

**Il carcinoma lobulare in situ della mammella, variante pleomorfa: un'entità dal comportamento clinico incerto. Studio descrittivo monocentrico.**

## Indice

<b><u>CAPITOLO 1. IL CARCINOMA MAMMARIO</u></b> .....	<b>4</b>
1.1 EPIDEMIOLOGIA.....	4
1.2 FATTORI DI RISCHIO.....	6
1.3 PRESENTAZIONE CLINICA ED ESAME OBIETTIVO .....	13
1.4 ESAMI STRUMENTALI.....	19
1.5 SCREENING .....	27
1.6 CLASSIFICAZIONE TNM E STADIAZIONE.....	30
1.7 CLASSIFICAZIONE MOLECOLARE .....	34
1.8 FATTORI PROGNOSTICI E PREDITTIVI.....	36
<b><u>CAPITOLO 2. LA CHIRURGIA MAMMARIA ONCOLOGICA</u></b> .....	<b>39</b>
2.1 EVOLUZIONE STORICA.....	39
2.2 LA CHIRURGIA CONSERVATIVA.....	46
2.3 LE MASTECTOMIE CONSERVATIVE.....	52
LA MASTECTOMIA SKIN-SPARING (SSM).....	54
LA MASTECTOMIA NIPPLE SPARING (NSM).....	56
LA MASTECTOMIA SKIN-REDUCING.....	62
<b><u>CAPITOLO 3. STUDIO SULLE NEOPLASIE LOBULARI</u></b> .....	<b>63</b>
3.1 STORIA.....	64
3.2 ANATOMIA PATOLOGICA .....	65
ALH E CLCIS.....	66

<b>PLCIS .....</b>	<b>72</b>
<b>3.3 IMAGING.....</b>	<b>77</b>
<b>3.4 SIGNIFICATO CLINICO .....</b>	<b>79</b>
<b>3.5 TRATTAMENTO.....</b>	<b>81</b>
<b><u>CAPITOLO 4. LA NOSTRA CASISTICA.....</u></b>	<b><u>89</u></b>
<b>4.1 OBIETTIVI DELLO STUDIO .....</b>	<b>89</b>
<b>4.2 MATERIALI E METODI.....</b>	<b>90</b>
<b>4.3 RISULTATI.....</b>	<b>91</b>
<b>4.4 DISCUSSIONE .....</b>	<b>97</b>
<b>4.5 CONCLUSIONI.....</b>	<b>100</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>102</b>

# Capitolo 1. IL CARCINOMA MAMMARIO

## 1.1 EPIDEMIOLOGIA

### *Incidenza e prevalenza*

Il carcinoma della mammella rappresenta l'11,7% di tutte le neoplasie a livello globale (*Fig. 1*) e rappresenta il tumore più frequente nelle donne (se si escludono i carcinomi cutanei) in cui circa un tumore su tre è localizzato alla mammella (1). (*Fig. 2*)

Considerando le frequenze per fasce di età, il tumore della mammella è la neoplasia più diagnosticata sia nelle pazienti tra i 0 e 49 anni (41%), sia nella fascia d'età tra i 50 e 69 anni (35%) sia dopo i 70 anni (22%). (2)

In Italia vivono oltre 834.000 donne che hanno ricevuto una diagnosi di carcinoma della mammella.

### Mortalità

Il carcinoma della mammella è la prima causa di morte per tumore nelle donne, stimando 12.300 decessi nel 2020.

La maggiore diffusione dei programmi di screening insieme con una più diffusa consapevolezza della malattia e dei rischi associati hanno contribuito ad una

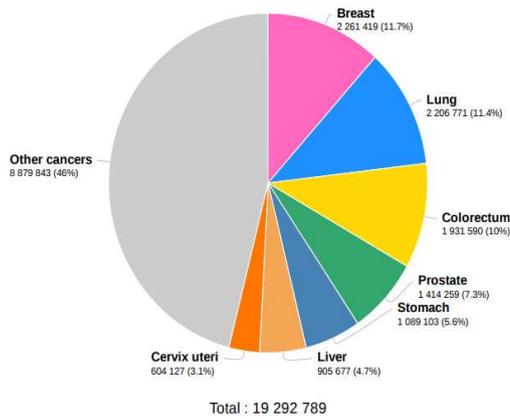
riduzione della mortalità per tumore della mammella di un 6% dal 2015 al 2020.

(2)

### Sopravvivenza

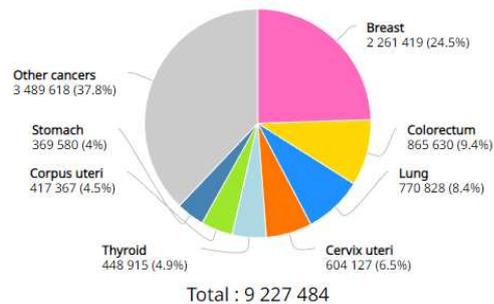
La sopravvivenza a 5 anni delle donne con carcinoma mammario in Italia è dell'87%.

Estimated number of new cases in 2020, World, both sexes, all ages



*Fig. 1 Numero di nuovi casi nel 2020 in entrambi i sessi*

Estimated number of new cases in 2020, World, females, all ages



*Fig. 2 Numero di nuovi casi nel 2020 nel sesso femminile*

## **1.2 FATTORI DI RISCHIO**

Esistono numerosi fattori di rischio implicati nel processo di sviluppo delle neoplasie mammarie, alcuni dei quali sono imm modificabili ed altri modificabili, in quanto più strettamente dipendenti dallo stile di vita della paziente.

### *Non modificabili*

- Età

Il rischio di sviluppare il carcinoma della mammella aumenta all'aumentare dell'età, considerando che fino a 49 anni risulta del 2,3%, dai 50 ai 69 del 5,4%, fino al 4,5% nella fascia di età tra i 70 e 84 anni.

L'incidenza della malattia ha un tipico andamento bimodale, caratterizzato da un aumento esponenziale fino agli anni della menopausa (intorno ai 50-55 anni), con un rallentamento fino ad un plateau dopo la menopausa e riprendere poi con un secondo picco dopo i 60 anni. Questa tendenza è verosimilmente associata alla storia endocrinologica della paziente unitamente alla copertura offerta dai programmi di screening.

- Sesso

Le donne hanno una probabilità 100 volte maggiore di sviluppare tumore al seno rispetto agli uomini.

- Familiarità ed ereditarietà

è stato dimostrato che esiste una familiarità (18%) per il cancro al seno, con aumento del rischio nelle donne che presentino uno o più parenti di I grado (genitore, fratello/sorella, figlio/a) affetti. (2)

Nonostante la maggior parte dei tumori al seno siano sporadici, circa il 5-7% risulta essere ereditario, di cui un 20% associato alla mutazione dei geni BRCA1 sul cromosoma 17 e BRCA2 posto sul cromosoma 13. Si tratta di due oncosoppressori che intervengono nel processo di riparazione di danni al DNA e una perdita della loro funzione comporta un accumulo di mutazioni che favoriscono la trasformazione neoplastica cellulare. (4)

Le donne portatrici di una mutazione al gene BRCA1 presentano un rischio di sviluppare carcinoma mammario del 72% nell'arco della vita e del 44% di sviluppare carcinoma ovarico, mentre nel caso di BRCA2 i rischi relativi sono rispettivamente del 69% e del 17%. La presenza di mutazioni a tali geni viene pertanto definita come Sindrome del Carcinoma Mammario ed Ovarico Ereditari (HBOC- Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome). (5)

Mutazioni a carico di tali geni sono implicate nella comparsa di tumori mammari in giovane età, con aumento del rischio di comparsa di un secondo tumore primitivo nella mammella controlaterale e con istotipi aggressivi ed a prognosi sfavorevole. (6)

La possibilità di individuare donne portatrici di tali mutazioni tramite il consueing genetico ed esecuzione di uno specifico test. Questo ha permesso di

identificare pazienti a rischio e di concordare più appropriate scelte di sorveglianza e/o prevenzione.

Le linee guida AIOM 2020 definiscono i criteri per l'esecuzione di una consulenza genetica per la valutazione di mutazioni BRCA1/BRCA2 e tali indicazioni sono (2):

- Portatore di una variante patogenetica nota in un gene predisponente in un familiare;
- Carcinoma mammario ed ovarico;
- Carcinoma mammario in età < 36 anni;
- Carcinoma mammario triplo negativo in età < 60 anni;
- Carcinoma mammario bilaterale;
- Carcinoma mammario maschile;
- Storia personale di carcinoma mammario in età < 50 anni e familiarità in parente di I grado per tumore mammario od ovarico o del pancreas o della prostata oppure insorto in età < 50 anni;
- Storia personale di carcinoma mammario in età > 50 anni e familiarità per carcinoma mammario od ovarico o pancreatico in 2 o più parenti di I grado tra loro.

L'identificazione di uno dei seguenti requisiti pone l'indicazione allo svolgimento del test genetico, che viene prima eseguito sulla persona portatrice del tumore mammario (caso indice) e, nel caso di esito positivo, esteso anche ai familiari. Da tale test si possono ottenere o un *risultato informativo* (la mutazione

predisponente è stata identificata) o *non informativo* (la mutazione predisponente non è stata identificata ma non si può escluderne la presenza).

Qualora il risultato del test genetico mostrasse la mutazione del gene BRCA1 e/o BRCA2 si possono seguire due diversi possibili approcci, ovvero programmi di sorveglianza intensificata e chirurgia di riduzione del rischio oncologico tramite mastectomia controlaterale o bilaterale di riduzione del rischio e/o salpingo-ovariectomia di riduzione del rischio.

Per quanto concerne il tumore ovarico, la salpingo-ovariectomia di riduzione del rischio nelle portatrici BRCA1/BRCA2 ha mostrato una superiorità in termini di sopravvivenza rispetto alla sorveglianza attiva. Nel caso del tumore al seno le strategie di stretta sorveglianza e la mastectomia bilaterale di riduzione del rischio hanno gli stessi risultati in termini di sopravvivenza libera da malattia. (7)

Le strategie di sorveglianza intensificata nelle pazienti ad alto rischio (definite da mutazione genetica accertata o senza mutazione accertata con lifetime risk  $\geq 30\%$ ) sono le seguenti:

- <25 aa. ed in presenza di positività al test genetico: Visita senologica + ecografia mammaria semestrale;
- 25-34 aa.: Visita senologica + ecografia mammaria semestrale + RM della mammella;
- 35-49 aa.: Visita senologica + ecografia mammaria semestrale + Mammografia annuale + RM della mammella annuale;
- 50-69 aa.: Visita senologica + Mammografia annuale + RM della mammella annuale + ecografia mammaria a 6 mesi dalla mammografia;
- 70-74 aa. (percorso screening): Mammografia biennale.

Esistono altre sindromi ereditarie in cui si riscontra un aumento del rischio di sviluppare neoplasia mammaria, tra cui:

- **Sindrome di Li-Fraumeni (mutazione p53)**  
presenta una trasmissione autosomica dominante e comporta un aumentato rischio di sviluppo di tumori multipli, soprattutto osteosarcomi, tumori cerebrali, carcinoma mammario, leucemia acuta e sarcomi. (8)  
Chi è affetto da tale sindrome ha un rischio di sviluppare un tumore alla mammella del 90%, con istotipo sfavorevole, per cui anche in questo caso le donne affette devono sottoporsi a controllo annuale con RMN mammaria ed a mastectomia profilattica bilaterale. (9)
- **Sindrome di Cowden (mutazione di PTEN)**  
tale condizione si associa ad aumento del rischio di sviluppare tumore della tiroide, del rene, dell'endometrio e della mammella (85%); le pazienti sono sottoposte a screening annuale tramite RMN mammaria e possibilità di mastectomia bilaterale. (10)
- **Sindrome di Peutz-Jeghers;**
- **Atassia Teleangestasia (mutazione di ATM);**

- Mutazione di CHEK2;

- Mutazione di PALB2; (11)

- Fattori riproduttivi

una lunga durata del periodo fertile si associa ad una maggiore esposizione dell'epitelio ghiandolare a stimolo proliferativo da estrogeni endogeni con aumentata probabilità di accumulare danni al DNA e mutazioni; per tale motivo un menarca precoce e una menopausa tardiva rappresentano dei fattori di rischio riconosciuti per tumore al seno;

- Gravidanza ed allattamento

un maggior numero di gravidanze e l'allattamento sono dei fattori protettivi perché associati ad un arresto del ciclo mestruale e quindi all'annullamento della stimolazione della ghiandola mammaria da parte degli ormoni sessuali; di conseguenza la nulliparità e la mancanza di allattamento, o una prima gravidanza oltre i 30 anni sono aumentano il rischio di carcinoma mammario;

- Pregresso carcinoma della mammella in situ e/o infiltrante;

### Modificabili

- Contraccettivi orali

La terapia con ormoni sessuali esogeni a scopo contraccettivo determina un aumento del rischio che risulta essere modesto e reversibile alla sospensione della stessa; (12)

- Terapia ormonale sostitutiva

Si tratta dell'uso di estroprogestinici in periodo post-menopausale ed è stato dimostrato che il rischio di sviluppare tumore al seno è proporzionale alla durata della terapia; (13)

- Pregressa radioterapia del torace

Il rischio aumenta all'aumentare della quantità di radiazioni ionizzanti alla quale si è stati esposti, soprattutto in età giovanile; si tratta spesso di persone affette da linfomi mediastinici o pregresse neoplasie mammarie; (14)

- Obesità, sedentarietà e sindrome metabolica

Esiste una relazione tra l'entità della massa grassa e sviluppo di carcinoma ovarico, soprattutto dopo la menopausa, quando l'ovaio perde la sua funzione endocrina ed il tessuto adiposo diventa la principale fonte di ormoni sessuali tramite la produzione di androgeni che vengono convertiti in estrogeni ad opera delle aromatasi.

Le donne in post-menopausa ed obese hanno un rischio aumentato del 50% di ammalarsi di tumore al seno. (15)

Mentre seguire una dieta mediterranea, ad alto contenuto di fibre e ridotto consumo di grassi saturi e svolgere una costante attività fisica risultano dei fattori protettivi.

- Alcool e fumo;

### 1.3 PRESENTAZIONE CLINICA ED ESAME OBIETTIVO

Le manifestazioni cliniche del carcinoma mammario dipendono strettamente dallo stadio dello stesso, essendo più frequentemente asintomatico in fase iniziale e divenendo clinicamente più eclatante nelle fasi tardive.



*Fig.3 Presentazione clinica*

Il dolore si presenta raramente nelle lesioni maligne (0,4%), essendo piuttosto associato a lesioni mammarie benigne (12,3%) o presente in assenza di lesioni, legato alle fisiologiche variazioni ormonali durante le varie fasi del ciclo mestruale.

La presentazione più comune è quella di un nodo mammario palpabile, asintomatico, di consistenza dura, fisso rispetto ai piani sottostanti e con bordi irregolari.

Occorre comunque precisare che il 90% dei noduli mammari sono di natura benigna, ma nonostante questo ogni lesione di dubbia benignità all'imaging deve essere sottoposta a studio cito o istologico.

Talvolta possono essere presenti erosioni del capezzolo (Malattia di Paget) (*Fig. 4*) o secrezioni siero-ematiche mono-orifiziale.



*Fig. 4 Malattia di Paget del capezzolo*

In fase avanzata invece il tumore raggiunge dimensioni considerevoli, può apparire come mastite carcinomatosa, con cute “a buccia di arancia”, edematosa con eritema diffuso fino

all'ulcerazione con possibile comparsa di dolore. Nei tumori a localizzazione centrale, i capezzoli possono retrarsi e vi può essere associata o meno una secrezione ematica o siero-ematica.

Si può osservare anche aumento delle dimensioni dei linfonodi loco-regionali (ascellari e sovra/sottoclaveari) o sintomatologia pluridistrettuale in caso di metastasi a distanza (es dolori ossei).

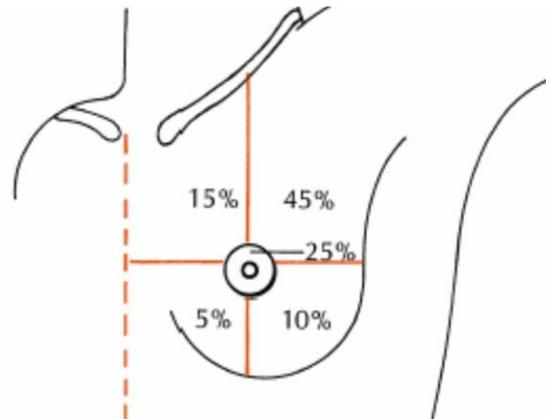
In ordine di frequenza, le presentazioni cliniche sono:

- Nodulo (61,7%)
- Nodulo e retrazione cutanea (28,3%)
- Nodulo e secrezione (3,6%)
- Retrazione cutanea senza nodulo (2,4%)
- Lesione del capezzolo (2%)
- Secrezione ematica (1,6%)
- Adenopatia ascellare (0,4%)

Dal punto di vista topografico, la maggior parte delle lesioni insorge a livello del quadrante supero-esterno (45%), il 15% a livello del quadrante supero-interno, il 10% a livello infero-esterno ed il 5% in quello infero-interno, mentre il 25% insorge a livello del complesso areola-capezzolo. (*Fig. 5,6*)



*Fig 5. I quadranti del seno*



*Fig. 6 Distribuzione in percentuale del carcinoma della mammella nei diversi quadranti*

La valutazione clinica obiettiva include l'esame bilaterale delle ghiandole mammarie, dei cavi ascellari, del collo, della parete toracica e delle stazioni linfonodali sovra e infra-claveari.

L'esame mammario si esegue inizialmente con la paziente in posizione seduta e assicurandosi un'adeguata visualizzazione della regione anche avvalendosi di una buona illuminazione.

La fase ispettiva prevede la valutazione della forma, simmetria e volume delle mammelle, ma anche della presenza di alterazioni della superficie cutanea, come eritemi, retrazioni o ulcerazioni, o la presenza di masse, senza escludere l'osservazione del complesso areola capezzolo e le sue possibili alterazioni (eczemi, retrazioni o escoriazioni come nella Malattia di Paget); si procede chiedendo alla paziente di sollevare le braccia dietro alla testa o contrarre la muscolatura pettorale in modo da rendere evidenti eventuali asimmetrie.

La fase palpatoria si esegue in posizione seduta e poi supina ed è rivolta alle ghiandole mammarie ma anche alle stazioni linfonodali.

La palpazione del seno è bimanuale ed eseguita utilizzando i polpastrelli, procedendo con movimenti circolari con pressione leggera e progressivamente più profonda, valutando accuratamente tutti i quadranti, inclusi il prolungamento ascellare del quadrante supero-esterno ed il complesso areola-capezzolo; è consigliabile eseguire la spremitura del capezzolo per apprezzare eventuali secrezioni. (16)

Il riscontro di una tumefazione mammaria deve essere accuratamente documentato, specificandone sede, dimensioni, forma, regolarità dei contorni, consistenza e mobilità. Le lesioni benigne possono confondersi facilmente con lesioni maligne, se non che sono più mobili e ben circoscritte.

