziazione: questo è comune sia al sistema DIN che DCIS, e si basa prevalentemente sul grado di pleomorfismo nucleare e sulla presenza o meno di polarizzazione delle cellule, costituendo così 3 gradi: differenziazione buona, intermedia e scarsa.

E' importante sottolineare che la definizione di necrosi non comprende le singole cellule apoptotiche e richiede invece la presenza di materiale eosinofilo amorfo contenente ombre cellulari e detriti nucleari. La necrosi può essere presente in tutti e tre i gradi.

Il **tipo di crescita** è variabile: Spesso la crescita è solida, con focolai centrali di necrosi tipo comedocarcinoma, contenente calcificazioni granulari. Altri tipi di crescita sono quella micropapillare, simil-cribriforme o clinging (piatto).

CDIS "misto"

Una piccola quota di casi di CDIS/DIN presenta un grado di differenziazione variabile da area ad area. In questi casi il CDIS/DIN deve essere classificato secondo il grado maggiore.

Sottotipi rari di CDIS

Vi sono vari sottotipi morfologici di CDIS distinti da quello classico. Tuttavia non vi sono evidenze che la distinzione di questi sottotipi abbia impatto clinico. Di seguito descriveremo solo alcuni tipi speciali che ci sembrano degni di nota per le loro caratteristiche anatomico-cliniche.

Carcinoma papillare intracistico

Questa forma di carcinoma è rara ed è tipica di donne anziane. Il carcinoma intracistico è un carcinoma papillare che cresce completamente contenuto all'interno di una cisti bordata da una parete fibrosa. Questo tipo di tumore non rientra nella diagnosi di carcinoma papillare in situ e le fronde papillari appaiono costituite da un solo tipo di cellule, senza lo strato mioepiteliale. Tuttavia, la completa circoscrizione entro la cisti rende la prognosi di questa forma eccellente. Molto importante è accertarsi che non vi siano focolai di invasione stromale o di CDIS usuale fuori della capsula, perchè i primi farebbero rientrare il tumore nei carcinomi invasivi, e i secondi comporterebbero un maggiore rischio di recidiva locale.

4- CARCINOMA MICROINVASIVO

Deve essere refertata come carcinoma microinvasivo (CM) una lesione composta in gran parte da carcinoma in situ, con focolai/o di infiltrazione nello stroma, ognuno dei quali di dimensioni non superiori a 1 mm. (Vedi TNM).

5- DIAGNOSI E REFERTAZIONE DEL CARCINOMA INVASIVO

La tipizzazione del carcinoma invasivo (CI) ha valore prognostico e fornisce informazioni prognostiche. Tuttavia si raccomanda cautela nella tipizzazione di casi con scarsa fissazione o in pazienti già sottoposti a chemioterapia neoadiuvante.

Il CI può essere di tipo:

- non altrimenti specificato (non speciale)
- speciale puro
- misto.

Diagnosi di tipo speciale "puro":

I tipi speciali di CI possono presentarsi in forma pura o come parte minore di un CI duttale non altrimenti specificato. Si raccomanda di diagnosticare il tumore come forma pura solo quando il tipo speciale rappresenta non meno del 90% della lesione. Se il tumore presenta aree di tipo speciale tra il 90 e il 50% della sua totale estensione, potrà essere definito "misto", sotto al 50% rientrerà nel tipo non altrimenti specificato.

CARCINOMA DUTTALE INVASIVO NON ALTRIMENTI SPECIFICATO (NON SPECIALE) (CI NAS)

Questo gruppo, che rappresenta la maggior parte dei CI, comprende tutti i carcinoma duttali invasivi che non rientrano nei tipi speciali. Tuttavia in questo gruppo rientrano anche i casi con aree speciali inferiori al 50% (vedi sopra) e , quindi il CI NAS presenta in realtà una grande variabilità di aspetti morfologici.

6- 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

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.

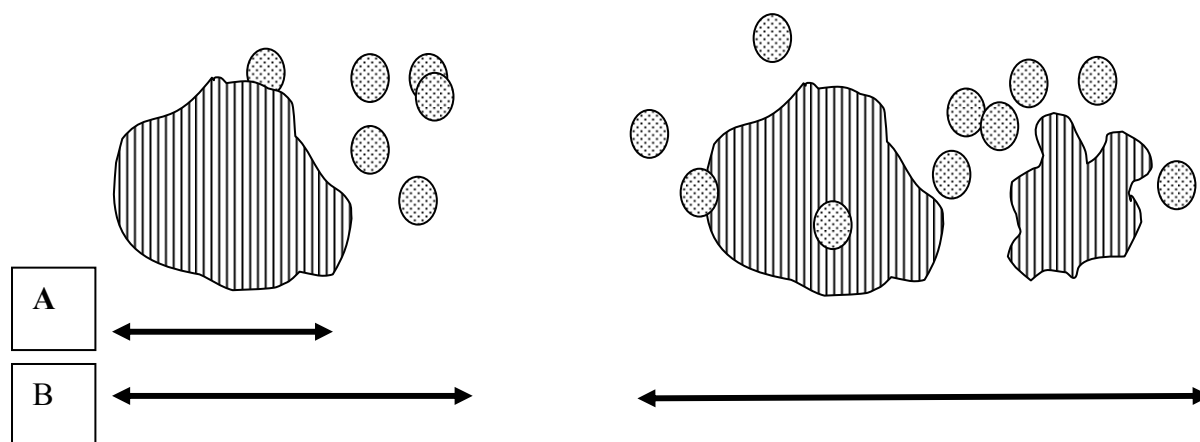
Tuttavia la misurazione del CDIS/DIN in due dimensioni induce quantomeno ad una sottostima della sua reale estensione. Infatti la struttura arborescente dell'albero duttale mammario fa sì che il CDIS/DIN non formi una struttura rotondeggiante, ma crescendo lungo i dotti formi invece una struttura ramificata,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