La valutazione linfonodale viene eseguita con la paziente in posizione seduta, con il braccio rilassato appoggiato su quello dell'esaminatore, esaminando le stazioni ascellari, sopra-claveari, infra-claveari e cervicali; la presenza di linfonodi palpabili deve essere riportata, così come le loro caratteristiche in termini di forma, dimensioni, consistenza, fissità rispetto ai tessuti circostanti.

La maggior parte delle masse palpabili sono scoperte dalla paziente grazie all'autopalpazione. È un esame che ogni donna può effettuare a casa e che permette la conoscenza del proprio seno e quindi la possibilità di discernere ogni eventuale successivo cambiamento.

L'esame si esegue iniziando dall'osservazione del proprio seno davanti ad uno specchio, facendo attenzione alla forma, eventuali asimmetrie o anomalie cutanee o del capezzolo.

Poi si procede con la palpazione, che si consiglia di fare durante la doccia o distese sul letto, alla ricerca di eventuali noduli palpabili.

L'autopalpazione dovrebbe essere effettuata una volta al mese, a partire dall'età post-puberale, preferibilmente nella seconda metà del ciclo mestruale (dal settimo al quattordicesimo giorno) per evitare di confondersi di fronte ad un seno più denso. (Fig. 7)

L'incidenza del tumore al seno aumenta in modo rapido tra i 40 e i 50 anni, per cui le donne in questa fascia di età non possono rinunciare all'esecuzione dell'autopalpazione mensile, che rappresenta il primo step della prevenzione. Anche le donne in post-menopausa non devono esimersi dallo svolgimento di tale pratica, dato che il secondo picco di incidenza è proprio nella fascia di età tra i 65 e i 70 anni; anche in questo caso deve essere fatta con regolarità.



Fig. 7 Esecuzione autopalpazione del seno

## 1.4 ESAMI STRUMENTALI

Ad oggi i quadri clinici eclatanti descritti in precedenza sono sempre più rari e l'obiettivo medico è l'identificazione della neoplasia mammaria in fase iniziale ed asintomatica. Per questo motivo la diagnostica per immagini assume un ruolo centrale nell'iter diagnostico di questa patologia, permettendo il riconoscimento di lesioni non palpabili.

Le tecniche di cui ci si avvale sono l'ecografia mammaria, la mammografia e la risonanza magnetica mammaria.

### Ecografia mammaria

L'ecografia mammaria si basa sull'utilizzo di ultrasuoni ed è parte integrante dell'iter diagnostico del tumore al seno, risultando complementare alla valutazione mammografica.

È il primo esame strumentale da eseguire in pazienti con parenchima mammario denso e quindi non indagabile in modo adeguato tramite mammografia, tipicamente presente in donne giovani con età inferiore ai 30 anni. Viene inoltre utilizzato in modo complementare allo studio mammografico, nei casi in cui tramite quest'ultimo risulti difficile la valutazione di alcune aree, come le parasternali o il solco sottomammario oppure nei casi in cui non possa essere condotto, come nelle donne in gravidanza o in allattamento. (17)

La sua esecuzione permette una prima diagnosi differenziale tra lesioni a contenuto liquido, ovvero cisti e noduli solidi; relativamente a questi ultimi, le caratteristiche ecografiche di malignità sono: aspetto ipoecogeno e disomogeneità strutturale, bordi irregolari con polilobulazioni, aumentata vascolarizzazione al color-doppler ed attenuazione acustica posteriore. (Fig. 8)



*Fig. 8 Immagine ecografica di carcinoma mammario localmente avanzato.*

Uno dei principali limiti dell'ecografia mammaria è quello di essere un esame operatore-dipendente, quindi non utilizzabile come metodica di screening;

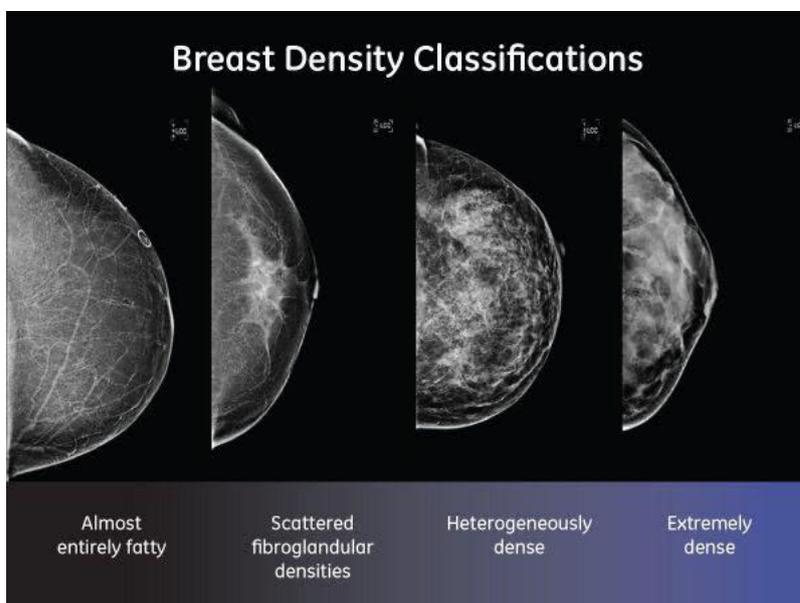
Oltre allo studio della mammella, tutte le pazienti con carcinoma mammario devono fare una valutazione ecografica dei linfonodi del cavo ascellare, allo scopo di identificare un'eventuale estensione della patologia in questa sede.

Le caratteristiche ecografiche di un linfonodo patologico sono rappresentate da un aumento dello spessore corticale, generalmente sopra i 3 mm, legato alla modalità di diffusione delle metastasi attraverso il seno sotto-capsulare verso la corteccia del linfonodo. (18)

Inoltre, si verifica un'alterazione della normale struttura linfonodale fino a farlo apparire ipoecogeno e presentano un aumento della vascolarizzazione periferica visualizzabile all'Eco-color-Doppler. (19)

### Mammografia (MMX)

La mammografia è l'esame strumentale più indicato per lo studio del parenchima mammario in donne dopo i 35 anni, dato che la sensibilità e specificità di questo esame aumentano con l'età, e quindi con l'incremento del contenuto adiposo della mammella, responsabile della radiotrasparenza sfruttata come mezzo di contrasto naturale nella radiografia mammaria (*Fig. 9*) La MMX permette la rilevazione di lesioni neoplastiche negli stadi più precoci ed ha maggiore accuratezza in donne con seno poco denso.



*Fig. 9 Classificazione densità mammaria alla MMX*

Nel complesso la sensibilità della mammografia è di circa l'85%. La scelta della tecnica di imaging dipende dal tipo di ghiandola mammaria, preferendo la mammografia nella

mammella più adiposa e l'integrazione ecografica nel caso di seno denso, data la non ottimale attendibilità diagnostica della MMX in questo caso.

È una tecnica di imaging che utilizza i raggi X e viene condotta in due proiezioni standard (cranio-caudale, medio-laterale obliqua) con possibilità di fare proiezioni addizionali in base al quesito clinico permettendo l'esplorazione dell'intero parenchima mammario.

I principali reperti mammografici rilevabili sono:

- Opacità focali:

Si tratta di lesioni solide che presentano spesso margini irregolari spiccati o sfumati.

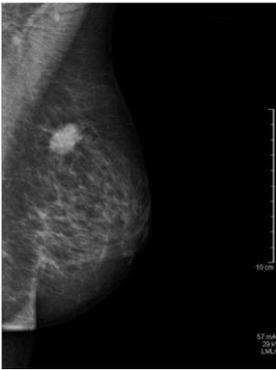
- Micro-calcificazioni

Sono un reperto esclusivamente mammografico ed è fondamentale descriverne la forma e la distribuzione nell'ambito di tutto il parenchima mammario. Esse possono essere classificate in:

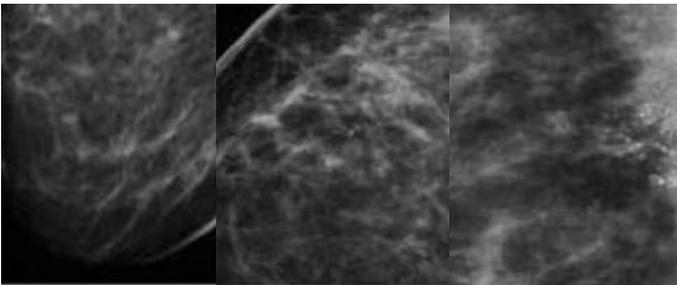
- Microcalcificazioni anulari, rotondeggianti, discoidi (benigne)
- Microcalcificazioni arrotondate regolari (benigne 90%)
- Microcalcificazioni puntiformi raggruppate (maligne 40%)
- Microcalcificazioni granulari a grani di sale (maligne 75%) *Fig. 10, 11, 12*
- Microcalcificazioni polimorfe vermiculari (maligne 100%)

Nell'ambito di questa classificazione, le micro-calcificazioni di maggior interesse sono quelle con morfologia dubbia (granulari) o irregolari, degne di approfondimento cito-istologico.

- Distorsioni architetturali
- Asimmetria parenchimale:  
una diversa distribuzione del parenchima di una mammella rispetto al  
controlaterale.



*Fig. 10 Nodulo mammario a margini irregolari*



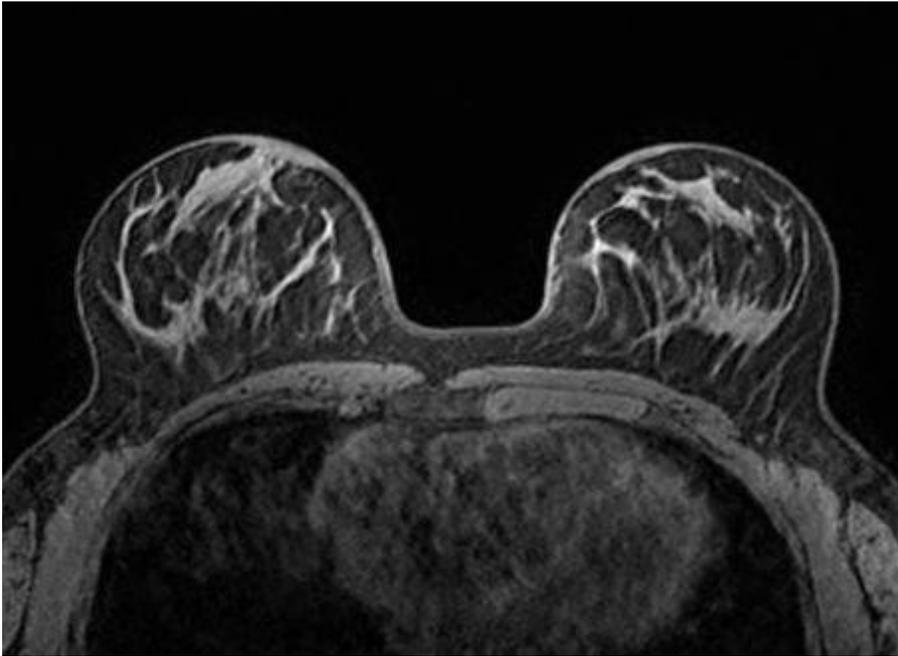
*Fig. 11, 12, 13 Raggruppamenti di calcificazioni granulari (a grani di sale)*

Il sistema BIRADS (Breast Imaging Reporting and System) dell'*American College of Radiology*, è un linguaggio internazionale per la refertazione della diagnostica senologica, permette di classificare le mammografie in sei categorie da 0 a 5:

- Bi-RADS 0: esame non conclusivo;
- Bi-RADS 1: esame normale;
- Bi-RADS 2: patologia benigna;
- Bi-RADS 3: lesioni probabilmente benigne con probabilità di malignità inferiore al 2% meritevole di controllo a 6 mesi;
- Bi-RADS 4: lesioni sospette con probabilità di malignità tra il 2% e il 94% meritevole di approfondimento con ago-biopsia;
- Bi-RADS 5: lesioni maligne con probabilità dei 95-100% meritevoli di biopsia e exeresi chirurgica;

### Risonanza magnetica mammaria

La risonanza magnetica mammaria è un esame diagnostico non invasivo effettuato con una macchina ad alto campo magnetico e l'uso di mezzo di contrasto (gadolinio) per lo studio della ghiandola mammaria e le stazioni linfonodali. (Fig. 14)



*Fig. 14 Risonanza magnetica mammaria*

La RM è un esame diagnostico di secondo livello, usata per l'individuazione di tumori non visibili alla mammografia o all'ecografia; ha una sensibilità del 95-100% per la diagnosi di carcinoma infiltrante e dell'80% per il carcinoma duttale in situ. Le principali indicazioni all'esecuzione della RM sono (2):

- Pazienti ad alto rischio di carcinoma mammario per familiarità;
- Pazienti ad alto rischio con mutazione BRCA1/BRCA2 documentata o sindromi ereditarie (screening annuale);
- Stadiazione locale preoperatoria, con possibilità di definire i rapporti della lesione con la cute, il complesso areola-capezzolo e la parete toracica, nonché la presenza di lesioni multifocali nella stessa mammella o in quella controlaterale;
- Valutazione della risposta alla chemioterapia neoadiuvante, per la quale si ottiene una stima più accurata rispetto alla mammografia o all'ecografia;

- CUP syndrome, ovvero identificazione di lesioni mammarie occulte in pazienti con metastasi linfonodali ascellari ma ecografia e mammografia negative;
- Follow-up di pazienti portatrici di protesi mammarie;
- Diagnosi differenziale tra processo cicatriziale e recidiva.

### Valutazione cito-istologica

La definitiva diagnosi della sospetta lesione mammaria, identificata clinicamente e/o strumentalmente, si avvale della valutazione cito-istopatologica, ottenuta per mezzo dell'esame biotico con agobiopsia (core-needle-biopsy), agoaspirato ovvero biopsia escissionale, completando il cosiddetto "triplo test" di valutazione senologica:

1. esame fisico;
2. mammografia/ecografia mammaria;
3. agobiopsia mammaria.

Con il "triplo test" sono pochissimi i tumori maligni che sfuggono alla diagnosi medica.

(16)

La valutazione cito-istologica può essere praticata per mezzo di agoaspirato con ago sottile (FNA) o per mezzo di agobiopsia o core-needle-biopsy (CNB). Per una FNA di successo è necessaria la presenza di citopatologi esperti. Nei casi in cui non vi siano citopatologi esperti e comunque in tutti i casi, la procedura diagnostica d'elezione è l'agobiopsia o CNB della sospetta tumefazione mammaria. Un vantaggio rilevante della

CNB rispetto alla FNA è l'opportunità di ottenere informazioni istologiche decisive sullo stato recettoriale (ER/PgR e HER2) del campione bioptico.

Le tumefazioni mammarie definite come benigne, per precedente indagine FNA o CNB, che manifestano cambiamenti clinicamente o radiologicamente rilevanti (aumento di dimensioni) devono essere completamente rivalutate. L'intervallo di follow-up più appropriato per la rivalutazione di pazienti con precedente biopsia benigna è controverso e, sebbene siano stati proposti vari intervalli temporali (4-6 mesi), non sono disponibili linee-guida basate sull'evidenza per guidare questa decisione. In generale si può affermare come di dubbia utilità l'esame dopo un breve intervallo di follow-up. (2)

## 1.5 SCREENING

### Screening nella popolazione generale

La prevenzione del tumore al seno consiste in una diagnosi dello stesso in fase precoce e ancora asintomatica.

L'autopalpazione è il metodo più semplice e rapido, da iniziare già intorno ai 20 anni e da eseguire regolarmente ed è il primo step nel percorso di prevenzione secondaria.

Di fondamentale importanza risulta la mammografia, tecnica di imaging standard per lo screening secondario del tumore alla mammella.

Lo screening mammografico ("Mammographic Screening", MS), introdotto a partire dagli anni Ottanta, ha condotto ad un importante aumento del numero di diagnosi di

lesioni tumorali pre-cliniche, quindi più piccole e con una prognosi migliore di quelle clinicamente evidenti e che richiedano trattamenti più tempestivi, con la possibilità di applicare tecniche di chirurgia conservativa. (20)

Lo screening mammografico nelle donne di età pari o superiore a 40 anni negli Stati Uniti negli anni 1980-90 ha portato a un forte aumento dei casi di diagnosi di tumore in fase precoce (112-234 tumori per 100.000), una diminuzione delle diagnosi di tumori in fase avanzata (da 102 a 94 casi per 100.000 donne) e una diminuzione del tasso di mortalità per cancro al seno (da 71 a 51 morti per cancro al seno (da 71 a 51 decessi per 100.000 donne). (21)

Numerosi studi hanno dimostrato una riduzione del 15%-40% della mortalità per cancro al seno secondaria alle mammografie di screening. A questa riduzione ha contribuito una combinazione di adesione a programmi di screening e trattamenti precoci e tempestivi. (22,23)

Questi risultati dimostrano come il potenziale beneficio della mammografia di screening controbilanci il numero di falsi positivi, le sovradiagnosi e la maggiore esposizione della paziente a radiazioni ionizzanti.

In Italia lo screening mammografico è raccomandato nelle donne asintomatiche tra i 50 e i 69 anni con esecuzione di una mammografia ogni due anni (*Fig.15*); in alcune regioni è esteso fino ai 74 anni o anticipato in donne tra i 45 e 49 anni con mammografia annuale.

(2) Si tratta di un programma di prevenzione secondaria del tumore mammario, che ha lo scopo di identificare precocemente lesioni in stadio iniziale e ancora asintomatiche.



Fig. 15 Screening mammografico in Italia

Il primo step prevede l'acquisizione della mammografia, effettuata in quattro proiezioni (due per ogni mammella) ovvero cranio-caudale e medio-laterale obliqua, della quale viene elaborato il referto. Qualora emergano delle alterazioni patologiche, la paziente viene richiamata e sottoposta ad esami di approfondimento diagnostico, altrimenti verrà nuovamente richiamata per sottoporsi a mammografia dopo due anni; qualora la stessa non risponda per due volte consecutive al richiamo per screening mammografico, viene esclusa dallo stesso. (24) Fig. 16

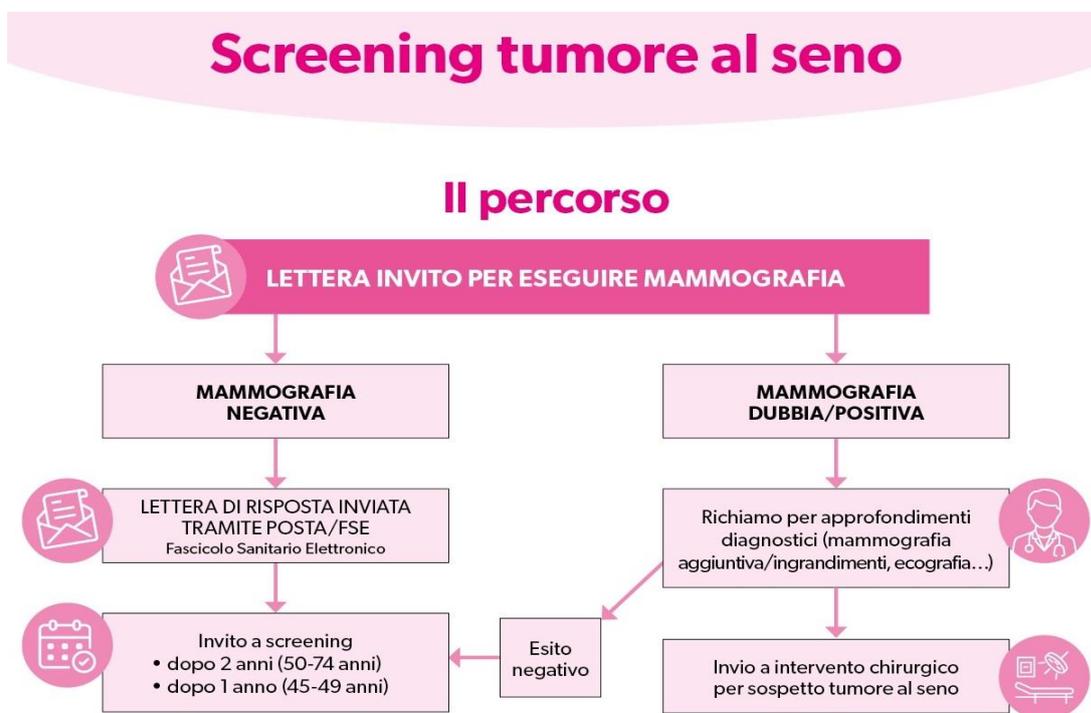


Fig. 16 Il percorso dello screening per tumore al seno

### Screening delle donne ad alto rischio

È necessario sottolineare che la modalità di screening sopra descritta è indicata per pazienti che in anamnesi risultano a basso rischio di carcinoma mammario, mentre per donne ad alto rischio i controlli strumentali vengono effettuati a partire dai 25 anni o 10 anni prima dell'età di insorgenza del tumore mammario nel familiare più giovane con Risonanza Magnetica Mammaria (RMN) a cadenza annuale. Per donne ad alto rischio si intendono (2):

- Portatrici di mutazione BRCA1/BRCA2
- Sindrome Li-Fraumeni, Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba
- Pregressa radioterapia toracica tra i 10 e i 30 anni
- Lifetime risk 20-25% secondo i modelli di predizione del rischio

## **1.6 CLASSIFICAZIONE TNM E STADIAZIONE**

La stadiazione permette di definire l'estensione della malattia ed è una tappa imprescindibile nella valutazione diagnostico-terapeutica delle pazienti con tumore della mammella; segue la diagnosi ed aiuta a definire il protocollo terapeutico nonché la prognosi della paziente.

Il sistema di riferimento utilizzato è quello TNM (Tumor, Node, Metastasis), aggiornato a gennaio 2018 nell'ottava edizione dall'*American Joint Committee on Cancer (AJCC)*.  
(Tab. 1; Tab. 2; Tab. 3)

In questa versione della classificazione AJCC viene raccomandata, oltre alla stadiazione anatomica TNM, l'integrazione del *grading* istologico, lo stato dei recettori ormonali (ER e PR) e lo stato di HER2 che possono influenzare la stadiazione del tumore nella sua componente prognostica. (2)

**Tumore primitivo (T):**

Tx: tumore primitivo non definibile

T0: non evidenza del tumore primitivo

Tis: carcinoma in situ:

Tis (DCIS) Carcinoma duttale in situ

Tis (Paget) Malattia di Paget del capezzolo non associata con carcinoma invasivo e/o in situ nel parenchima mammario sottostante<sup>(1)</sup>

T1: tumore della dimensione massima fino a 20 mm

T1mi: microinvasione  $\leq$  1 mm

T1a: tumore dalla dimensione compresa tra 1 mm e 5 mm (arrotondare misurazioni comprese tra 1.0-1.9 mm a 2 mm)

T1b: tumore dalla dimensione  $>5$  mm e  $\leq$  10 mm

T1c: tumore dalla dimensione  $> 10$  mm e  $\leq$  20 mm

T2: tumore superiore a 20 mm ma non superiore a 50 mm nella dimensione massima

T3: tumore superiore a 50 mm nella dimensione massima

T4: tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica e/o alla cute (ulcerazione o noduli cutanei) <sup>(2)</sup>

T4a: estensione alla parete toracica (esclusa la sola aderenza/invasione del muscolo pettorale)

T4b: Ulcerazione della cute e/o noduli cutanei satelliti ipsilaterali e/o edema della cute (inclusa cute a buccia d'arancia) che non presenta i criteri per definire il carcinoma infiammatorio

T4c: presenza contemporanea delle caratteristiche di T4a e T4b

T4d: carcinoma infiammatorio<sup>(3)</sup>

**Linfonodi regionali (N):**

Nx: linfonodi regionali non valutabili (ad esempio, se precedentemente asportati)

N0: linfonodi regionali liberi da metastasi (agli esami strumentali e all'esame clinico)

N1: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali mobili (livello I-II)

cN1mi: micrometastasi (approssimativamente 200 cellule, deposito maggiore di 0.2 mm, ma nessuno maggiore di 2.0 mm)<sup>(4)</sup>

N2: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali (livello I-II) che sono clinicamente fissi o fissi tra di loro; o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari

N2a: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali (livello I-II) fissi tra di loro o ad altre strutture

N2b: metastasi solamente nei linfonodi mammari interni omolaterali e in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari (livello I-II)

N3: metastasi in uno o più linfonodi sottoclaveari omolaterali (livello III ascellare) con o senza coinvolgimento di linfonodi ascellari del livello I, II; o nei linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di metastasi nei linfonodi ascellari livello I-II; o metastasi in uno o più linfonodi sovraclaveari omolaterali con o senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari o mammari interni

N3a: metastasi nei linfonodi sottoclaveari omolaterali  
 N3b: metastasi nei linfonodi mammari interni e ascellari  
 N3c: metastasi nei linfonodi sovraclaveari  
 Metastasi a distanza (M):  
 Mx: metastasi a distanza non accertabili (ma la diagnostica per immagini non è richiesta per assegnare la categoria M0)  
 M0: non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza  
 cM0(i+): non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza, ma depositi di cellule tumorali evidenziati mediante biologia molecolare o microscopicamente nel sangue, midollo osseo o in altri tessuti diversi dai linfonodi regionali, di dimensioni non superiori a 0,2 mm in una paziente senza segni o sintomi di metastasi  
 M1: metastasi a distanza evidenziate mediante classici esami clinico e radiologico e/o istologicamente dimostrate di dimensioni superiori a 0,2 mm (pM).

### Tab.1 Stadiazione clinica

#### **pT: Tumore primitivo**

La classificazione patologica del tumore primitivo corrisponde a quella clinica.

#### **pN: Linfonodi regionali<sup>(5)</sup>**

**pNx:** i linfonodi regionali non possono essere definiti (ad esempio: non sono stati prelevati o sono stati rimossi in precedenza)

**pN0:** non metastasi nei linfonodi regionali identificate istologicamente o presenza di sole cellule tumorali isolate (ITC)

**Nota:** si definiscono cellule tumorali isolate (isolated tumor cell= ITC) piccoli aggregati di cellule non più grandi di 0,2 mm o singole cellule tumorali o un piccolo raggruppamento di cellule con meno di 200 cellule in una singola sezione istologica. Le cellule tumorali isolate possono essere evidenziate con i metodi istologici tradizionali o con metodi immunohistochimici. I linfonodi contenenti solo cellule tumorali isolate sono esclusi dalla conta totale dei linfonodi positivi ai fini della classificazione N, ma dovrebbero essere inclusi nel numero totale dei linfonodi esaminati.

**pN0 (i-):** non metastasi nei linfonodi regionali all'istologia (con colorazione standard ematossilina eosina), negativo il metodo immunohistochimico

**pN0 (i+):** presenza di cellule maligne (ITC) nei linfonodi regionali non superiori a 0,2 mm (evidenziate con ematossilina-eosina o con l'immunohistochimica)

**pN0 (mol-):** non metastasi nei linfonodi regionali istologicamente accertate, RT-PCR (real time- polymerase chain reaction) negativa

**pN0 (mol+):** RT-PCR positiva ma non metastasi nei linfonodi regionali all'istologia o all'immunohistochimica; non identificate ITC

**pN1:** micrometastasi; o metastasi in 1-3 linfonodi ascellari omolaterali; e/o metastasi (micro- o macro-) nei linfonodi mammari interni omolaterali rilevate con biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili<sup>(5)</sup>

**pN1mi:** micrometastasi (aggregato di cellule tumorali contigue di dimensioni superiori a 0,2 mm e/o più di 200 cellule, ma non più grandi di 2 mm)

**pN1a:** metastasi in 1-3 linfonodi ascellari, includendo almeno una metastasi delle dimensioni massime superiori a 2 mm

**pN1b:** metastasi nei linfonodi mammari interni, ITC escluse

**pN1c:** combinazione di pN1a e pN1b

**pN2:** metastasi in 4-9 linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi mammari interni omolaterali agli esami strumentali in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari

**pN2a:** metastasi in 4-9 linfonodi ascellari, includendo almeno una localizzazione tumorale delle dimensioni massime superiori a 2 mm

**pN2b:** metastasi clinicamente rilevabili<sup>(6)</sup> nei linfonodi mammari interni, con o senza conferma istologica, in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari

**2 pN3:** metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi sottoclavicolari (livello III ascellare) omolaterali; o metastasi nei linfonodi mammari interni omolaterali evidenti all'indagine strumentale in presenza di metastasi in uno o più linfonodi ascellari positivi livello I-II; o metastasi in più di 3 linfonodi ascellari e nei linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche o macroscopiche evidenziate con biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili<sup>(6)</sup>; o metastasi nei linfonodi sovraclaveari omolaterali

**pN3a:** metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali (almeno uno delle dimensioni massime superiori a 2 mm); o metastasi nei linfonodi sottoclavicolari (linfonodi ascellari III livello)

**pN3b:** pN1a o pN2a in presenza di cN2b (linfonodi mammari interni omolaterali positivi all'analisi strumentale), o pN2a in presenza di pN1b

**pN3c:** metastasi nei linfonodi sovraclaveari omolaterali

## Tab.2 Stadiazione patologica

**Tabella 4.** Classificazione in stadi del carcinoma mammario –AJCC 2017 (Ottava edizione)

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I A	T1*	N0	M0
Stadio I B	T0 T1*	N1 mi N1 mi	
Stadio IIA	T0 T1* T2	N1** N1** N0	M0
Stadio IIB	T2 T3	N1 N0	M0
Stadio IIIA	T0 T1* T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	M0
Stadio IIIB	T4 T4 T4	N0 N1 N2	M0
Stadio IIIC	Ogni T	N3	M0
Stadio IV	Ogni T	Ogni N	M1

## Tab.3 Staging


 National Comprehensive Cancer Network®
 **NCCN Guidelines Version 4.2023**  
**Breast Cancer**

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

**American Joint Committee on Cancer (AJCC)**  
**TNM Staging System For Breast Cancer**

**Primary Tumor (T)** The T category of the primary tumor is defined by the same criteria regardless of whether it is based on clinical or pathological criteria, or both. The T category is based primarily on the size of the invasive component of the cancer. The maximum size of a tumor focus is used as an estimate of disease volume. The largest contiguous dimension of a tumor focus is used, and small satellite foci of noncontiguous tumor are not added to the size. The cellular fibrous reaction to invasive tumor cells is generally included in the measurement of a tumor prior to treatment; however, the dense fibrosis observed following neoadjuvant treatment is generally not included in the pathological measurement because its extent may overestimate the residual tumor volume. The clinical size of a primary tumor (T) can be measured based on clinical findings (physical examination and imaging modalities, such as mammography, ultrasound, and MR imaging) and pathological findings (gross and microscopic measurements). Clinical tumor size (cT) should be based on the clinical findings that are judged to be most accurate for a particular case, although it may still be somewhat inaccurate because the intent of some breast cancers is not always apparent with current imaging techniques and because tumors are composed of varying proportions of noninvasive and invasive disease, which these techniques are currently unable to distinguish. Size should be measured to the nearest millimeter. If the tumor size is slightly less than or greater than a cutoff for a given T classification the size should be rounded to the millimeter reading that is closest to the cutoff. For example, a reported size of 4.9 mm is reported as 5 mm, or a size of 2.04 cm is reported as 2.0 cm (20 mm). The exception to this rounding rule is for a breast tumor sized between 1.0 and 1.4 mm. These sizes are rounded up to 2 mm, because rounding down would result in the cancer's being categorized as microinvasive carcinoma (T1mi) defined as a size of 1.0 mm or less.

**Table 1. Definitions for T, N, M**

<b>TX</b>	Primary tumor cannot be assessed	<b>T2</b>	Tumor >20 mm but ≤50 mm in greatest dimension
<b>T0</b>	No evidence of primary tumor	<b>T3</b>	Tumor >50 mm in greatest dimension
<b>Tis</b>	Ductal carcinoma <i>in situ</i>	<b>T4</b>	Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or macroscopic nodules); invasion of the dermis alone does not qualify as T4
<b>(DCIS)*</b>		<b>T4a</b>	Extension to the chest wall; invasion or adherence to pectoralis muscle in the absence of invasion of chest wall structures does not qualify as T4
<b>Tis</b>	Paget disease of the nipple NOT associated with invasive carcinoma and/or carcinoma <i>in situ</i> (DCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget disease should still be noted	<b>T4b</b>	Ulceration and/or ipsilateral macroscopic satellite nodules and/or edema (including peau d'orange) of the skin that does not meet the criteria for inflammatory carcinoma
<b>(Paget)</b>		<b>T4c</b>	Both T4a and T4b are present
<b>T1</b>	Tumor ≤20 mm in greatest dimension	<b>T4d</b>	Inflammatory carcinoma
<b>T1mi</b>	Tumor ≤1 mm in greatest dimension		
<b>T1a</b>	Tumor >1 mm but ≤5 mm in greatest dimension (round any measurement >1.0–1.9 mm to 2 mm)		
<b>T1b</b>	Tumor >5 mm but ≤10 mm in greatest dimension		
<b>T1c</b>	Tumor >10 mm but ≤20 mm in greatest dimension		

\*Note: Lobular carcinoma *in situ* (LCIS) is a benign entity and is removed from TNM staging in the AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition.

Fig. 17: il carcinoma lobulare *in situ* è stato rimosso dal TNM in quanto considerato un'entità benigna

## 1.7 CLASSIFICAZIONE MOLECOLARE

Il carcinoma mammario è una malattia eterogenea e pazienti con tumori apparentemente simili dal punto di vista clinico-patologico possono presentare un decorso diverso. Negli ultimi decenni, grazie allo sviluppo delle tecniche di “microarray” sono stati identificati 496 diversi geni associati a CM ed è stato possibile definire quattro sottogruppi con diverso profilo di espressione genica (25, 26); (Fig. 18):

- “*Luminal A*” (40-45% dei tumori mammari): le cellule tumorali esprimono recettori per ormoni estrogeni e progesterone (ER+ e PR+), sono HER2-negative e hanno bassa attività proliferativa espressi con Ki67 inferiore al 20%; questo sottotipo beneficia della ormonoterapia e sono correlati ad una buona prognosi;
- “*Luminal B*” sono distinguibili in due sottogruppi:
  - 1- *HER2*-: sono positivi ai recettori ormonali (ER+ e PR+), HER2- e bassa attività proliferativa;
  - 2- *HER2*+: sono negativi ai recettori ormonali (ER- e PR-), HER2+ ed attività proliferativa di qualsiasi grado, spesso associati a mutazione del gene BRCA2; le pazienti con questo sottotipo beneficiano della targeted therapy con Trastuzumab, anticorpo monoclonale anti-HER2, andando in remissione in circa la metà dei casi;

- “Basal like” o triplo negativi: mancata espressione dei recettori ormonali (ER- e PR-) e di HER2 (HER2-) con elevata attività proliferativa (Ki67>30%); non esistono terapie molecolari mirate per questo sottogruppo, nonostante rispondano alla chemioterapia dato l’elevato tasso mitotico.

La valutazione immunofenotipica e la definizione del sottogruppo molecolare sono momenti imprescindibili nell’iter diagnostico-terapeutico di una paziente con carcinoma della mammella, dipendendo da tali caratteristiche sia la terapia che può essere proposta alla paziente (ormonoterapia, target therapy o chemioterapia) sia la prognosi ed il rischio di recidive.

BC subtype	Luminal A	Luminal B	HER2-positive	Triple - negative
% of breast cancers	50%	25%	15%	10%
Phenotype <sup>a</sup>	ER+PR+	ER+PR+	HER2+	ER-PR- HER2-
Related molecular intrinsic subtype	<b>Luminal A</b> 90% ER+ 89% PR+ 14% HER2+	<b>Luminal B</b> 98% ER+ 82% PR+ 24% HER2+	<b>HER2-enriched</b> 38% ER+ 20% PR+ 72% HER2+	<b>Basal-like</b> 8% ER+ 7% PR+ 7% HER2+
Proliferation (GEPs)				
Prognosis				
Prognosis value of TIL (at diagnosis)				
Treatment				

Fig. 18 Classificazione molecolare del carcinoma mammario

## 1.8 FATTORI PROGNOSTICI E PREDITTIVI

I fattori prognostici sono correlati alla sopravvivenza del paziente, mentre i fattori predittivi alla eventuale risposta alla terapia antitumorale. Esistono diversi fattori prognostici che si sono dimostrati importanti nella scelta del tipo di trattamento, e sono rappresentati da (27):

- Dimensioni del tumore:  
è difficile definire un valore soglia al di sopra o al di sotto del quale la prognosi si modifica, ad eccezione di un tumore molto piccolo;
- Stato dei linfonodi ascellari:  
nel caso del riscontro di cellule tumorali isolate (ICT) o micrometastasi nel linfonodo sentinella, l'impatto sulla prognosi non sembra essere rilevante;
- Grado istologico:  
tumori scarsamente differenziati (G3) sono associati a prognosi sfavorevole;
- Attività proliferativa (Ki67):  
essa viene valutata in base all'espressione di Ki67, tramite la valutazione della percentuale di nuclei che si colorano all'immunoistochimica con l'anticorpo per la proteina MIB1; una sua elevata espressione è un fattore prognostico sfavorevole;

- Tipo istologico:

Alcuni istotipi, quali il tubulare, colloide e adenoideo-cistico sono associati a prognosi più favorevole rispetto ad altri istotipi, ad esempio il metaplastico;

- Invasione vascolare;

- Stato di HER2:

La sovraespressione di questo recettore all'IIC è presente nel 15% dei tumori mammari e rappresenta un fattore prognostico negativo ma predittivo positivo della risposta alla terapia mirata; essa viene valutata tramite immunistochemica e, nei casi dubbi 2+ si procede con studio di ibridizzazione in situ FISH;

- Stato dei recettori ormonali (ER e PR):

l'espressione di queste proteine viene valutata all'immunistochemica e se ne riporta la percentuale, considerandola positiva se presente in almeno l'1% delle cellule; la sovraespressione di tali recettori rappresenta inoltre un fattore predittivo positivo della risposta all'ormonoterapia;

- Età della paziente:

un'età inferiore ai 35 anni risulta prognosticamente sfavorevole;

- Profili di espressione genica (Luminal A, Luminal B, HER2 enriched, Basal-like);

I fattori predittivi positivi sono:

- Stato di HER2 e dei recettori ormonali;
- Espressione di PD-L1:  
 cellule immunitarie infiltranti il tumore positive per PD-L1 > 1% nell'area tumorale;
- Mutazione PIK3CA;

### Fattori Prognostici e Predittivi

Fattori Prognostici	Sopravvivenza	Fattori Predittivi
Numero di linfonodi	↓	N/A
Dimensioni Tumorali ↑	↓	N/A
Grado istologico ↑	↓	N/A
Attività proliferativa (Ki67)	↓	Migliore risposta alla CT
ER ± PR +	↑	Ormonoterapia
HER2 +	↓	Targeted therapies
Età ↑	↑	N/A
Invasione vascolare ↑	↓	N/A
Micrometastasi ↑	↓	N/A

**I Recettori ormonali e l' HER2 sono fattori prognostici E predittivi**

## **Capitolo 2. LA CHIRURGIA MAMMARIA ONCOLOGICA**

### **2.1 EVOLUZIONE STORICA**

Il seno femminile è sempre stato un simbolo di fertilità e femminilità. Tuttavia, quando colpito dalla patologia neoplastica, questa si rende quanto mai evidente raggiungendo forme cliniche eclatanti.