In caso di CDIS/DIN esteso, le macrosezioni aiutano al meglio nella ricostruzione dell'estensione poiché, 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 a oltre 1 mm dalla periferia della componente invasiva, occorrerà indicare sia le dimensioni del CDIS che quelle del nodulo tumorale complessivo di tutte e due le componenti (vedi fig.1)

FIGURA 1



A = dimensioni carcinoma invasivo B = dimensioni totali del tumore

MULTICENTRICITA'

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 [6] 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.

SCHEMA PER LA VALUTAZIONE DEL GRADO ISTOLOGICO
--

FORMAZIONE DI TUBULI

Punteggio

- | | | | |
|----|--------|------------|--------------|
| 1. | >75% | del tumore | forma tubuli |
| 2. | 10-75% | “ | “ |
| 3. | <10% | “ | “ |

Vengono definiti “tubuli” solo le strutture ghiandolari con un lume ben definito circondato da cellule polarizzate.

CARATTERISTICHE NUCLEARI (PLEOMORFISMO)

Punteggio

1. Nuclei piccoli, di poco maggiori ai nuclei normali, con contorni regolari, cromatina fine.
2. Nuclei più grandi di quelli delle normali cellule epiteliali mammarie, con cromatina vescicolosa, nucleoli ben visibili e variabilità di dimensioni e forma moderata.
3. Nuclei vescicolosi, ampi con nucleoli prominenti, con forme occasionalmente bizzarre.

MITOSI

Una conta mitotica accurata richiede una buona fissazione (vedi esame macroscopico). Le mitosi si contano in 10 campi ad alto ingrandimento. Le dimensioni dei campi ad alto ingrandimento sono in realtà variabili, quindi per standardizzare la procedura occorre misurare il campo microscopico con

una griglia millimetrata e rapportarlo alla scala nella tabella seguente. 10 campi rappresentano il minimo di campi da valutare. Se la conta totale risulta in un numero “borderline” tra due categorie, è buona norma contare altri 10 campi e fare la media. **La conta va effettuata alla periferia del tumore.** Tuttavia, in casi con evidente variabilità mitotica, andrà valutata l’area con maggiore attività.

Dimensioni del campo in mm	Numero di mitosi che corrispondono a		
	punti 1	punti 2	punti 3
0.40	Fino a 4	5 – 8	9 o più
0.41	Fino a 4	5 – 9	10 o più
0.42	Fino a 4	5 – 9	10 o più
0.43	Fino a 4	5 – 10	11 o più
0.44	Fino a 5	6 – 10	11 o più
0.45	Fino a 5	6 – 11	12 o più
0.46	Fino a 5	6 – 11	12 o più
0.47	Fino a 5	6 – 12	13 o più
0.48	Fino a 6	7 – 12	13 o più
0.49	Fino a 6	7 – 13	14 o più
0.50	Fino a 6	7 – 13	14 o più
0.51	Fino a 6	7 – 14	15 o più
0.52	Fino a 7	8 – 14	15 o più
0.53	Fino a 7	8 – 15	16 o più
0.54	Fino a 7	8 – 16	17 o più
0.55	Fino a 8	9 – 16	17 o più
0.56	Fino a 8	9 – 17	18 o più
0.57	Fino a 8	9 – 17	18 o più
0.58	Fino a 9	10 – 18	19 o più
0.59	Fino a 9	10 – 19	20 o più
0.60	Fino a 9	10 – 19	20 o più
0.61	Fino a 9	10 – 20	21 o più
0.62	Fino a 10	11 – 21	22 o più
0.63	Fino a 10	11 – 21	22 o più
0.64	Fino a 11	12 – 22	23 o più
0.65	Fino a 11	12 – 23	24 o più
0.66	Fino a 11	12 – 24	25 o più
0.67	Fino a 12	13 – 25	26 o più
0.68	Fino a 12	13 – 25	26 o più
0.69	Fino a 12	13 – 26	27 o più
0.70	Fino a 13	14 – 27	28 o più

Conteggio finale del grado

Grado 1 = punti 3-5

Grado 2 = punti 6 o 7

Grado 3 = punti 8 o 9

Si vuole sottolineare che questo sistema di valutazione non deve essere riservato al CI Nas, ma esteso a tutte le forme di CI.

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) sono utili. E’ 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 contenute.

RECETTORI ORMONALI

Lo stato recettoriale del CI è importante nel predire la risposta alla terapia ormonale (21). Attualmente la valutazione viene fatta nella maggior parte dei Centri con metodo immunoistochimico su tessuto paraffinato.