Sin dalle prime e più antiche testimonianze rinvenute riguardo il tumore al seno, si evince come questo sia sempre stato affiancato dall'asportazione della mammella, un approccio non conservativo e spesso deturpante.

In medicina, la prima prova scritta di un tumore risale agli antichi Egizi, che descrivono proprio il cancro al seno e il suo trattamento con cauterizzazione, come riportato nel papiro ritrovato da Edwin Smith nel 1862 e risalente al 3.000-2.500 a.C. (28)

Nel mondo classico Ippocrate (400 a.C) descriveva il cancro come una malattia sistemica, causata da un eccesso di bile nera, sostanza di scarto prodotta dall'organismo e pertanto dannosa. Ritenendo che la causa del tumore al seno fosse sistemica e non locale, questo non veniva trattato chirurgicamente, viste anche le scarse conoscenze chirurgiche e l'elevatissima mortalità secondaria a tali approcci, ma mediante caustici e medicinali vegetali.

Nel 584 d.C Galeno di Pergamo, partendo dalla teoria Ippocratica che vedeva il cancro della mammella come malattia sistemica, consigliava diete specifiche e terapie igieniche;

in sede locale procedeva comunque con mastectomia radicale, seppur non riconosceva a questa procedura la capacità di modificare il decorso infausto della patologia.

Durante tutto il Medioevo la mastectomia era riservata come punizione alle adulate e in questo periodo storico lo studio di nuove tecniche di chirurgia mammaria venne quasi completamente abbandonato in quanto la malattia veniva vista come punizione divina.

Maggiori informazioni risalgono al Rinascimento, periodo durante il quale gli studi più approfonditi dell'anatomia umana facilitarono lo sviluppo nell'ambito delle tecniche chirurgiche: Andrea Vesalio (1510-1590) asportò il cancro della mammella con una escissione locale estesa e successiva emostasi dei vasi tramite legatura al posto della classica cauterizzazione.

Le basi della chirurgia radicale sono poste dal chirurgo francese Henri François Le Dran (1685-1770) il quale elaborò una nuova teoria, secondo la quale il tumore al seno è una malattia inizialmente locale, con successiva diffusione loco-regionale ai linfonodi ascellari ed infine a distanza divenendo sistemica. Questo permise il superamento della teoria umorale di Galeno, che era rimasta in piedi per mille anni e che sarebbe stata sostenuta da molti per due secoli a venire.

Un collega di Le Dran, Jean Petit (1674-1750), primo direttore dell'Accademia Francese di Chirurgia, sosteneva questi principi. Egli affermava che "le radici di un cancro sono le ghiandole linfatiche ingrossate" e basandosi sul presupposto dell'evoluzione centrifuga, sostiene l'asportazione in blocco dell'organo, dei linfonodi ascellari e del muscolo pettorale maggiore se coinvolto dal cancro. (29)

Nel 1856, Sir James Paget (1814-1899), considerato uno dei massimi esperti della patologia mammaria, sostenne la teoria della diffusione delle metastasi per via ematica.

Pertanto, considerando il tumore al seno una malattia sistemica, egli proponeva l'asportazione locale della neoplasia nonostante lo ritenesse un intervento palliativo. (30)

Un contributo importante verso la mastectomia radicale è fornito da Charles Moore (nato nel 1821) del Middlesex Hospital di Londra che nel 1867 sostenne che l'unica possibilità di cura per il tumore al seno fosse una chirurgia più ampia ed estesa, nonostante i frequenti risultati disastrosi. Egli sottolineò che il tumore non doveva essere diviso o inciso e che le recidive locali sono dovute ad una crescita dei frammenti residuati dal tumore principale; pertanto, non basta asportare il tumore, ma l'intero organo ed in continuità le strutture adiacenti invase, cute, linfatici, grasso. (31)

Con l'introduzione dell'anestesia generale (Morton 1846) e le procedure di antisepsi (Lister, 1865), il numero degli interventi chirurgici registrò un incremento esponenziale.

Pratiche chirurgiche innovative si svilupparono in Germania nel 1875, con l'introduzione da parte di Richard von Volkmann (nato nel 1830) dell'asportazione della fascia pettorale insieme alla mammella e ai linfonodi ascellari, mentre Lothar Heidenhain (1860-1940) aggiunse anche la rimozione dei muscoli pettorali, tecnica sostenuta dalle evidenze emerse dagli studi istologici da lui condotti, che evidenziano la possibilità di coinvolgimento microscopico dei muscoli pettorali da parte delle cellule cancerose. (32)

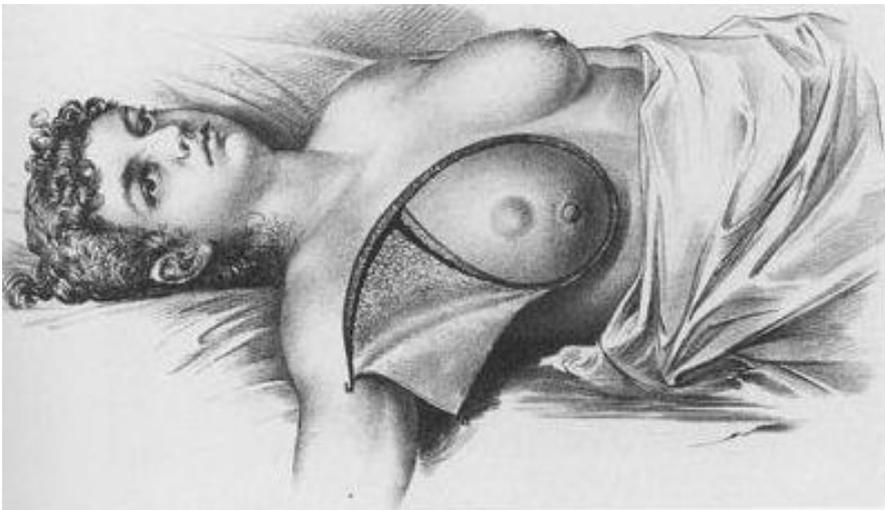
William Stewart Halsted nel 1882 definì l'intervento chirurgico che ancora oggi è conosciuto come mastectomia radicale sec. Halsted, che prevede l'asportazione in blocco della mammella, della cute che la ricopre, del muscolo grande e piccolo pettorale e dei linfonodi del cavo ascellare (33); (*Fig. 19*)

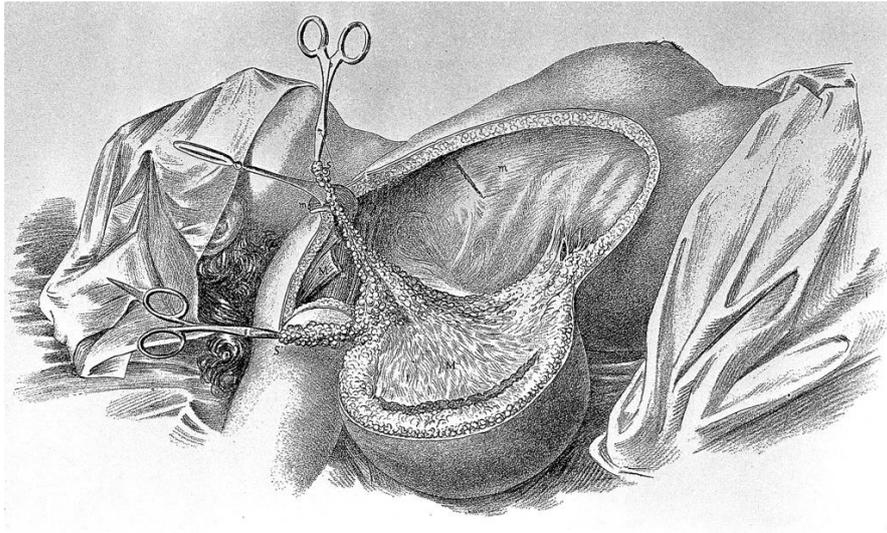
In realtà egli riprese il concetto antico di radicalità, ma supportato dalle più recenti conoscenze sulla storia naturale di malattia, che ha un'origine locale e solo

successivamente, diffondendosi attraverso il circolo linfatico, diviene sistemica. E' questa l'ipotesi alla base di questo intervento, tanto mutilante quanto necessario ad eradicare completamente la massa neoplastica prima che diffonda attraverso le metastasi.

Un altro studioso del cancro al seno e delle tecniche di mastectomia, Willie Meyer (nato nel 1854) della New York Graduate School of Medicine di New York, descrisse una tecnica simile solo 10 giorni dopo la pubblicazione di Halsted; anche egli raccomandava l'asportazione del muscolo pettorale minore in aggiunta al pettorale maggiore (34).

La mastectomia sec. Halsted fornì dei risultati eclatanti sulla riduzione della mortalità e delle recidive nelle pazienti con carcinoma mammario, tanto che questa tecnica ebbe una diffusione planetaria e rimase il cardine del trattamento per 70 anni, fino all'avvento della chirurgia più conservativa.

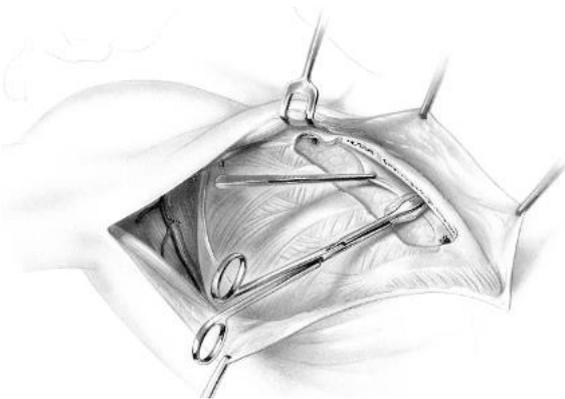
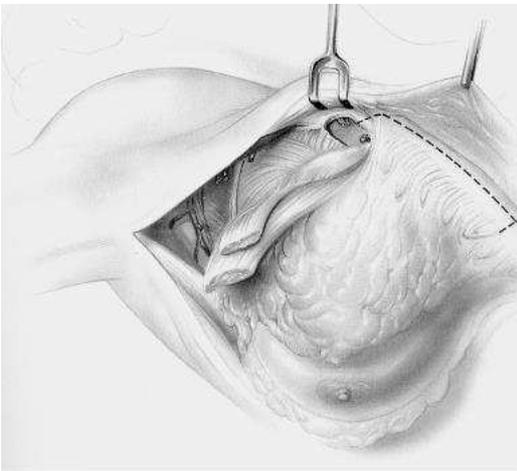
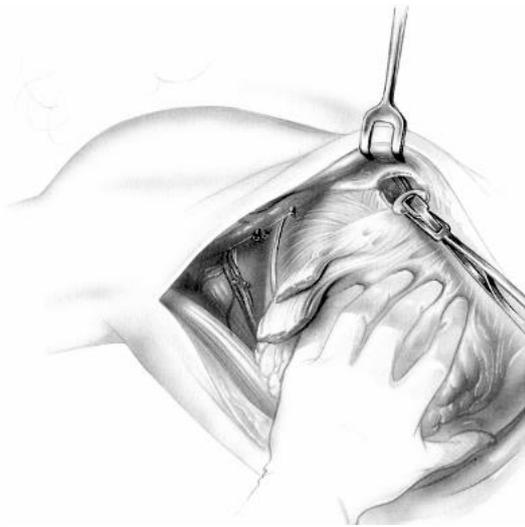




*Fig. 19 Mastectomia radicale sec. Hastled, 1894*

Nel decennio tra il 1950 e il 1960 si diffusero varie tecniche di mastectomia allargata. Alcuni esempi sono l'intervento eseguito da M. Margottini, P. Bucalossi (1948), si tratta di una mastectomia radicale con rimozione di 2 cm della II e III cartilagine costosternale per esporre i vasi mammari con il grasso ed i linfonodi circostanti, per via extrapleurica; la mastectomia radicale secondo Dahl-Iversen (1948) più dissezione sopraclavicolare, con escissione extrapleurica mammaria interna; la mastectomia radicale di Gerome Urban (1952) associata alla resezione in blocco della parete toracica nella regione mammaria interna ed innesto di fascia lata o la mastectomia radicale con dissezione toraco-cervicale di Gordon-Taylor e Gardner. (*Fig. 24*)

Tuttavia, tali approcci sono stati abbandonati data l'assenza di studi scientifici che ne dimostrassero l'efficacia; infatti, non sono emerse differenze significative sulla sopravvivenza o sulle metastasi a distanza di 10 anni. (35)

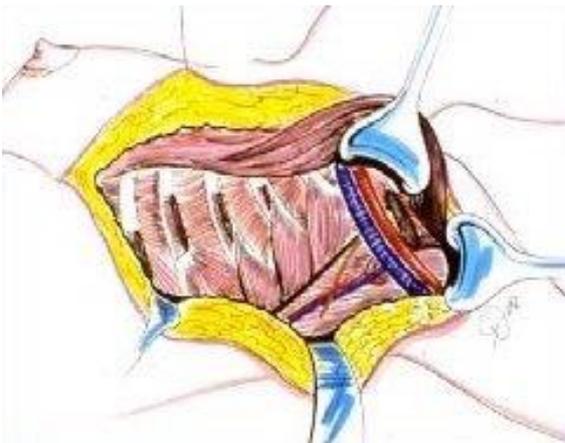


*Fig. 20 La mastectomia allargata*

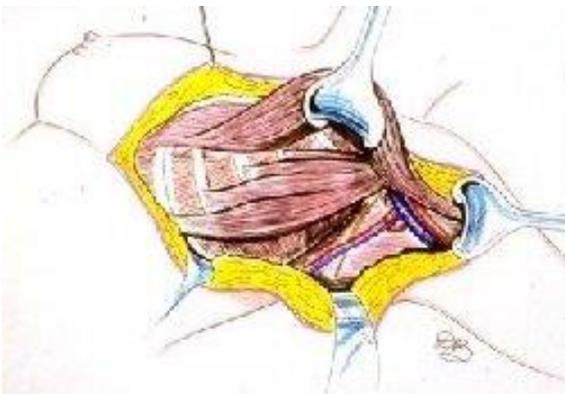
In quegli anni si andava affermando la necessità di tutelare l'integrità fisica della donna. La chirurgia plastica iniziava ad interessarsi alla mammella e alla possibilità di ricostruire e rimediare alle ampie demolizioni della mastectomia radicale.

E' così che iniziano ad essere proposti interventi di mastectomia radicale modificata, meno deturpanti ma altrettanto efficaci; si tratta della mastectomia secondo Patey che nel 1948 propone di risparmiare il muscolo grande pettorale e la mastectomia secondo Madden che invece risparmiava entrambi i muscoli pettorali (36, 37). (Fig. 21, 22)

L'intervento di Madden ebbe maggior successo e diffusione, tanto che nel 1982 il 72,3% di tutte le mastectomie radicali erano di tipo modificato, portando verso il declino la mastectomia radicale sec. Hastled. (38)



*Fig. 21 Mastectomia secondo Patey (1948)*



(1962)

*Fig. 22 Mastectomia secondo Madden*

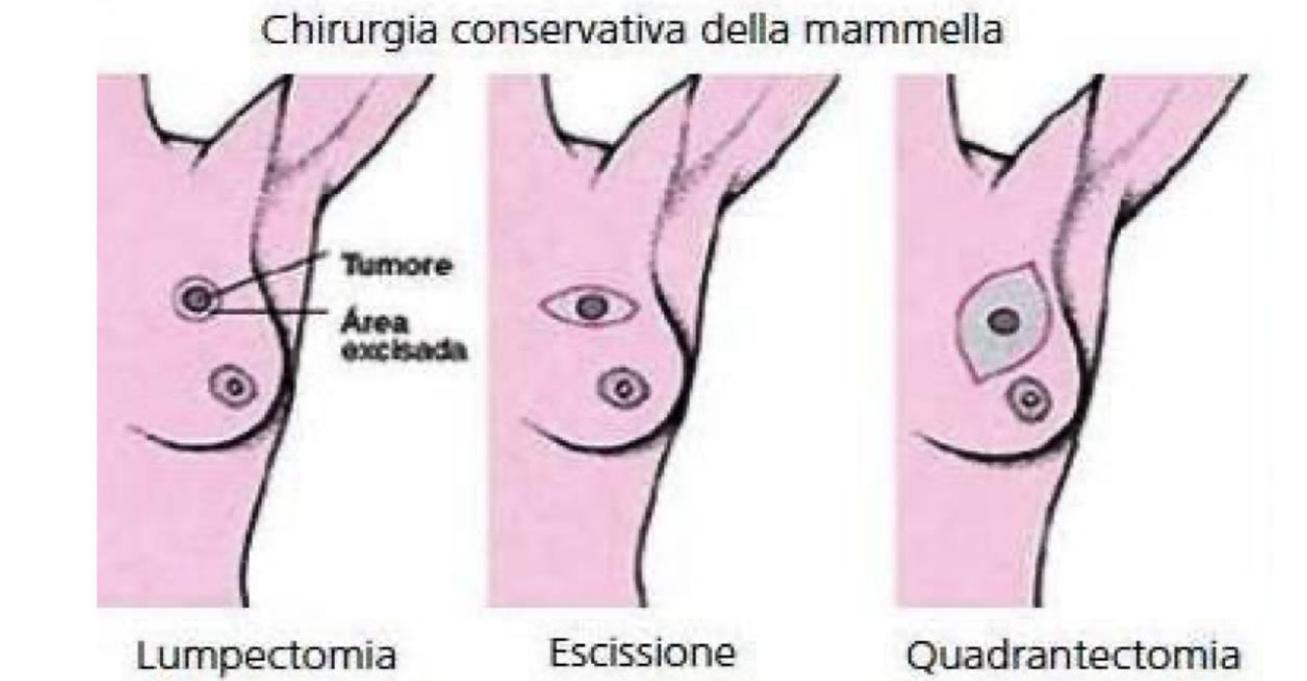
In sintesi, l'evoluzione delle tappe chirurgiche prima dell'era della chirurgia conservativa sono:

- Escissione locale del tumore (J. Paget);
- Asportazione dell'intera mammella e dei linfonodi ascellari (Moore);
- Asportazione della fascia pettorale insieme alla mammella ed ai linfonodi ascellari (Volkman);
- Asportazione dei muscoli pettorali (Heidenhein);
- Mastectomia radicale (Halsted 1882);
- Mastectomia radicale allargata;
- Mastectomia radicale modificata sec. Patey con asportazione del solo muscolo piccolo pettorale;
- Mastectomia radicale modificata sec. Madden con risparmio di entrambi i muscoli pettorali;

## **2.2 LA CHIRURGIA CONSERVATIVA**

Gli ultimi decenni sono contraddistinti da un forte stimolo della ricerca di nuove tecniche chirurgiche, che fossero in grado di conciliare radicalità chirurgica da un lato e buon risultato estetico dall'altro, permettendo il rispetto di uno dei più importanti simboli della femminilità. A sostegno di un'evoluzione verso la mastectomia conservativa si pongono anche i risultati fallimentari delle terapie chirurgiche aggressive e l'introduzione della mammografia su larga scala.

Si afferma così la mastectomia conservativa (*Fig. 23*), che diviene il trattamento d'elezione di neoplasie mammarie allo stadio iniziale (I e II), supportata da studi comparativi che dimostrano lo stesso tasso di recidive e mortalità rispetto alle mastectomie radicali. (39, 40)



*Fig. 23 Chirurgia conservativa della mammella*

Grazie alla maggiore diffusione degli interventi conservativi, è emerso come questi ultimi non sono proponibili in tutti i casi di carcinoma mammario, ma anzi è necessario valutare attentamente le dimensioni della massa neoplastica e anche il volume della ghiandola mammaria della paziente; infatti, pur in presenza di un tumore di ridotte dimensioni, se questo insorge in una mammella piccola, la chirurgia conservativa non sarebbe praticabile, portando ad un risultato estetico peggiore rispetto a quello di una mastectomia con ricostruzione. (41)

Umberto Veronesi fu il primo chirurgo ad intuire che per la cura del tumore al seno localizzato non era necessaria la rimozione dell'intera ghiandola, sostenendo che la mastectomia radicale costituisse un eccesso di trattamento per neoplasie dalle dimensioni inferiori a 2 cm e in assenza di linfonodi ascellari palpabili.

Nel 1981 pubblicò sulla rivista *New England Journal of Medicine* l'articolo intitolato "Comparing Radical Mastectomy with Quadrantectomy, Axillary Dissection, and Radiotherapy in Patients with Small Cancers of Breasts", con il quale ha aperto la strada verso una nuova epoca del trattamento del carcinoma mammario grazie all'introduzione dell'intervento di QUART (Fig. 24), che prevede di asportare esclusivamente il quadrante mammario contenente la massa tumorale, con exeresi della cute sovrastante e della fascia muscolare; l'intervento viene quindi completato con l'asportazione della catena linfatica ascellare e successivamente la radioterapia del parenchima residuo e del cavo ascellare.

(42)

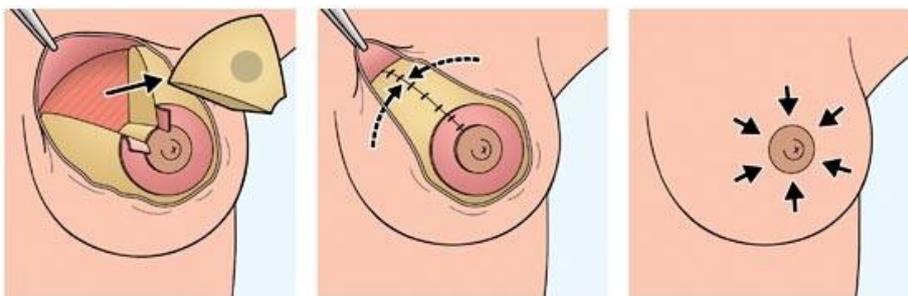


Fig. 24 Intervento di quadrantectomia

In sintesi, le novità di tale intervento conservativo (QUART) sono l'asportazione di un singolo quadrante (Quadrantectomia), la Radioterapia con 50 Gy, sovradosaggio di 10 Gy nel letto tumorale e la Dissezione ascellare completa.

Pietra miliare dell'affermazione della chirurgia conservativa è stato il “*Milan I Trial*” condotto da Veronesi e pubblicato nel 1981 in cui vennero arruolate 701 pazienti con carcinoma mammario  $\leq 2$  cm ed assenza di coinvolgimento linfonodale (cT1N0), ad essere sottoposte 349 a mastectomia sec. Hastled e 352 a QUART; i risultati dimostrarono come la sopravvivenza a 10 anni e il tasso di recidive fosse sovrapponibile tra i due gruppi e che la radioterapia adiuvante riducesse le recidive, senza incremento degli effetti cancerogeni. (43)

Tale studio clinico dimostrava per la prima volta che la preservazione del seno avesse la stessa efficacia dell'asportazione totale per neoplasie mammarie di piccole dimensioni.

Anche per quanto riguarda le stazioni linfonodali emergeva la necessità di un approccio meno radicale; lo stesso Veronesi propone di evitare la dissezione del cavo ascellare da principio, ma di effettuarla soltanto in caso di documentato coinvolgimento metastatico dei linfonodi accertato attraverso l'esame estemporaneo del linfonodo sentinella, tecnica utilizzata per la prima volta nel 1989. (44)

Si tratta infatti di una procedura guidata da un tracciante radioattivo che facilita l'identificazione, l'asportazione e l'esame patologico del linfonodo sentinella (cioè il linfonodo che riceve per primo il liquido linfatico dall'area della mammella contenente il tumore) che permette di prevedere lo stato ascellare e conferma la diffusione locoregionale del tumore giustificando la rimozione radicale della catena linfonodale ascellare omolaterale nel caso di positività.

A seguire venne condotto il “*Milan II Trial*” in cui sono messe a confronto la tecnica QUART e la TART: Tumorectomia, Dissezione ascellare, Radioterapia, dove si evince che la sopravvivenza globale è la stessa tra i due gruppi, mentre il rischio di recidiva è

maggiore nel gruppo di pazienti sottoposte a tumorectomia, concludendo come sia attraverso la QUART che si ottiene un miglior controllo della patologia. (45)

Infine, nel “*Milan III Trial*” viene confermato il ruolo della radioterapia adiuvante a completamento dell’intervento di quadrantectomia con lo scopo di controllare le recidive locali. (46)

È comunque necessario considerare che tutte queste metodologie conservative, che rappresentano un assoluto passo avanti nella terapia della mammella, sono possibili per le forme iniziali di malattia. Grazie alla diffusione dei programmi di screening mammografico il cancro al seno viene sempre più spesso diagnosticato in fase precoce, quando i tumori sono ancora piccoli e spesso non palpabili, rappresentando il 33% di tutti i tumori al seno.

Come già detto, il trattamento d’elezione di questi tumori è la chirurgia conservativa (BCS), che consente l’asportazione completa del tumore, riducendo al minimo la quota di tessuto normale ed è la pietra miliare di un approccio curativo ma al tempo stesso conservativo del seno che riconosce il valore del risultato estetico, aspetto fondamentale per la soddisfazione della paziente.

Per facilitare ciò, le tecniche di localizzazione delle lesioni non palpabili sono diventate indispensabili nella pratica clinica quotidiana.

Attualmente, esistono diversi metodi di localizzazione delle lesioni non palpabili, tra cui la più diffusa è la localizzazione con filo metallico (WGL Wire Guided Localization) o con traccia di carbone vegetale. Tra le tecniche wire-less si distinguono metodiche radioattive, tra cui la localizzazione radioguidata ROLL (Radio-Guided Occult Lesion Localization) e la localizzazione con semi radiomarcanti RLS (Radio-Labeled Seeds),

mentre le non-radioattive prevedono la localizzazione con coloranti (carbone) o con seme magnetico MGL (Magnetically Guided Localization), la localizzazione con radiofrequenza LOCALizer e la localizzazione con onde radar tramite il sistema SAVI SCOUT®.

Si riportano di seguito le principali indicazioni e controindicazioni degli interventi di BCT (“*Breast Conserving Treatment*”) ovvero la tumorectomia e quadrantectomia (47):

Indicazioni:

- Rapporto tra le dimensioni del tumore e della mammella;
- Assenza di multicentricità e multifocalità delle lesioni tumorali;
- Assenza di controindicazioni alla radioterapia per la paziente;
- Possibilità di ottenere buoni risultati estetici;

Tali indicazioni sono state comunque ampliate, potendo applicare tali metodologie a lesioni in stadio T2 e in quei casi in cui il rapporto tra volume della mammella e dimensione della massa neoplastica sia sfavorevole all’ottenimento di buoni risultati estetici.

Controindicazioni:

- Multicentricità e/o multifocalità delle lesioni tumorali;
- Recidiva dopo trattamento conservativo o positività dei margini di resezione all’esame istologico definitivo;
- Paziente con mutazione BRCA1/BRCA2;

- Controindicazione al trattamento radioterapico (pregressa radioterapia, primo o secondo trimestre di gravidanza)

Si evince come gli interventi di BCT non siano applicabili a tutte le pazienti e che in alcuni casi sia necessaria l'asportazione dell'intera ghiandola mammaria (48); di qui l'interesse sempre maggiore rivolto a rendere conservativo un intervento difficilmente definibile come tale, attraverso l'introduzione di un nuovo concetto, ovvero quello della mastectomia conservativa, in particolare la *skin-* e *nipple-sparing*, descritte per la prima volta rispettivamente nel 1991 e nel 1990.

## **2.3 LE MASTECTOMIE CONSERVATIVE**

I progressi raggiunti nell'ambito della chirurgia conservativa per il tumore al seno, condussero alla diffusione della mastectomia conservativa, definizione che sembra essere contraddittoria dal momento che prevede l'asportazione in toto della ghiandola mammaria; tuttavia, si differenzia da un approccio radicale per la conservazione dell'involucro cutaneo e del complesso areola-capezzolo.

Si tratta di un intervento oncologico radicale, quindi con finalità curativa, che risparmia quanto più tessuto possibile per migliorare la qualità di vita della paziente evitandone la mutilazione estetica del seno e riducendo l'impatto psicologico negativo, senza aumentare il rischio di recidiva locale. (49)

La mastectomia conservativa è eseguibile in tutti i casi, tranne:

- Neoplasie estese al complesso areola-capezzolo;
- Infiltrazione cutanea estesa;
- Mastite carcinomatosa;

Le complicanze di tali approcci possono essere:

- Scheletrizzazione del lembo cutaneo con comparsa di segni di sofferenza vascolare e necrosi;
- Perdita della sensibilità del complesso-areola capezzolo;
- Lesioni del tronco nervo-vascolare ascellare, toraco-dorsale e toracico lungo
- Lesioni dei muscoli pettorali, del muscolo dentato anteriore, della parete toracica;
- Dislocazione, infezione ed estrusione protesica;
- Contrattura capsulare;

Si distinguono tre principali interventi:

- Mastectomia skin-sparing (SSM)
- Mastectomia nipple-sparing (NSM)
- Mastectomia skin-reducing (SRM)

## **LA MASTECTOMIA SKIN-SPARING (SSM)**

Nel 1980 Toth e Lappert (50) introdussero la mastectomia skin-sparing; l'intervento consiste nell'asportazione dell'intera ghiandola mammaria e del complesso areola-capezzolo, ma risparmiando la cute sovrastante la mammella, differendo per questo dalla mastectomia semplice e permettendo un migliore risultato estetico; inoltre, in tal modo lascia anche la possibilità di impiegare la tasca cutanea per la ricostruzione immediata della mammella con l'uso di protesi. (51)

È stato dimostrato che l'incidenza di recidive locali è sovrapponibile nella mastectomia skin-sparing e nella mastectomia semplice. (52)

Le indicazioni alla SSM sono:

- tumori che invadono il complesso areola-capezzolo (CAC) e regione sotto-areolare;
- paziente candidata a NSM ma con esame istologico intraoperatorio positivo per malignità;

La SSM viene classificata in 4 diverse tipologie con differenti incisioni in base alla profondità della neoplasia e della sede (53); (*Fig. 25*):

- SSM tipo I:  
rimozione solamente del NAC;
- SSM tipo II:

rimozione del NAC e della cute sovrastante la lesione, in prossimità della sede della biopsia; indicata quando la neoplasia è in prossimità del NAC;

- SSM tipo III:

asportazione del NAC, della cute sovrastante la lesione e della regione dove era stata effettuata la biopsia; indicata quando la neoplasia è distante dall'areola;

- SSM tipo IV:

asportazione del NAC e cute con incisione a "T"; viene eseguita in presenza di mammelle ptosiche, soprattutto quando è programmata una riduzione controlaterale.

Le controindicazioni alla SSM sono:

- estesa infiltrazione cutanea, qualora l'escissione della cute affetta non risulti essere limitata;
- carcinoma infiammatorio;

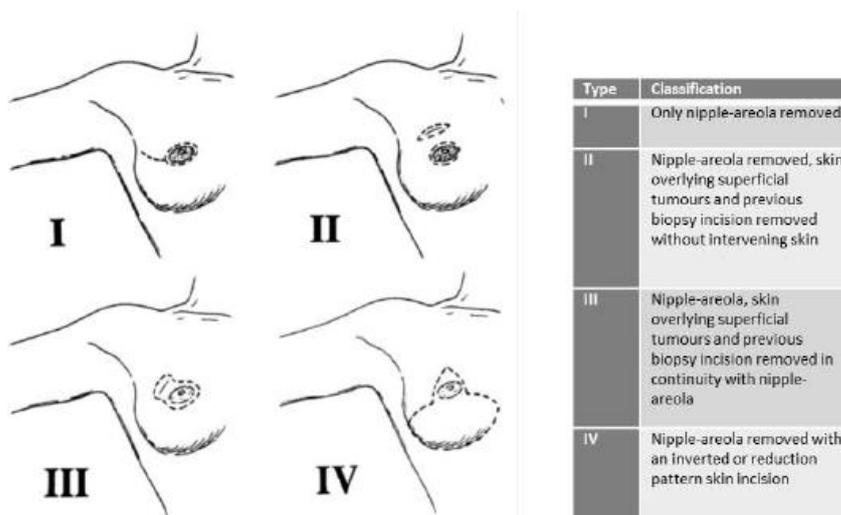


Fig. 25 SSM tipo I, SSM tipo II, SSM tipo III e SSM tipo IV

## **LA MASTECTOMIA NIPPLE SPARING (NSM)**

La prima mastectomia con conservazione della cute e del complesso areola-capezzolo (NAC) è stata eseguita per una malattia benigna nel 1951 (54). La mastectomia senza asportazione del capezzolo (NSM) è stata utilizzata in Europa per il carcinoma duttale in situ (DCIS) e il carcinoma duttale invasivo. Dalla fine degli anni '90, la NSM è stata esplorata come forma di chirurgia conservativa del seno in ambito oncologico (55). Inizialmente, la NSM veniva eseguita sotto forma di mastectomia profilattica in donne ad alto rischio, come le portatrici di mutazioni BRCA-positive.

La mastectomia nipple-sparing (NSM) prevede l'asportazione dell'intera ghiandola mammaria preservando la cute sovrastante ma anche il complesso areola-capezzolo (NAC).

Si tratta di un'opzione chirurgica che fornisce migliori risultati estetici, determinando nella donna una maggiore soddisfazione rispetto a chi si sottopone alla mastectomia tradizionale.

La conservazione dell'immagine corporea aiuta la paziente ad affrontare la diagnosi e il trattamento del tumore al seno. Le donne riferiscono depressione, ansia e stress, particolarmente accentuati dopo un risultato estetico chirurgico scadente. Il legame tra immagine corporea e disagio psicologico è più pronunciato nelle donne di età inferiore ai 40 anni rispetto alle donne più anziane (56). Le pazienti che si sono sottoposte a NSM hanno dichiarato di sentirsi meno mutilate, di avere un aspetto più naturale e di avere un

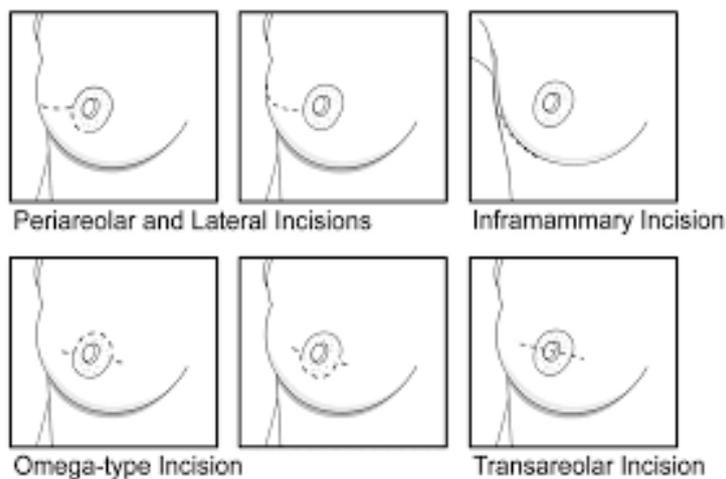
maggiore benessere sessuale rispetto a quelle non sottoposte a NSM. (57). Le donne erano anche più soddisfatte delle dimensioni del seno, della morbidezza e della sensibilità sessuale. La sensibilità del capezzolo è normalmente valutata da discreta a scarsa, tuttavia, provano comunque una maggiore soddisfazione grazie all'aspetto estetico (58).

Esistono diverse tecniche di incisione e sono rappresentate da (59); (*Fig. 26*):

- incisione ad S italiana:  
permette una buona esposizione del cavo ascellare, è sicura e consente una buona conservazione della vascolarizzazione del CAC, anche se ne può determinare una deviazione laterale;
- incisione peri-areolare inferiore o superiore:  
da preferire in mammelle di dimensioni ridotte, permette un accesso immediato in regione retro-areolare ma è associata a possibile alto rischio di ischemia/necrosi NAC;
- peri-areolare allargata al quadrante supero-esterno:  
consente una migliore visualizzazione degli elementi vasculo-nervosi dell'ascella ma tende a lateralizzare il NAC;
- incisione trans-areolare;
- incisione ad omega;

- incisione del solco mammario:

usata soprattutto negli interventi profilattici, ha come svantaggio la possibile devascularizzazione del lembo cutaneo per interruzione dei rami vascolari.



*Fig. 26 Incisioni cutanee per l'esecuzione della NSM*

Dopo aver condotto l'incisione chirurgica si procede allo scollamento della ghiandola attraverso il piano di clivaggio sottocutaneo anteriormente lungo la fascia superficiale e posteriormente dalla lamina anteriore della fascia del muscolo grande pettorale; la dissezione della ghiandola procede con una direzione dall'alto verso il basso, fino a raggiungere medialmente la linea parasternale, inferiormente il solco sottomammario e lateralmente il pilastro ascellare anteriore. Viene poi effettuato un prelievo biotico di tessuto retro-areolare per una valutazione istologica estemporanea.