Alcune raccomandazioni sono d’obbligo :

- la fissazione deve essere ottimale (vedi esame macroscopico)
- una buona resa della colorazione richiede una procedura di smascheramento antigenico mediante calore utilizzando un tampone citrato 0.01 M, a pH 6.
- poiché la colorazione è nucleare si consiglia di sviluppare la reazione in rosso (fosfatasi alcalina)
- l’utilizzo di appropriate sezioni di controllo è indispensabile.

I due sistemi di valutazione più in uso sono l’*Istochimico (H)* e il *Quick score*:

Il sistema *H* consiste nella somma di:

- % di cellule con debole colorazione x 1
- % di cellule con colorazione di intensità moderata x 2
- % di cellule con colorazione di forte intensità x 3

(lo score finale massimo è 300)

Il sistema *Quick score*:

Punteggio per % di cellule positive

- 0 = 0 nuclei
- 1 = <1% nuclei
- 2 = 1-10% nuclei
- 3 = 11-33% nuclei
- 4 = 34-66% nuclei
- 5 = 67-100% nuclei

Punteggio per intensità di reazione

- 0 = negativo
- 1 = debole
- 2 = moderata
- 3 = intensa

I punteggi vengono sommati fino a un punteggio massimo = 8

E’ indispensabile l’adesione dei singoli laboratori a Gruppi di Controllo di Qualità esterni (EQA).

HER-2

La valutazione richiede perfetta fissazione, anticorpi validati, controlli esterni. Deve essere presa in considerazione solo la positività di membrana e lo score che ancora viene eseguito è quello DAKO. Sebbene sia stato proposto recentemente un cut off point di positività del 30%, tuttavia i dati della letteratura ottenuti fino ad ora si basano sullo score DAKO che si consiglia di mantenere, anche per l'effettuazione della ibridizzazione in situ (FISH , CISH o SIHS) che vengono , di norma richiesti, nei casi HER-2 ++ e +++.

Per gli scores della ibridizzazione in situ, si consiglia di seguire quelli validati da Dietel et al.⁴

CLASSIFICAZIONE DEI TUMORI

pTNM (tumore e linfonodi regionali)

Nota: IL pT può essere valutato solo se il tumore non raggiunge i margini del pezzo chirurgico

pT – Tumore Primitivo

pTX non è valutabile la presenza di tumore primitivo

pT0 non evidenza di tumore primitivo

pTis Carcinoma in situ

pTis CDIS carcinoma in situ duttale

pTis (NLIS) neoplasia lobulare in situ

pTis (Paget) malattia di Paget senza tumore associato

Nota: se la malattia di Paget è associata a tumore sottostante il T dipende dal tumore associato

pT1 Tumore di 2 cm o meno di asse maggiore

T1 mic tumore Microinvasivo (**0.1 cm** o meno di dimensioni massime)

T1a da 0.1 cm a 0.5 cm

T1b da 0.5 cm a 1 cm

T1c da 1 cm a 2 cm

pT2 Tumore da 2 cm a 5 cm

pT3 Tumore di più di 5 cm

pT4 Tumore di ogni dimensione con estensione diretta alla parete toracica o alla cute

Nota: la parete toracica comprende le coste, i muscoli intercostali e il muscolo serrato anteriore, ma non il pettorale.

pT4a estensione alla parte toracica

pT4b Edema o ulcerazione della cute o noduli satelliti cutanei omolaterali

pT4c caratteristiche di T4a e T4b insieme

pT4d carcinoma infiammatorio

pN – Linfonodi regionali

pNX Linfonodi non valutabili (per es: asportati presedentemente)

pN0 Non evidenza di metastasi

pN1mi Micrometastasi (da 0.2 mm, a 2 mm)

pN1 Metastasi in 1 - 3 linfonodi ascellari omolaterali e /o mammari interni (con micrometastasi clinicamente non apparenti trovate con procedura del linfonodo sentinella)

pN1a Metastasi in 1-3 linfonodi ascellari omolaterali, con un linfonodo maggiore di 2 mm

pN1b Metastasi in linfonodi mammari interni (con micrometastasi clinicamente non apparenti trovate con procedura del linfonodo sentinella)

pN1c Metastasi in 1 - 3 linfonodi ascellari e mammari interni (con micrometastasi clinicamente non apparenti trovate con procedura del linfonodo sentinella)

- pN2 Metastasi in 4 - 9 linfonodi ascellari omolaterali o in linfonodi mammari interni clinicamente apparenti (in assenza di metastasi ascellari)
- pN2a Metastasi in 4-9 linfonodi ascellari axillary lymph nodes, compreso uno maggiore di 2mm
- pN2b Metastasi in linfonodi mammari interni clinicamente apparenti, in assenza di metastasi ai linfonodi ascellari.
- pN3 Metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali in linfonodi infraclavicolari o in mammari interni clinicamente evidenti in presenza di uno o più linfonodi ascellari positivi.
- pN3a Metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali o infraclavicolari
- pN3b Metastasi in linfonodi mammari interni clinicamente apparenti in presenza di uno o più ascellari positivi
- pN3c Metastasi in linfonodi sovraclavicolari

BIBLIOGRAFIA

1. Bratthauer GL, Tavassoli FA (2002) Lobular intraepithelial neoplasia: previously unexplored aspects assessed in 775 cases and their clinical implications. *Virchows Arch* 440:134-8.
2. Cao D, Lin C, Woo SH, Vang R, Tsangaris TN, Argani P (2005) Separate cavity margin sampling at the time of initial breast lumpectomy significantly reduces the need for reexcisions. *Am J Surg Pathol* 29:1625-32.
3. Carter BA, Jensen RA, Simpson JF, Page DL (2000) Benign transport of breast epithelium into axillary lymph nodes after biopsy. *Am J Clin Pathol* 11:259-65.
4. Dietel M, Ellis IO, Hofler H, et al (2007) Comparison of automated silver enhanced in situ hybridisation (SISH) and fluorescence ISH (FISH) for the validation of HER2 gene status in breast carcinoma according to the guidelines of American Society of Clinical Oncology and the College of American Pathologists. *Virchows Arch* 451:19-25.
5. Ellis IO, Humphreys S, Michell M, Pinder SE, Wells CA, Zakhour HD (2004) Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. *J Clin Pathol* 57:897-902.
6. Elston CW, Ellis IO (1998) Assessment of histological grade. In: Elston CW, Ellis IO., (eds) *The breast*. Churchill Livingstone, Edimburgh: pp 365-84.
7. Fadare O, Dadmanesh F, Alvarado-Cabrero I, et al (2006) Lobular intraepithelial neoplasia [lobular carcinoma in situ¹ with comedo-type necrosis. A clinicopathologic study of 18 cases. *Am J Surg Pathol* 30:1445-53.
8. 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* 448:256-61.
9. Foschini MP, Tot T, Eusebi V (2002) Large-section (Macrosection) Histologic Slides. In: Silverstein MJ., (ed) *Ductal Carcinoma in situ of the Breast*. Lippincott, Philadelphia: pp 249-54.
10. Harris GC, Pinder SE, Lee AHS, Ellis IO (2003) Reporting needle core biopsies of breast carcinomas. *Histopathology* 43:87-90.
11. Holland R, Peterse JL, Millis RR, et al (1994) Ductal carcinoma in situ: a proposal for a new classification. *Seminars in Diagnostic Pathology* 11 (3):167-80.
12. Lee AHS, Denley HE, Pinder SE, et al (2003) Excision biopsy finding of patients with breast needle core biopsies reported as suspicious of malignancy (b4) or lesion of uncertain malignant potential (b3). *Histopathology* 42:331-6.
13. 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* 13:247-52.

14. Tavassoli FA (2001) Ductal intraepithelial neoplasia of the breast. *Virchows Arch* 438:221-7.
15. WHO. *Tumours of the breast and female genital organs*. IARC Press, Lyon, 2003:

TRATTAMENTO CHIRURGICO

(Mario Taffurelli)

TRATTAMENTO CHIRURGICO

INTRODUZIONE

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 assicurazioni, 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 cosiccome 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 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.

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.

INDICATORI DI QUALITÀ' DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO

Indicatori della qualità	Risultato ottimale desiderabile
Intervento chirurgico entro 21 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	≥95%
Rx pezzo operatorio dopo exeresi di lesioni non palpabili	≥95%
Margini indenni (>1mm.) all'intervento chirurgico definitivo	≥95%
No esame istologico intraoperatorio se diametro tumorale < 5 mm.	≥99%.
Intervento chirurgico conservativo nei casi pT1	≥ 85%
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%
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 linfoadenectomia	0% ≤ 3% accettabile
Linfedema (≥ 20% differenza arti)	0% a 5 anni ≤ 20% accettabile
No reinterventi per complicanze chirurgiche precoci	≥90%

E' 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.

E' altresì importante evitare l'eccesso di trattamento chirurgico nelle donne portatrici di lesioni a prognosi favorevole.

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):

Riscontro istologico occasionale

- Atteggiamento astensionistico con controlli periodici
- 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):

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) (Tavole 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.

Tavola 1

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

Tavola 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
- Lesione di estensione superiore a 40 mm, con margini liberi superiore a 10 mm: ampia resezione + radioterapia.

(E' 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, con o senza necrosi: ampia resezione + radioterapia (E' 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 (E' 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) (Tavole 3-4)

Tavola 3

<i>Van Nuys Prognostic Index Scoring System</i>			
Parametro	1 Punto	2 Punti	3 Punti
Grado di differenziazione	DCIS a basso grado	DCIS di grado intermedio	DCIS di alto grado
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

Tavola 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

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 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.

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.

In casi selezionati (G III, estesi) può trovare indicazione la biopsia del linfonodo sentinella.

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).

MALATTIA DI PAGET CON MASSA

Mastectomia radicale modificata + eventuale ricostruzione

Quadrantectomia centrale + dissezione ascellare 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 o quadrantectomia + biopsia del linfonodo sentinella o dissezione ascellare

- **T > 1 T ≤ 3 cm**: quadrantectomia + biopsia del linfonodo sentinella o dissezione ascellare

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

- **T ≤ 3 cm multicentrici**: mastectomia radicale modificata + eventuale ricostruzione

- **T ≤ 3 cm in regione retroareolare**: mastectomia radicale modificata + eventuale ricostruzione.