Le indicazioni alla mastectomia nipple-sparing sono:

- DCIS multifocale;
- multifocale e multicentrico T1 e T2;
- T1 con estesa componente intraduttale;
- marginari positivi dopo chirurgia conservativa;
- rapporto tumore/mammella alto;
- paziente che rifiuta la radioterapia o impossibilità di esecuzione;
- mutazione BRCA1/2;

Le controindicazioni assolute sono (60):

- evidenza clinico-strumentale di coinvolgimento del NAC come in presenza di retrazione del capezzolo o microcalcificazioni retroareolari;
- secrezione sierosa o siero-ematica dal capezzolo;
- positività per infiltrazione all'estemporanea del cono retroareolare;
- tumori allo stadio T3 e T4;
- Malattia di Paget;
- Carcinoma infiammatorio;

Le complicanze precoci della mastectomia nipple-sparing sono:

- sieroma
- ematoma / sanguinamento

- necrosi cutanea
- infezione della protesi

Le complicanze tardive sono:

- cicatrice estesa e retraente
- retrazione del capezzolo o della cute
- alterato posizionamento del CAC
- cambiamento della sensibilità del capezzolo
- contrattura capsulare
- alterato posizionamento dell'impianto
- asimmetria
- recidiva di tumore

La mastectomia nipple-sparing viene ad oggi proposta come intervento profilattico in pazienti con BRCA1/2 positività (61) per poter offrire a tali pazienti una mastectomia *risk-reducing* e che al contempo abbia un ottimo outcome estetico.

L'estensione del tessuto mammario asportato nella NSM è la stessa di una mastectomia totale (62). La maggior parte dei chirurghi concorda sul fatto che le incisioni radiali, laterali, verticali e della piega inframammaria sono più sicure delle incisioni periareolari per preservare l'apporto di sangue al NAC; inoltre, la sede delle incisioni dipende dalle dimensioni del seno prima dell'intervento. L'incisione radiale è la più comunemente utilizzata, con essa si esegue una dissezione

superficiale superiore per alcuni centimetri seguita da una dissezione superficiale inferiore. Una dissezione netta lungo il piano profondo della fascia anteriore impedisce la resezione accidentale dei vasi subdermici che riforniscono il capezzolo. Una volta completata la dissezione, il seno viene rimosso dal muscolo pettorale. L'incisione verticale può essere utilizzata per le donne che hanno subito un precedente intervento di riduzione del seno e viene effettuata verticalmente con o senza estensione laterale mentre l'incisione inframammaria viene eseguita lungo la cresta inframammaria e lateralmente alla linea mediana del seno per evitare il ramo superficiale dell'arteria epigastrica superiore che attraversa medialmente la cresta inframammaria. (62)

La perfusione del capezzolo proviene principalmente dai vasi sanguigni della cute. Un terzo dei vasi sanguigni del capezzolo passa attraverso i dotti del capezzolo; il resto passa attraverso la cute. (63).

La maggior parte degli studi dimostra che le incisioni intorno o attraverso il NAC aumentano il tasso di necrosi del capezzolo (62).

Alcuni chirurghi consigliano di asportare il nucleo centrale del capezzolo per garantire la sicurezza oncologica, ma ciò è associato ad alti tassi di necrosi del capezzolo; pertanto, nella maggior parte dei casi si asporta il tessuto dalla base del NAC senza tagliare il capezzolo. Questo riduce il tasso di necrosi del capezzolo ed è associato a un basso tasso di recidiva.

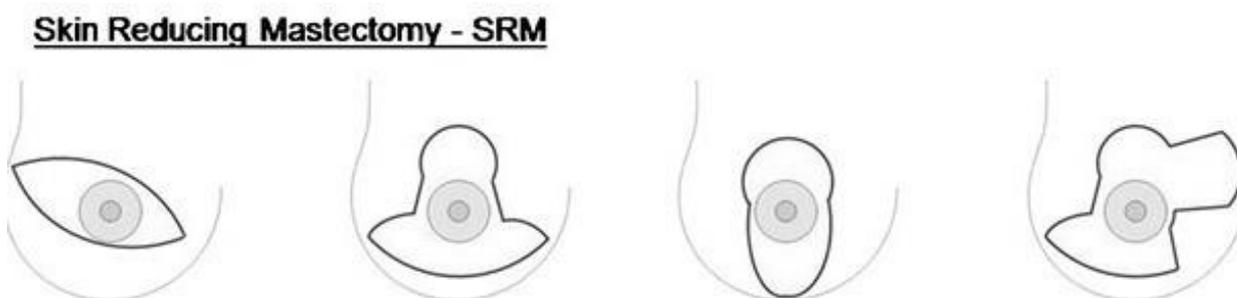
Una tecnica comune di mastectomia prevede l'uso dell'elettrocauterizzazione per sezionare il tessuto mammario, che riduce la vascolarizzazione del lembo cutaneo. Negli anni '90 è stata sviluppata una tecnica che utilizza l'infiltrazione del tessuto mammario

con anestetico locale nello spazio sottocutaneo per creare un piano incruento da sezionare con le forbici. Questa tecnica è in uso da allora.

## **LA MASTECTOMIA SKIN-REDUCING**

Si tratta di una mastectomia conservativa che prevede la rimozione di cute in eccesso indicata in pazienti con mammelle di dimensioni cospicue ed elevato grado di ptosi. L'incisione cutanea che viene preferita è a T invertita con asse orizzontale corrispondente a solco mammario.

Tale intervento prevede le stesse indicazioni della NSM. La complicanza più temibile è la necrosi del lembo cutaneo, soprattutto nella zona del solco mammario, con possibile esposizione della protesi. (Fig. 27)



*Fig. 27 Mastectomia Skin-Reducing*

### Capitolo 3. STUDIO SULLE NEOPLASIE LOBULARI

Con l'acronimo LIN (lobular intraepithelial neoplasia), ossia neoplasia intraepiteliale lobulare, sono state accorpate alcune lesioni microscopiche della mammella generalmente oggi diagnosticate con una biopsia e considerate a rischio di sviluppare un tumore invasivo.

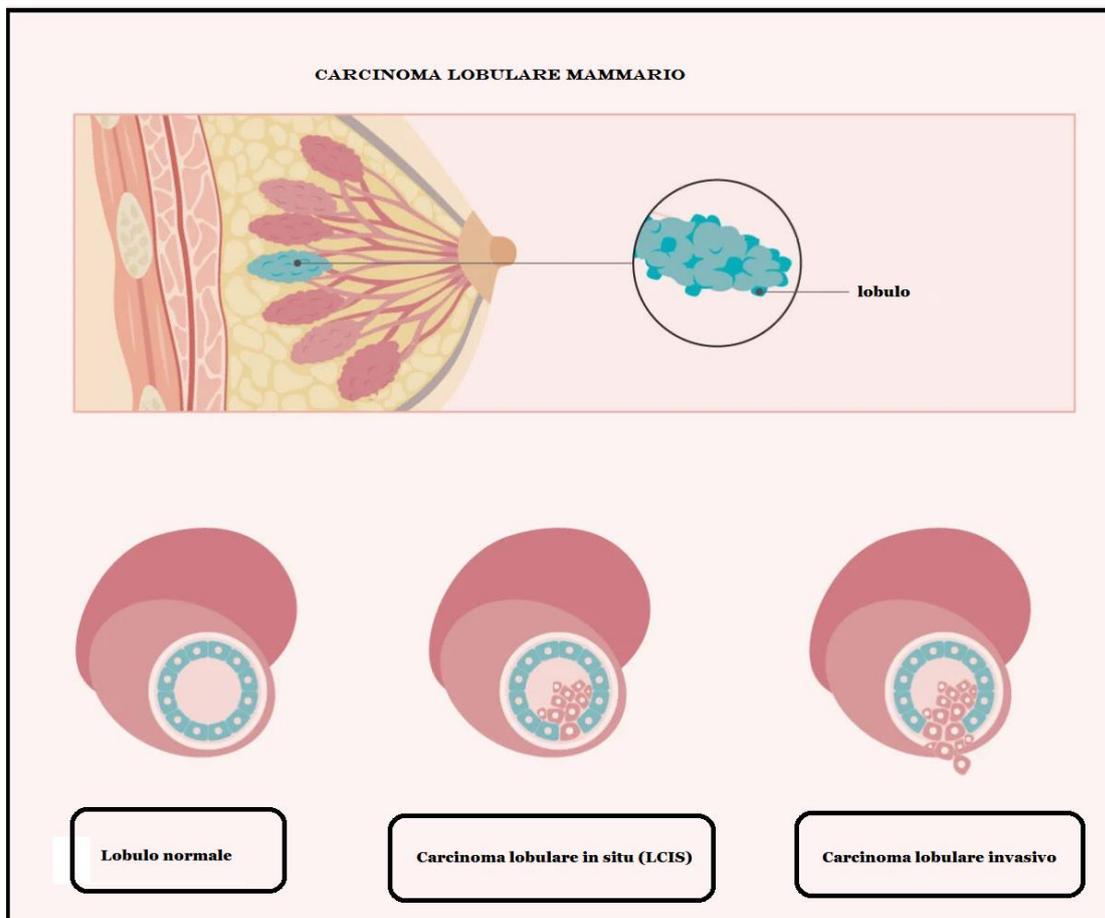


Fig. 28 Carcinoma lobulare della mammella

Il termine “lobulare” è improprio, poiché in riferimento allo studio patologico pregresso, si pensava che il punto di origine di tale neoplasia fosse il lobulo mammario; viceversa,

si è capito solo successivamente che il reale luogo di genesi è il TDLU ovvero l'unità duttale termino-lobulare, analogamente al carcinoma duttale.

### **3.1 STORIA**

Il carcinoma lobulare in situ (LCIS) è stato descritto da Foote e Stewart più di 75 anni fa come malattia in situ che colpisce più lobuli e dotti terminali, associata ad un tipo di carcinoma invasivo che è “peculiare e alquanto oscuro”. (64)

Il carcinoma lobulare pleomorfo (PLC) è un cancro raro che è stato inizialmente descritto da Dixon et al. nel 1982 come variante istologicamente distinta del carcinoma lobulare infiltrante (ILC) con caratteristiche apocrine. (65) Nel 1996 è stata descritta da Frost et al. una corrispondente lesione non invasiva, il carcinoma lobulare pleomorfo in situ (PLCIS). (66)

La descrizione originale di Foote e Stewart di LCIS è quello che ora viene definito LCIS “classico”. Il LCIS pleomorfo descritto da Frost e il LCIS florido sono invece attualmente considerate delle varianti morfologiche di LCIS che negli ultimi decenni sono state sempre più spesso identificate e studiate grazie all'avvento e l'uso di routine dell'immunoistochimica della E-caderina. (*Fig. 29*) (64)

Classic Lobular Carcinoma In Situ (LCIS) and Morphologic Variants of LCIS: Clinical and Morphologic Features and Biomarker Expression			
Characteristic	Classic LCIS	Florid LCIS	Pleomorphic LCIS
Age, y	Premenopausal, 40–50	Postmenopausal, 50–60	Postmenopausal, 50–60
Imaging	No findings; occasionally punctate calcifications	Calcifications, similar to DCIS; mass	Calcifications, similar to DCIS; mass
Morphology	Loosely cohesive cells fill and distend lobules and show pagetoid growth in ducts; occasional calcifications; no/rare mitoses; no necrosis; cytology: small, low-grade (type A); intermediate-grade (type B)	Marked ductal expansion by loosely cohesive cells; necrosis and calcifications common; cytology: small, low grade (type A); intermediate grade (type B)	Lobular and ductal expansion by loosely cohesive cells; necrosis and calcifications common; mitoses frequent; cytology: high grade, nuclear enlargement, pleomorphism; apocrine features: eosinophilic cytoplasm, granules, nucleoli
Biomarker expression	ER <sup>+</sup> and PR <sup>+</sup> (>95%); HER2 <sup>-</sup>	Most ER <sup>+</sup> and PR <sup>+</sup> ; rare HER2 overexpression	Most ER <sup>+</sup> and PR <sup>+</sup> ; decreased expression compared with classic LCIS; may be negative, particularly apocrine type; variable HER2 overexpression; more common in apocrine type

Abbreviations: DCIS, ductal carcinoma in situ; ER, estrogen receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; PR, progesterone receptor.

*Fig. 29 LCIS e varianti morfologiche*

I primi studi riportavano principalmente casi di PLCIS associati a carcinoma lobulare invasivo, ma serie recenti hanno descritto lo spettro morfologico di PLCIS non associato necessariamente alla forma invasiva. (65)

### 3.2 ANATOMIA PATOLOGICA

Originata nelle unità duttulo-lobulari terminali della ghiandola mammaria, la LIN è caratterizzata da una proliferazione intraluminale scarsamente coesiva del rivestimento epiteliale, con obliterazione del lume e distensione dei duttuli ma con conservazione della struttura lobulare.

La neoplasia intraepiteliale lobulare viene suddivisa in tre gradi:

LIN1: iperplasia lobulare atipica (ALH)

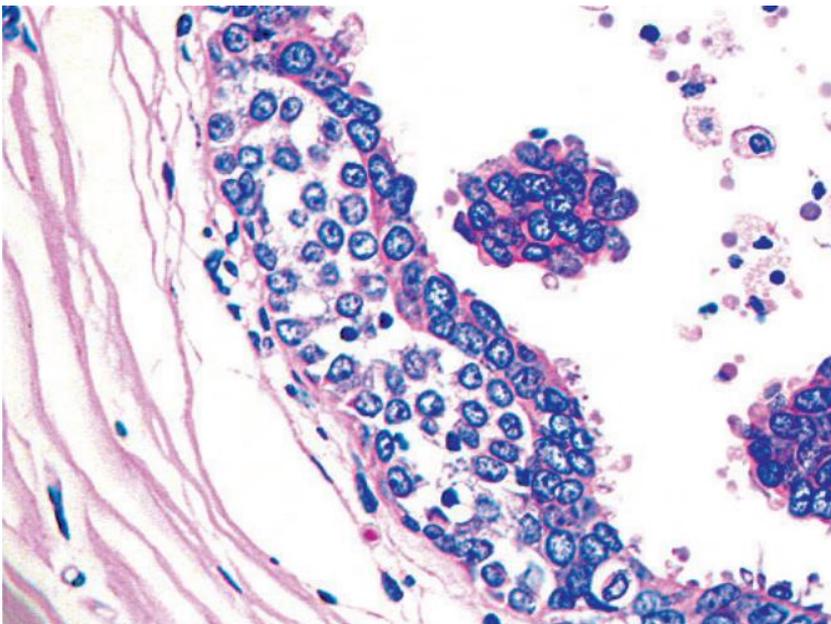
LIN2: carcinoma lobulare in situ classico (cLCIS)

LIN3: carcinoma lobulare in situ con pleomorfo (pLCIS).

### **ALH e cLCIS**

L'iperplasia lobulare atipica è caratterizzata da cellule staminali monomorfe, uniformemente distanziate, che riempiono parzialmente, ma non totalmente, il lobulo coinvolto. (67)

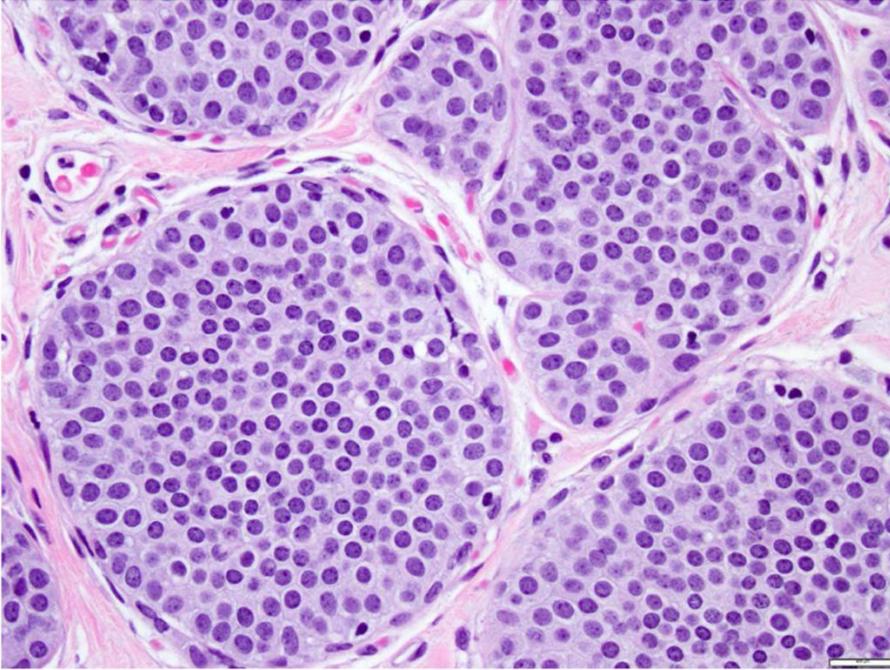
Il carcinoma lobulare in situ (LCIS) è composto da una popolazione monomorfa di cellule solitamente piccole e discoese che coinvolgono e distendono le TDLU. Il carcinoma lobulare in situ il più delle volte coinvolge i lobuli, ma può anche crescere lungo il basamento dei dotti extralobulari, cioè con una crescita "pagetoide". (64) La sezione trasversale di un condotto con coinvolgimento pagetoide da LCIS ha un caratteristico motivo "a quadrifoglio". (68)



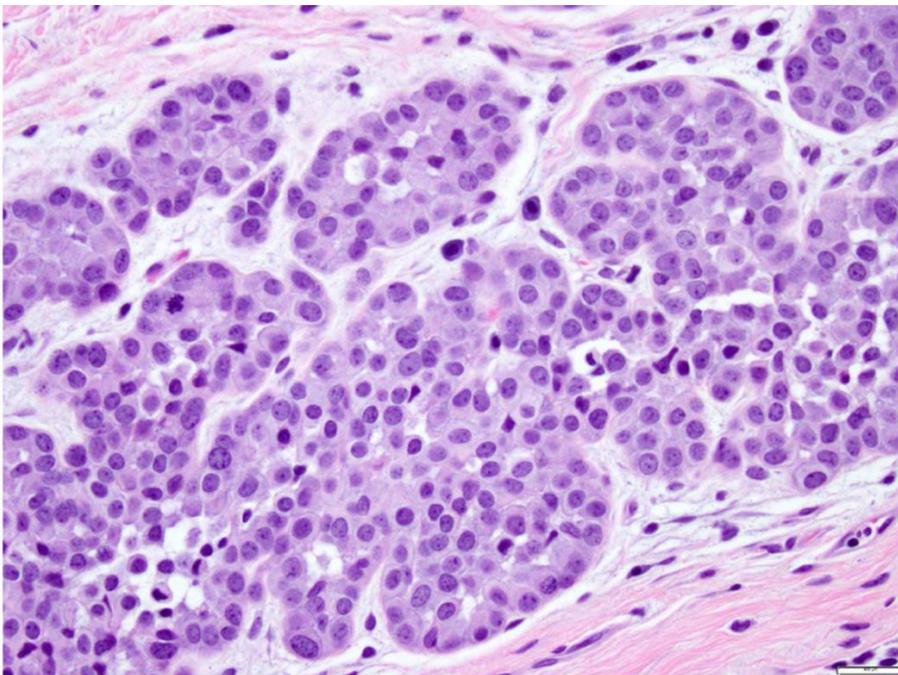
*Fig. 30 Crescita pagetoide del LCIS al di sotto delle cellule epiteliali native. In questo caso il LCIS cresce al di sotto delle cellule di un DCIS di basso grado micropapillare. Questo fenomeno può essere visto anche in associazione con FEA e con modificazioni a cellule colonnari.*

Le cellule del LCIS classico sono non polarizzate con forma rotonda o ovale, citoplasma poco appariscente. I nuclei si trovano al centro delle cellule e sono piccoli, da rotondi a ovali, con membrana nucleare liscia e nucleoli poco appariscenti. I bordi delle cellule sono indistinti. I vacuoli intracitoplasmatici sono molto comuni. L'attività mitotica è assente o estremamente rara. Le calcificazioni possono essere presenti, ma di solito non sono particolarmente abbondanti.