- quadrantectomia centrale + biopsia del linfonodo sentinella o dissezione ascellare (necessita di équipe esperta in chirurgia ricostruttiva per ottimizzare il risultato estetico) (10-21).

- **T > 3 cm**:

Mastectomia radicale modificata + eventuale ricostruzione o chemioterapia neoadiuvante e, in caso di riduzione significativa della neoplasia, quadrantectomia + dissezione ascellare previa valutazione clinico-strumentale del tumore dopo la chemioterapia; in caso di non riduzione significativa: mastectomia radicale modificata (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. In considerazione dell'alta incidenza del carcinoma mammario nel quadrante supero esterno può essere eseguita, in accordo con la paziente, una quadrantectomia supero-esterna nel tentativo di reperire ed asportare la neoplasia.

SARCOMI MAMMARI

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

TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLE MICROCALCIFICAZIONI E DELLE OPACITA' NON PALPABILI

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

Previo posizionamento di reperi (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 R.O.L.L. 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 (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.

BIOPSIA DEL LINFONODO SENTINELLA

PREMESSA

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

La linfadenectomia 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 linfadenectomia ascellare è però gravata da una relativa morbilità, 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 morbilità oltre alle misure di fisioterapia che si mettono in atto dopo l'intervento chirurgico.

A questa morbilità 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 linfadenectomia ascellare radicale o di I e II livello, significherebbe effettuare un overtreatment in considerazione del ruolo prettamente stadiale della linfadenectomia. Tali pazienti non avrebbero pertanto vantaggi in termini prognostici dalla linfadenectomia, 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 una 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 linfadenectomia ascellare da alcuni anni è stata 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 di diametro fino a 3 cm. con linfonodi ascellari clinicamente negativi.

Trova inoltre 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 nelle pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante: sono in corso studi per valutare l'accuratezza diagnostica e il timing ottimale anche in tale circostanza.

E' possibile eseguire la biopsia del linfonodo sentinella anche nelle pazienti in gravidanza.

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 estensione superiore ai 2.5 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 totale: 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.

E' indispensabile che almeno un chirurgo dell'equipe abbia effettuato un periodo di apprendimento che consiste nel trattamento di almeno 30 casi consecutivi ove alla 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 90-120 minuti) allunga notevolmente la durata dell'intervento interferendo negativamente sulla gestione della sala operatoria e sulle liste d'attesa. Inoltre è necessaria una équipe 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. 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).

Una 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 inferiori alle attese (29).

La paziente dovrà accettare di sottoporsi ad uno stretto follow-up, nel caso di linfonodo sentinella negativo (e quindi di astensione dalla dissezione ascellare), per una diagnosi precoce di una eventuale recidiva ascellare e per il monitoraggio di tale dato.

E' 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 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). Sono in corso trial multicentrici randomizzati per chiarire questo punto.

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

MEDICINA NUCLEARE

(Luciano Feggi)

PROCEDURA PER LA LOCALIZZAZIONE DEL LINFONODO SENTINELLA (LS)

Le procedure per la localizzazione del linfonodo sentinella derivano dalle linee guida formulate dall'AIMN (Associazione Italiana Medicina Nucleare) e sono state condivise fra i Medici Nucleari della Regione Emilia Romagna nel corso di una apposita riunione tenutasi a Bologna in data 19 giugno 2007

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 rientra in protocolli di ricerca.

Un precedente mammotome ® così come un precedente intervento chirurgico non costituiscono una controindicazione alla procedura del LS: utile ricordare nel referto che il flusso linfatico potrebbe essere stato alterato dall'intervento.

Non costituiscono controindicazione né la gravidanza (controindicazione relativa, non assoluta per la bassa dose di esposizione) né la multifocalità e multicentricità. In tali ultime evenienze l'inoculo può essere perilesionale o, come prevalentemente indicato nella letteratura più attuale, sub-periareolare.

Traccianti: albumina umana colloidale con dimensioni medie delle micelle inferiori ad 1 micron. Sostanzialmente l'unico prodotto commerciale registrato con la finalità di studio dei linfatici è il Nanocoll ® (micelle < 80nm) che quindi va considerato il farmaco di riferimento. Altri traccianti non specificamente registrati con questa finalità possono essere utilizzati o per scopo di ricerca o comunque sotto la responsabilità del medico.

Punto di inoculo: in caso di T palpabile o non palpabile ma apprezzabile ecograficamente, viene fatta una iniezione perinodulare, ai 4 poli nelle immediate vicinanze del nodulo stesso, o diretta o sotto guida US. E' ammessa l'iniezione nella proiezione cutanea della lesione per formazioni superficiali.

Dovendo localizzare oltre al LS anche il T –non palpabile- (SNOLL): se la lesione è rappresentata da sole microcalcificazioni la somministrazione viene fatta sotto guida radiologica in corrispondenza delle stesse; per le piccole lesioni ecograficamente apprezzabili si consiglia l'inoculo in sede immediatamente perilesionale (4 poli). E' preferibile usare 2 traccianti in caso di contemporanea procedura di ROLL + linfonodo sentinella (MAA per la ROLL, nanocoll® per il LS), ma è ampiamente ammesso (in accordo col chirurgo) anche l'uso del solo nanocolloide per entrambe le necessità.

Quando la localizzazione avviene dopo mammotome ® evitare la somministrazione troppo vicina alla sede del precedente prelievo, perché si rischia l'intrappolamento del colloide: effettuare l'inoculo attorno a tale sede sotto guida ecografica ovvero nella proiezione cutanea della presa bioptica.

Se la lesione è in sede profonda bisogna evitare la somministrazione cutanea che non consente una adeguata visualizzazione dei linfonodi della catena mammaria interna.

Volume: 0,2-0,4 cc. Siringa con ago 25G.

Attività: 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.

Imaging: la dinamica non è considerata necessaria (il chirurgo si basa sulla registrazione all'atto dell'intervento). E' necessaria sempre l'acquisizione in 2 proiezioni.

Sala operatoria: la presenza del medico-nucleare, pur utile, non viene richiesta in modo tassativo purchè sia stato certificato un training che abbia coinvolto sia il chirurgo che il medico-nucleare: quest'ultimo si impegna comunque ad essere presente in sala operatoria su chiamata del chirurgo, in caso di necessità. 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. Per la certificazione dell'avvenuto apprendimento l'indicatore è una percentuale di identificazione del linfonodo sentinella > 90% e una percentuale di Falsi Negativi < 3-4%.

CONTROLLI DI QUALITA' SULLE SONDE INTRAOPERATORIE UTILIZZATE NELLA METODICA DEL LINFONODO SENTINELLA

Raffaella Rossi, Caterina Ghetti, Azienda Ospedaliera di Parma

Le sonde intraoperatorie per chirurgia radioguidata sono da considerarsi "attrezzature radiologiche" ai sensi del DL 187/00¹: sono apparecchiature di medicina nucleare a tutti gli effetti, compresi quelli legislativi che ne pongono l'inclusione nei programmi di garanzia della qualità.

La necessità dei controlli di qualità su questo tipo di attrezzature deriva non solo da motivazioni di ordine legislativo, ma anche tecnico e soprattutto clinico, dal momento che un eventuale malfunzionamento della sonda avrebbe un impatto diretto e irreversibile nel corso di un atto terapeutico invasivo². Si tratta infatti di strumentazione particolarmente delicata, soggetta a stress meccanici ed elettrici, a cadute accidentali, a sollecitazioni termiche e chimico-fisiche che ne deteriorano e degradano le prestazioni in maniera più frequente e drammatica rispetto altre apparecchiature di medicina nucleare.

Nell'ambito delle applicazioni di chirurgia radioguidata, il ruolo di Responsabile dell'impianto radiologico spetta al medico nucleare il quale, avvalendosi di un Esperto in fisica medica, intraprende programmi di garanzia della qualità ed effettua i controlli periodici necessari a garantire il buon funzionamento delle apparecchiature in sede intraoperatoria³.

Il protocollo di riferimento per l'effettuazione dei controlli di qualità è costituito dal documento "Sonde intraoperatorie per chirurgia radioguidata - Protocollo per il controllo di qualità"⁴, ratificato nel 2001 da AIFM, AIMN, GISCRIS e FONCAM. Il protocollo si basa su quanto indicato nel documento edito dalla IAEA "Quality control of nuclear medicine instruments 1991"⁵, con adattamenti ed integrazioni specifiche per le sonde.

Il protocollo individua prove di costanza con frequenza giornaliera, mensile e annuale. E' da sottolineare l'importanza delle semplici prove di costanza da effettuare possibilmente ogni giorno d'uso, infatti esse costituiscono l'unico metodo per verificare l'affidabilità dell'attrezzatura: stress meccanici o gravi difetti di calibrazione possono condurre a totale assenza di conteggi (falso negativo) o viceversa un cavo danneggiato può fornire un falso segnale.

E' importante inoltre la prova di linearità annuale, infatti è noto che l'uso di ratei di conteggio troppo elevati falsi i risultati relativamente alla risoluzione energetica e alla sensibilità.

Per una descrizione dettagliata delle procedure si rimanda al documento sopra citato.

BIBLIOGRAFIA

1. Decreto Legislativo 26 maggio 2000, n. 187
2. C. Chiesa et al., Atti II Congresso AIFM Brescia 2001
3. Documento Gruppo di Studio AIMN "Chirurgia Radioguidata", www.aimn.it/comunicazioni
4. AIFM, AIMN, GISCRIS, FONCAM "Sonde intraoperatorie per chirurgia radioguidata: protocollo per il controllo di qualità", www.aifm.it
5. IAEA-TECDOC-602

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⁾.

E' 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 più 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). Una 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 inferiore a 2 mm; 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 apparendo significativa è limitata nel valore assoluto (dal 3,9% al 2,1 %)^{32,33}.

RADIOTERAPIA ADIUVANTE DOPO MASTECTOMIA

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

- a) diametro di T superiore a cm 5;
- b) infiltrazione della cute o del muscolo pettorale;
- c) positività dei margini di resezione;
- d) pN2 (uguale o superiore a 4 linfonodi ascellari positivi);

e) 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)

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 2mm dalla malattia microscopica, close se inferiore a 2mm 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 2mm 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'elevato 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 morbilità, la cosmesi e il risultato clinico.