Le cellule di LCIS possono avere un citoplasma scarso (cellule "piccole" o "tipo A") (*Fig. 31*) o essere un po' più grandi (tipo cellula "grande" o "tipo B") (*Fig. 32*), con un citoplasma leggermente più abbondante, nuclei leggermente più grandi e nucleoli più prominenti. I due tipi cellulari possono coesistere nella stessa paziente, nella stessa mammella e persino nello stesso lobulo. In assenza di necrosi o marcato pleomorfismo nucleare, il LCIS composto prevalentemente da grandi cellule è meglio classificato come LCIS classico. (69)



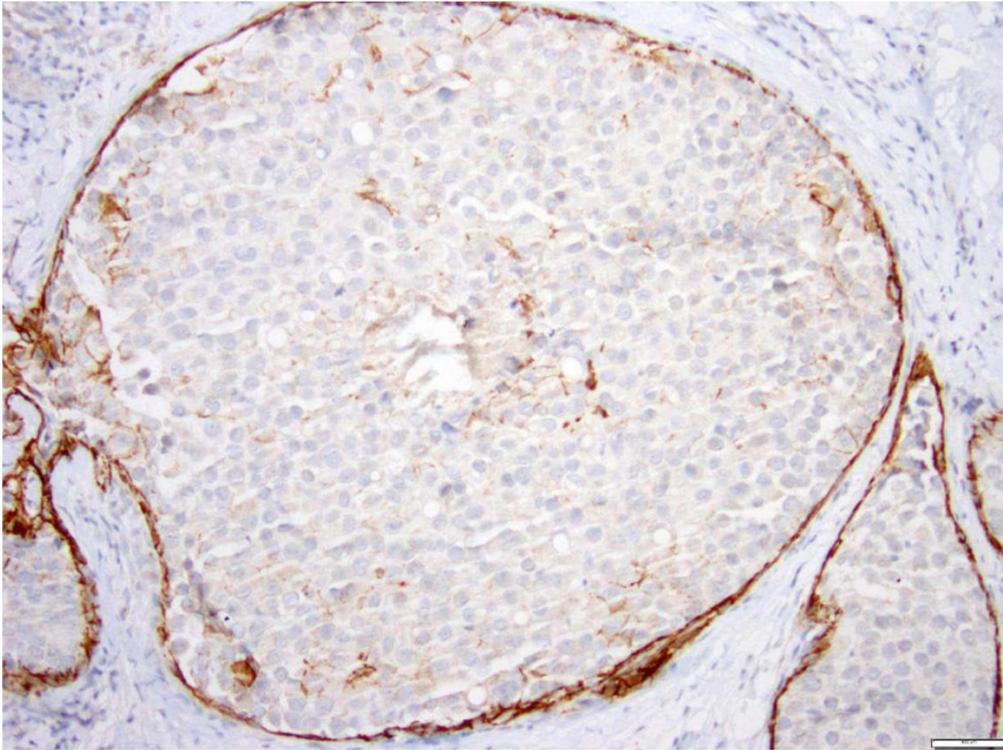
*Fig. 31 Carcinoma lobulare in situ, tipo classico a piccole cellule (tipo A)*



*Fig. 32 Carcinoma lobulare in situ, tipo classico a cellule grandi (tipo B)*

La perdita dell'espressione membranosa della E-caderina è la caratteristica immunohistochimica che definisce la differenziazione lobulare nel carcinoma mammario; di conseguenza, l'E-caderina è spesso impiegata dai patologi per fare una distinzione tra LCIS e DCIS e tra carcinoma lobulare invasivo e carcinoma duttale invasivo. L'E-caderina è una glicoproteina transmembrana che media l'adesione cellula-cellula. Vari meccanismi molecolari inattivano o sottoregolano la E-caderina e portano alla rottura dei complessi caderina-catenina tra le cellule, con conseguente perdita della coesione cellulare caratteristica delle lesioni lobulari. Più comunemente, la E-caderina viene inattivata tramite delezioni, mutazioni o metilazione del promotore del gene CDH1. Questa inattivazione della E-caderina porta alla perdita di p120 e perdita di espressione della B-catenina sulla membrana cellulare e accumulo di p120 nel citoplasma.

Quasi tutti i casi di carcinoma lobulare, inclusi i tipi pleomorfi, mancano di espressione della proteina E-caderina. Il carcinoma lobulare in situ presenta spesso una colorazione E-caderina debole, frammentata e membranosa che è considerevolmente meno intensa rispetto al tessuto ghiandolare mammario benigno adiacente e di solito non è diffusa nella distribuzione. (*Fig. 33*)



*Fig. 33 Carcinoma lobulare in situ, tipo pleomorfo, con necrosi centrale. Colorazione immunoistochimica per E-caderina. Le cellule sono negative per E-caderina.*

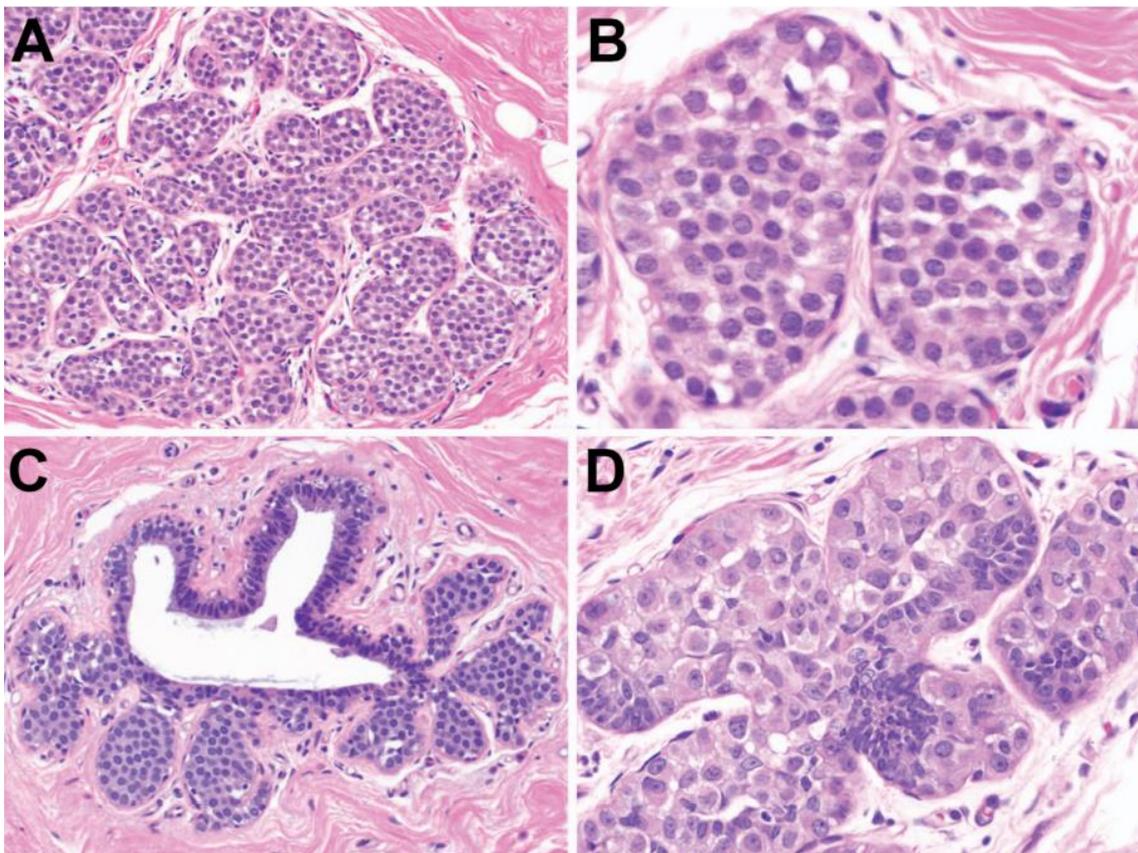
LCIS classico esprime quasi invariabilmente il recettore degli estrogeni (ER) e il recettore del progesterone (PR) e manca di sovraespressione del recettore del fattore di crescita epidermico umano (HER2).

La maggior parte delle nostre conoscenze sulle alterazioni genetiche nel LCIS è stata realizzata attraverso studi comparativi di ibridazione genomica e perdita di eterozigosi. I cambiamenti cromosomici più comuni e ricorrenti identificati nel LCIS sono la perdita di 16q e l'aumento di 1q.

Mutazioni nel CDH1 sono quasi interamente somatiche e derivano dal prematuro troncamento della traduzione, spesso accompagnato dalla perdita dell'allele wild-type.

Oltre alle mutazioni di CDH1, anche la perdita allelica e la metilazione del promotore di CDH1 sono state implicate nella perdita dell'espressione della E-caderina.

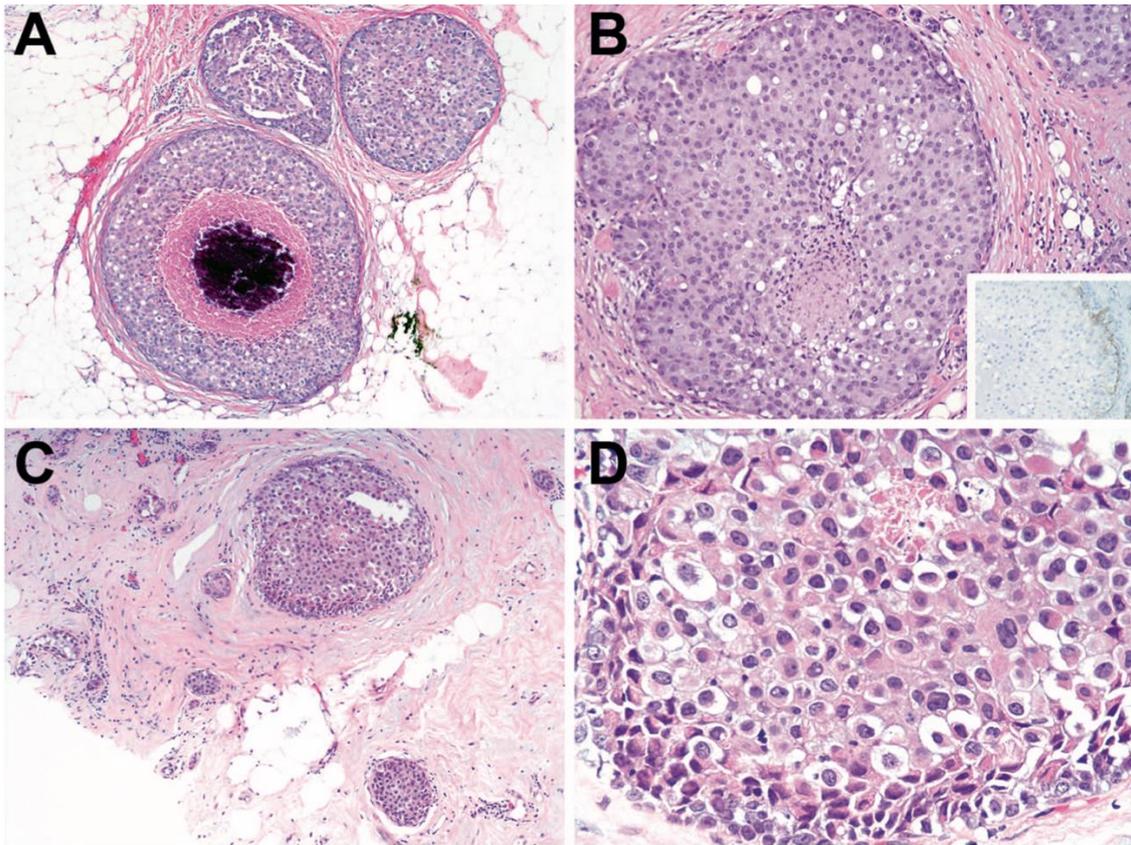
Altri geni soppressori tumorali localizzati sul cromosoma 16 che hanno mostrato una perdita di espressione nel LCIS includono il gene del fattore di legame CCCTC (CTCF), un regolatore trascrizionale di diversi geni legati alla tumorigenesi, così come il gene della dipeptidasi 1 (DPEP1), che è coinvolto nel metabolismo di un importante glutatione che può avere un ruolo nella degradazione della matrice extracellulare circostante. Altre alterazioni cromosomiche ricorrenti sono state osservate in modo incoerente nel LCIS e includono perdite di 17q, 17p, 16p, 13q, 12q, 11q, 9p e 8p e guadagni di 6p e 8p. (64)



*Fig.34 LCIS variante classica. (A) LCIS variante classica costituito da cellule discoese che riempiono e distendono i lobuli; (B) le cellule neoplastiche sono monomorfe, con nuclei uniformi e rotondi; (C) LCIS che mostra crescita pagetoide al di sotto dell'epitelio duttale nativo; (D) cellule di tipo B che mostrano nuclei e nucleoli grandi e citoplasma più abbondante rispetto alle cellule viste in B.*

### **pLCIS**

A livello istologico, PLCIS viene descritto come un LCIS con caratteristiche citologiche di alto grado che spesso possono associarsi ad un carcinoma lobulare pleomorfo invasivo. Le cellule del PLCIS mostrano nuclei ingranditi, posizionati eccentricamente che possono avere nucleoli. Si osservano frequentemente cellule binucleate e multinucleate. (64) Il nucleo tende ad essere circa 4 volte più grande di un linfocita (al contrario i nuclei dell'ILC classico tendono ad essere 1-2 volte quello di un linfocita). I nuclei possono essere dentellati o lobulati. I contorni cellulari sono descritti da rotondi a poligonali con cellule occasionali che ricordano i raddomioblasti. (70)



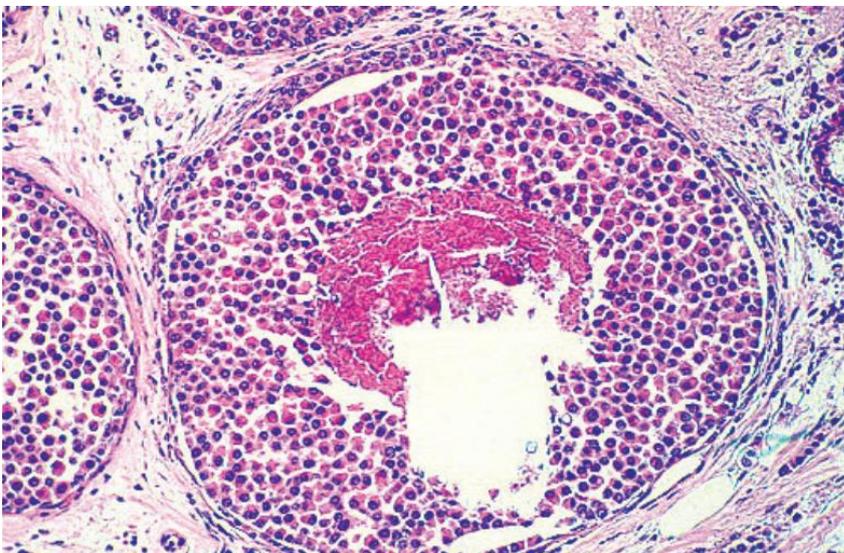
*Fig. 35 PLCIS. A, i dotti multipli sono espansi da una popolazione di cellule debolmente coesive. Sono presenti necrosi centrale e calcificazioni. B, i dotti dilatati sono pieni di una popolazione di cellule apparentemente coese con abbondante citoplasma e nucleoli prominenti. La necrosi è presente. Nel riquadro, un'immunocolorazione E-caderina è negativa. C, condotti multipli contenenti una popolazione di cellule pleomorfe debolmente coesive. D, un ingrandimento maggiore mostra che le cellule hanno citoplasma abbondante, nucleoli prominenti e membrane nucleari irregolari. Sono presenti anche alcune cellule binucleate. Le cellule erano negative per E-caderina a supporto della differenziazione lobulare.*

Il citoplasma delle PLCIS è di solito più abbondante di quello di LCIS e può anche mostrare vacuoli di mucina intracitoplasmatica con caratteristiche di cellule ad anello con

castone. La differenziazione apocrina può essere osservata nelle cellule di PLCIS ed è caratterizzata da abbondante citoplasma eosinofilo, granuli citoplasmatici e nucleoli prominenti. L'attività mitotica è particolarmente evidente. (66)

Alcuni autori classificano ulteriormente il PLCIS in apocrino e non apocrino. Le cellule del PLCIS apocrino hanno un abbondante citoplasma eosinofilo e sono spesso binucleate. PLCIS apocrino sembra essere più comune nelle donne in post menopausa.