PER DEFINIRE E PIANIFICARE IL TRATTAMENTO RADIANTE È NECESSARIO CONOSCERE I SEGUENTI DATI

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 l'eventuale posizionamento di reperi metallici in corrispondenza del letto chirurgico, per definire in maniera accurata la sede di intervento.

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: 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.

-

Programma terapeutico oncologico previsto

- Terapia sistemica: schema di chemioterapia e numero di cicli. Utilizzo di anticorpi monoclonali .
- Ormonoterapia: Tamoxifene o inibitore delle aromatasi

Prescrizione del trattamento

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 andrebbero 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 compresa tra 45 Gy /18 frazioni 50 Gy/25 frazioni, 50,4 Gy/28 frazioni. 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. In tutti i casi la dose andrà prescritta secondo i criteri ICRU.

E' 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 < a 2mm dal tumore, 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 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 45 - 50,4 Gray (Gy) in 18-28 frazioni, (1,8-2,5 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.

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⁾.

E' 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

- A) Immobilizzazione e posizionamento: auspicabile l'uso di sistemi di immobilizzazione che permettano una accurata riproducibilità della posizione della paziente.
- B) Acquisizione dei dati anatomici e localizzazione del volume bersaglio: mediante TC di centratura
- C) 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.
- D) Ottimizzazione della distribuzione della dose secondo il rapporto 62 dell'ICRU : almeno il 90% del CTV riceve > 95% della dose prescritta; $\leq 10\%$ del PTV riceve > 110% della dose prescritta.
- E) il volume irradiato deve essere compreso nella linea di isodose 95% con variazioni del +/- 10 % della dose al punto ICRU.
- F) La dose agli organi critici deve essere la più bassa possibile, compatibile con il livello minimo di dose prescritta al CTV.

- G) Devono essere elaborati gli istogrammi dose/volume sia per il volume bersaglio che per gli organi a rischio.
- H) 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 portaline 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 portaline.

Timing e trattamento adiuvante

Radioterapia: gli studi che hanno analizzato il timing della radioterapia adiuvante 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 chemioradioterapico 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 antiproliferativi) 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 della 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 preoperatoria 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.

Modalità di irradiazione parziale della mammella

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

A) 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.

B) 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:
 1. 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®).
 2. 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

TERAPIA MEDICA
PRIMARIA E ADIUVANTE

(Claudio Zamagni
Antonio Frassoldati)

TERAPIA MEDICA PRIMARIA E ADIUVANTE

INTRODUZIONE

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}.

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 della categoria di rischio associata alla valutazione dei fattori predittivi di probabilità di efficacia del trattamento rappresentano i punti cruciali per la scelta della strategia terapeutica post-chirurgica. Per queste valutazioni è necessario disporre di numerosi parametri³.

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

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

Altri parametri biologici (indice proliferativo, UPA-PAI1) sono stati studiati e riportati come significativi, ma non esiste per essi ancora un consenso per l'inclusione tra i fattori necessari alla definizione della terapia e la loro valutazione prospettica già alla diagnosi, seppure non direttamente necessaria alla scelta terapeutica, può essere presa in considerazione

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)^{4,5} 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

dimostrato ⁶ 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 internazionale⁷, 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. ^{8,9,10}

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 50 ed i 69 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 tabelle 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:

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%

Effetto medio del tamoxifene per 5 anni (in pazienti con RE positivi)

Età	RIDUZIONE ANNUALE RISCHIO DI RECIDIVA	RIDUZIONE ANNUALE RISCHIO DI MORTE
< 40 aa	46%	39%
40-49 aa	29%	24%
50-59 aa	34%	24%
60-69 aa	45%	35%
< 70 aa	51%	37%

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.^{3,8,11}

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.

Per la definizione del programma terapeutico è importante la valutazione del grado di ormonoresponsività, che secondo la Consensus Conference di St. Gallen ³ può essere così schematizzata:

- a) tumori ormonoresponsivi: presenza di recettori ormonali (RE e/o RPg > 10%)
- b) tumori non ormonoresponsivi: assenza di recettori ormonali (RE e RPg 0%)
- c) 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 immunostochimica o presenza di amplificazione allo studio FISH.

Sulla base della definizione di questi fattori predittivi è possibile definire le opzioni terapeutiche come riportato nella tabella seguente:

	ER+	ER-
HER2+	Trastuzumab Chemioterapia Ormonoterapia	Trastuzumab Chemioterapia
HER2-	Ormonoterapia ± Chemioterapia	Chemioterapia

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, riassunto nella tabella seguente:

Categorie di rischio	
Basso	Linfonodi negativi e <u>tutte</u> le seguenti caratteristiche: pT ≤ 2 cm , G1, età ≥ 35 anni, assenza di invasione vascolare, assenza di iperespressione di HER-2
Intermedio	Linfonodi negativi e <u>almeno una</u> delle seguenti caratteristiche pT > 2 cm , G2-3, età < 35 anni, presenza di invasione vascolare, iperespressione di HER-2 <u>oppure</u> Linfonodi positivi (1-3) in assenza di iperespressione o amplificazione di HER-2
Alto	Linfonodi positivi (1-3) e iperespressione di HER-2 <u>oppure</u> linfonodi positivi > 3

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 chemioterapia¹².

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, seppure in attesa di dati di follow-up a lungo termine, 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)¹³. 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)^{14,15} 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)^{16,17,18} o dopo 5 anni di tamoxifene nelle pazienti ad alto rischio di ricaduta e per altri 2-5 anni (letrozolo 2,5 mg/die)¹⁹. Al momento non sono disponibili dati di confronto diretto tra le diverse modalità di impiego degli inibitori dell'aromatasi (upfront, switch dopo 2-3 anni o sequenza dopo 5 anni di 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 e in condizioni generali adeguate.

Ablazione ovarica ^{20,21,22,23,24}

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. Una meta-analisi pubblicata recentemente²⁴ ha analizzato il ruolo della soppressione ovarica nelle oltre 11000 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) sembra rappresentare una modalità utile per ridurre il rischio di ripresa di malattia, in particolare nelle donne di età inferiori 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).^{2,25,26}

Non esistono dati chiaramente a favore di uno schema contenente antracicline rispetto ad un altro. E' 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 una valida alternativa terapeutica nelle pazienti con linfonodi ascellari positivi, sulla base di almeno sei studi randomizzati (tre che hanno impiegato il paclitaxel^{27,28,29} e tre che hanno impiegato il docetaxel^{30,31,32}). Cinque di questi studi hanno dimostrato un vantaggio a favore dei regimi contenenti taxani in termini di sopravvivenza libera da malattia^{27,28,29,30,31} e tre hanno dimostrato anche un vantaggio in termini di sopravvivenza globale^{27,30,31}.

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 paclitaxel³³ e con un vantaggio in termini di sopravvivenza a favore del taxolo settimanale rispetto alla schedula che prevede la somministrazione ogni 3 settimane.

L'impiego di regimi di chemioterapia ad elevata densità di dose³⁴ o ad alte dosi con supporto di cellule staminali autologhe non trovano indicazione al di fuori di studi clinici.

Terapia con trastuzumab

Gli studi clinici randomizzati presentati per la prima volta all'ASCO 2005^{35,36} 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^{37,38}. Sebbene la durata ottimale della terapia adiuvante con trastuzumab non sia ancora ben definita^{35,37}, 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). In considerazione della cardiotossicità del farmaco e dello scarso follow-up degli studi citati, è necessario uno stretto monitoraggio della funzionalità cardiaca.

Terapia sistemica primaria

Gli stessi regimi di chemioterapia utilizzati in fase adiuvante, possono essere utilizzati (in media per 3-4 cicli) nella chemioterapia primaria (o neoadiuvante) in pazienti operabili che desiderano una chirurgia conservativa^{39,40}, 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 con tumori di dimensioni superiori a 2 cm o in quelle situazioni dove troverebbe comunque indicazione una terapia 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 è ancora riservato all'ambito degli studi clinici, sebbene abbia consentito di ottenere la più alta percentuale di remissioni patologiche complete descritte in letteratura⁴¹.

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 trattamenti⁴².

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

- 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, 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
- Nelle donne in premenopausa con recettori ormonali positivi e con rischio medio o alto di recidiva non sottoposte a chemioterapia, deve essere considerata la soppressione ovarica.
- 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 considerata in tutte le Pazienti con tumore HER-2 positivo (dopo chemioterapia)
- 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.

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	>70%	>80%
Numero di donne con tumori unicentrici superiori a 3 cm di diametro 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. Goldhirsch A, Wood CW, Gelber RD, et al. Progress and promise: highlights of the International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 18: 1133-1144, 2007
4. 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
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. 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
7. 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
8. NCCN Practice Guidelines in Oncology www.nccn.org v.2.2007
9. SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of breast cancer in women. www.sign.ac.uk December 2005
10. AIOM Linee Guida Neoplasie della Mammella www.aiom.it Dicembre 2006
11. Adjuvant therapy for breast cancer. NIH Consensus Statement 17 (4): 1-35, 2000 Nov 1-3
12. Albain K, Barlow W, O' Malley F, et al. Concurrent (CAFT) versus sequential (CAF-T) chemohormonal therapy (cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil, tamoxifen) versus tamoxifen alone for postmenopausal, nod-positive, estrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer: mature outcomes and new biologic correlates on phase III Intergroup trial 0100 (SWOG 8814). Abstr. SABCs 2004
13. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ et al American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone-receptor positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 23: 619-629, 2005
14. 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

15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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

26. 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
27. 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
28. 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
29. 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
30. Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 352: 2303-2313, 2005
31. 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
32. 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
33. Sparano J, Wang M, Martino S, et al. Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every three weeks or weekly in patients with axillary node-positive or high-risk node-negative breast cancer: results of North American Breast Cancer Intergroup Trial E1199. *Abstr. ASCO 2007*
34. 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
35. 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
36. 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
37. 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
38. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel with doxorubicin and cyclophosphamide followed by

39. 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
40. 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
41. 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
42. 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