A causa del suo solido modello di crescita, del marcato pleomorfismo nucleare e della presenza di necrosi e calcificazioni, il PLCIS imita da vicino il carcinoma duttale in situ (DCIS). Tuttavia, le cellule di PLCIS sono discoesive, mancano di vera polarità cellulare e non formano lumi secondari, a differenza del DLCIS. Le colorazioni immunohistochimiche per E-caderina e per p120 possono aiutare a risolvere la diagnosi differenziale di PLCIS rispetto a DLCIS in casi ambigui. (69)



*Fig.36 PLCIS con comedonecrosi*

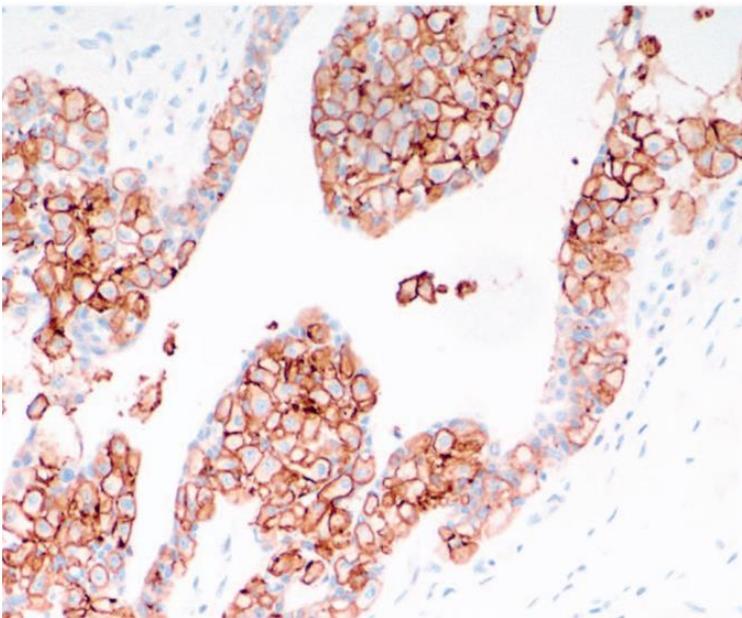
L'analisi patologica molecolare ha dato importanti contributi alla comprensione del comportamento di PLCIS/PLC e ha sottolineato la stretta associazione evolutiva tra sottotipi classici e pleomorfici. Ad esempio, sia i tipi classici che quelli pleomorfici ospitano un'alta frequenza di un insieme fondamentale di alterazioni genetiche (guadagno del cromosoma 1q e 16p e perdita di 11q e 16q). Queste alterazioni sono presumibilmente eventi molto importanti e precoci nello sviluppo di questi tumori. L'alterazione molecolare più determinante dell'istogenesi lobulare classica e pleomorfica, tuttavia, è la perdita di E-caderina e questo contribuisce all'aspetto discoesivo delle cellule neoplastiche.

Il grado più elevato e la natura più aggressiva del PLC sono correlati a indici proliferativi e apoptotici più elevati rispetto al tipo classico. È stato anche ipotizzato che la perdita di BRCA2 può contribuire alla maggior instabilità genetica osservata nel PLC rispetto alla variante classica.

Inoltre, una serie di modifiche del numero di copie più frequentemente associate a tumori di alto grado è stata identificata nel PLC rispetto a ILC, inclusa l'amplificazione di 8q24, 10q26, 12q14 e 20q13. Insieme a 17q12 (ERBB2) questi erano eventi mutuamente esclusivi che si verificavano in diversi tumori, suggerendo che fossero dei meccanismi alternativi per guidare la natura pleomorfica del PLC. I geni specificamente coinvolti in questi loci non sono caratterizzati in modo definitivo, ma i candidati includono anche FGFR1, CCND1, c-MYC, MDM2 e ZNF217. Tali amplificazioni sono caratteristiche dei tumori al seno di tipo B luminale, suggerendo che i PLC potrebbero adattarsi a questo sottotipo molecolare.

Il PLC può quindi rappresentare un raro gruppo di tumori che si sviluppano attraverso la de-differenziazione da una natura di basso grado ad una di alto grado. Ad esempio, le cellule diventano neoplastiche acquisendo specifiche alterazioni genetiche che le predispongono a svilupparsi lungo la via luminale A di tumorigenesi di basso grado, come per i tumori lobulari classici. La successiva acquisizione di alterazioni genomiche di alto grado conferisce quindi questo sottotipo di tumore luminale B PLC più aggressivo. (70)

Rispetto al LCIS classico, il PLCIS mostra una maggior variabilità nell'espressione di ER, PR e HER2. Chen et al riportano che il PLCIS è ER- nel 44% dei casi e PR- nel 48% dei casi, mentre HER2 era sovraespresso nel 13% dei casi. Inoltre, nei casi ER+/PR+, PLCIS ha mostrato livelli di espressione inferiori rispetto ai casi di LCIS classico.



*Fig.37 Iperespressione di HER2 in PLCIS*

Il PLCIS apocrino ha dimostrato delle proporzioni ancora maggiori di amplificazione di HER2 rispetto alla variante non apocrina.

Poiché il PLCIS e LCIS sono diversi tra loro nella presentazione clinica, nella morfologia, nell'espressione di biomarcatori e negli esiti clinici, ci si aspetterebbe di osservare delle differenze nelle alterazioni genetiche. I dati comparativi di ibridazione genomica, confrontando il PLCIS con il LCIS mostrano che, sebbene vi siano alcune alterazioni condivise, tra cui la perdita di 16q, il guadagno di 1q e la perdita di 17p, il PLCIS ha mostrato ulteriori alterazioni ricorrenti non osservate nella forma classica. Queste includono l'amplificazione del gene HER2, guadagno di 16p e perdita di 8p. inoltre, l'amplificazione di CCND1 è prevalente nel PLCIS rispetto a quello classico.

È interessante notare che sono state osservate delle differenze anche nelle alterazioni ricorrenti tra PLCIS apocrino e PLCIS non apocrino, queste includevano un guadagno di 6p, perdita di 3q, 11 q, 13q e 17p.

Nel complesso, il PLCIS, in particolare il sottotipo apocrino, mostra una maggior complessità genetica rispetto al LCIS, il che potrebbe contribuire al comportamento clinico più aggressivo di questa lesione. (64)

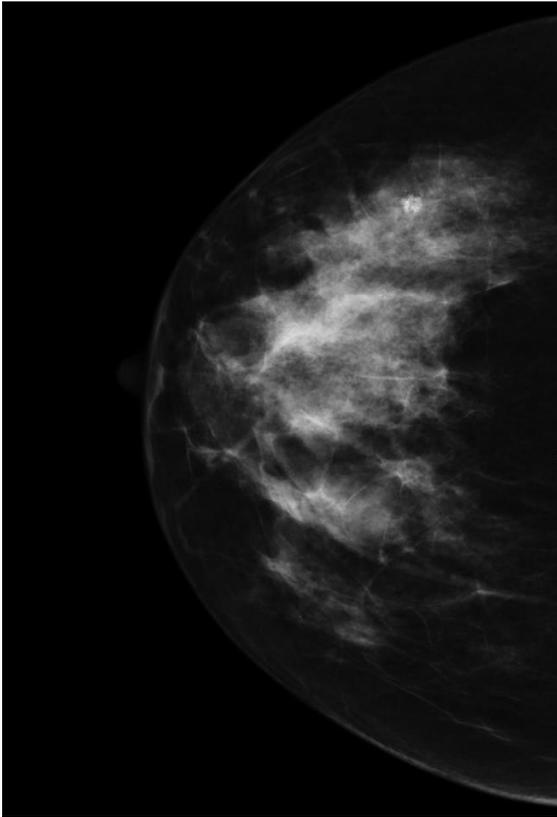
### **3.3 IMAGING**

LCIS classico solitamente è una scoperta incidentale in una core biopsy o in un campione di escissione chirurgica mirato ad un'altra lesione. È quindi difficile stimare l'effettiva incidenza di LCIS. LCIS è identificato nello 0,5-1,5% delle biopsie mammarie benigne e nell'1,8-2,5% di tutte le biopsie mammarie.

Il LCIS si verifica prevalentemente nelle donne in premenopausa, con un'età media e mediana alla diagnosi rispettivamente di 49 e 50 anni (intervallo 20-80 anni). Il LCIS è multicentrico nel 60-80% delle pazienti e bilaterale nel 20-60%.

Il LCIS classico è clinicamente e mammograficamente occulto, sebbene degli studi recenti riportino un'associazione con calcificazioni mammografiche amorphe o granulari raggruppare, o enhancement eterogeneo non-mass-like con cinetica di enhancement persistente alla risonanza magnetica. (69)

Il PLCIS viene spesso (dal 56% all'84%) rilevato mammograficamente come area di calcificazioni (*fig. 38*), distorsione architettonica e, meno frequentemente, come massa, con o senza calcificazioni associate. (70) In effetti, la microcalcificazione è segnalata per essere presente in più dell'80% dei casi di PLCIS, con un tasso ancora più elevato di rilevamento della microcalcificazione istologica quando asportata. Le pazienti con PLCIS tendono ad essere significativamente più anziane delle pazienti con LCIS e la maggior parte sono in menopausa. (66)



*Fig. 38 MMX che mostra un gruppo di microcalcificazioni riferibili ad un PLCIS*

### **3.4 SIGNIFICATO CLINICO**

Iperplasia lobulare atipica e CLIS sono stati accettati come indicatori di rischio di sviluppo del carcinoma mammario, sia nella mammella ipsi che controlaterale; tuttavia, il rischio è maggiore nella mammella ipsilaterale. Al contrario, il loro ruolo come precursori non obbligati di carcinoma lobulare invasivo è stato motivo di contesa.

Complessivamente, l'evidenza clinica e molecolare disponibile suggerisce che iperplasia lobulare atipica e CLIS siano clonali e neoplastici, e che queste lesioni siano entrambe indicatori di rischio e precursori non obbligati del carcinoma mammario. Va notato, tuttavia, che, come gruppo, la propensione della neoplasia lobulare a progredire verso il cancro mammario invasivo è bassa.

Il LCIS è sia un fattore di rischio che un precursore non obbligato del carcinoma mammario. (69) Il carcinoma lobulare in situ e l'ALH sono stati definiti come fattori di rischio per lo sviluppo del carcinoma mammario invasivo. Il classico è associato ad un aumento da 8 a 11 volte del rischio relativo di sviluppare un carcinoma mammario invasivo, mentre l'ALH è associata ad un aumento del rischio da 4 a 5 volte. Sebbene le varianti morfologiche di LCIS abbiano delle caratteristiche istopatologiche più aggressive e siano più spesso associate a carcinoma invasivo al momento della diagnosi, non ci sono dati sufficienti per mostrare tassi più elevati per il successivo sviluppo di carcinoma invasivo in questi pazienti rispetto a quelli con LCIS classico.

Storicamente, il ruolo di LCIS come precursore del carcinoma mammario invasivo era discutibile. Studi che dimostrano che le pazienti con LCIS hanno sviluppato dei carcinomi mammari invasivi omolaterali e controlaterali con uguale frequenza e che molti di quei carcinomi erano di differenziazione duttale hanno portato gli autori a suggerire che il LCIS non fosse semplicemente un fattore di rischio per lo sviluppo di carcinoma invasivo.

Ulteriori studi hanno dimostrato che i pazienti con LCIS sviluppano carcinoma mammario invasivo omolaterale da 2 a 3 volte più spesso rispetto ai pazienti con carcinoma mammario invasivo controlaterale, e i pazienti con LCIS hanno una probabilità 5 volte maggiore di sviluppare un carcinoma lobulare invasivo rispetto ai pazienti con DCIS. Questi dati, ulteriormente rafforzati da dati molecolari, supportano che il LCIS sia allo stesso tempo un precursore non obbligato e un marker per un aumentato rischio di sviluppare carcinoma invasivo. (64)

Nello studio di chemioprevenzione NSABP-P1, comprendente 13.388 donne ad aumentato rischio di carcinoma mammario di cui 826 con riscontro di LCIS, ad un follow-

up di 7 anni, si è osservato un tasso/anno di nuove diagnosi di carcinoma mammario infiltrante pari all'1,17 % nel gruppo placebo e allo 0,63% nel gruppo trattato con tamoxifene.

I dati derivanti dal database del SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) in cui fra il 1973 e il 1998 sono stati riportati 4.853 casi di LCIS hanno evidenziato una percentuale pari al 7,1% di nuove diagnosi di carcinoma mammario infiltrante ad un follow-up mediano di 10 anni.

In uno studio NSABP, comprendente 180 pazienti con diagnosi di LCIS, con follow-up di 12 anni, si è osservata l'insorgenza di carcinoma mammario infiltrante omolaterale nel 5% dei casi e controlaterale nel 5,6% dei casi.

Il significato clinico del PLCIS è oggetto di controversia. È generalmente accettato come un fattore di rischio per la malattia invasiva. Tuttavia, vi è il sospetto che il PLCIS possa comportare un rischio più elevato di progressione verso la malattia invasiva a causa delle sue caratteristiche molecolari e istopatologiche più aggressive. (2)

### **3.5 TRATTAMENTO**

Storicamente, la mastectomia è stata raccomandata per le donne con LCIS, sulla base dell'osservazione che vi è un aumentato rischio di successivo carcinoma mammario invasivo. Haagensen et al hanno aperto la strada al concetto che “quando LCIS si presenta da solo senza accompagnare il carcinoma infiltrante, è una malattia benigna distintiva che

predisporre al carcinoma successivo” e ha sostenuto un approccio più conservativo di stretto follow up come alternativa alla mastectomia. (68)

C'è un consenso diffuso ora sul fatto che non è necessaria alcuna escissione in seguito a diagnosi di LCIS su core biopsy, a condizione che venga effettuata una correlazione radiologico-patologica per la lesione di imaging che ha richiesto la biopsia. (71)

Una Consensus guideline dell'American Society of Breast Surgeons ha concluso che l'escissione chirurgica in seguito alla diagnosi microscopica di LN, quando la diagnosi radiologica e istologica è concordante, non è più indicata.

Successivamente alla diagnosi di LN, le opzioni possibili sono:

1. Sorveglianza: la diagnosi di LN, anche multifocale, non richiede di norma una chirurgia profilattica mono o bilaterale (tranne che in particolari condizioni di rischio o su richiesta motivata come precedentemente discusso), ma è necessario che la donna riceva un counseling per una strategia preventiva globale in considerazione dell'aumentato rischio di sviluppare una neoplasia maligna. La diagnosi di LN classica ai margini di una escissione chirurgica per carcinoma non necessita riescissione. La sorveglianza consiste in un esame clinico ogni 6-12 mesi ed in una mammografia annuale. Può essere utile l'impiego della RM mammaria nelle pazienti giovani o con parenchima mammario denso o con storia familiare significativa per carcinoma mammario.
2. Chemioprevenzione: Altra strategia potrebbe essere rappresentata dalla chemioprevenzione. Premesso che l'utilizzo di farmaci a scopo di chemioprevenzione del carcinoma mammario non è contemplato dal Prontuario

Nazionale Italiano e che l'eventuale impiego nella pratica clinica deve rispondere alle normative che disciplinano l'uso off label dei farmaci, sono stati pubblicati i risultati di studi randomizzati che hanno valutato l'utilizzo come chemioprevenzione del tamoxifene, del raloxifene e dell'exemestane.

3. Consultazione Multidisciplinare per Riduzione Chirurgica del Rischio (mastectomia profilattica bilaterale): in considerazione dei pochi dati presenti in letteratura, la scelta della riduzione chirurgica del rischio va presa in considerazione nelle donne che esprimono tale desiderio o forte cancerofobia. La mastectomia profilattica bilaterale dovrebbe essere considerata solo nelle donne ad alto rischio di sviluppare un carcinoma invasivo, tenendo conto anche di eventuali altri fattori di rischio e dopo valutazione multidisciplinare in Centri di Senologia Accreditati. In questi casi, la mastectomia nipple sparing con ricostruzione immediata dovrebbe essere proposta alla donna e discussa con l'equipe della chirurgia plastica.

In caso di presenza di LN ai margini di una escissione chirurgica per carcinoma, non vi è evidenza che una riescissione sia necessaria in quanto non è associata ad un aumento delle recidive locali dopo chirurgia conservativa. (2)

La storia naturale del P-LCIS rimane poco caratterizzata. A causa della rarità del P-LCIS senza carcinoma invasivo concomitante, i rapporti sulla storia naturale del P-LCIS sono aneddotici. Non sono disponibili dati di studi clinici prospettici randomizzati. Attualmente non vi è consenso per quanto riguarda le raccomandazioni terapeutiche per P-LCIS. Un sondaggio inviato a chirurghi autoidentificati ha rivelato che nei casi di

PLCIS presente ai margini chirurgici, il 53% dei chirurghi non ri-asporterebbe, il 23% a volte ri-asporterebbe e il 24% riasporterebbe sempre.

Secondo la classificazione del consensus dell'OMS del 2012, "in assenza di migliori informazioni sulla storia naturale del LCIS pleomorfo, si dovrebbe esercitare cautela nel raccomandare una gestione più aggressiva come l'escissione a margini negativi o la mastectomia come pratica di routine dopo che una biopsia chirurgica diagnostica rivela un LCIS pleomorfo".

La scoperta della variante PLCIS alla core needle biopsy giustifica l'escissione chirurgica. La gestione dei pazienti con variante PLCIS e nessun carcinoma invasivo dopo l'escissione è oggetto di dibattito. (69)

È generalmente accettato che il LCIS classico sia un marker di alto rischio e non richieda l'escissione chirurgica a margini negativi. Tuttavia, il PLCIS è un'entità distinta e diversa dal classico LCIS, per il quale non esistono linee guida consolidate basate sull'evidenza per la gestione chirurgica. Le attuali linee guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) raccomandano l'escissione chirurgica del PLCIS quando identificato su CNB.

Lo studio di Desai et al sul PLCIS puro supporta una raccomandazione per la resezione chirurgica quando il PLCIS viene diagnosticato su CNB e suggerisce inoltre che la resezione chirurgica con margine negativo può conferire un vantaggio in termini di diminuzione del rischio di recidiva mammaria ipsilaterale. Sono necessarie indagini su larga scala con un follow-up più lungo per definire un ruolo per la terapia endocrina e

radioterapica adiuvante e per sviluppare delle linee guida terapeutiche basate sull'evidenza. (72)

Non essendoci ancora dati validi per guidare la gestione chirurgica del PLC, a causa della morfologia aggressiva, le lesioni sono trattate in modo simile ai carcinomi duttali a seconda dello stadio del tumore e dell'espressione di biomarcatori specifici.

La maggior parte dei classici e PLC sono ER- e PgR-positivi; quindi, la terapia endocrina è il cardine del trattamento sistemico. Anche le terapie anti-androgeniche potrebbero essere appropriate. Alcuni PLC hanno amplificazione/ sovraespressione di HER2 e, quindi, il trattamento con trastuzumab è una possibilità. Come con PLC, ci sono dati limitati per guidare la gestione di PLCIS. Un approccio pragmatico, date le caratteristiche morfologiche e molecolari aggressive del PLCIS, è quello di gestire i pazienti con PLCIS nella biopsia o ai margini chirurgici come se avessero DCIS. (70)

Vista la mancanza di linee guida per la gestione del PLCIS, con conseguente gestione ad hoc dei pazienti, una revisione pubblicata da Brock nel 2022 si pone come obiettivo quello di discutere le varianti, definizioni e controversie nella gestione di questo tumore.

La raccomandazione è per l'escissione in quanto l'evidenza di un significativo upgrade a carcinoma invasivo e DCIS sull'escissione di queste lesioni è ben documentata in oltre una dozzina di studi, con upgrade che vanno dal 18% al 100%, con una media complessiva di circa il 45%.

Oltre l'80% di PL-LCIS sono associati a carcinoma invasivo, quindi una diagnosi di carcinoma in situ da solo è osservata in <1% di tutti i casi di LCIS. La dichiarazione di consensus dell'OMS nel 2012 non ha fornito linee guida specifiche per la gestione e ha

sconsigliato strategie aggressive come l'escissione a margini negativi o la mastectomia, data la mancanza di informazioni.

La maggior parte dei dati sugli esiti riguarda PL-LCIS, poiché negli ultimi vent'anni è stata un'entità costantemente ben riconosciuta e segnalata. Le istituzioni accademiche hanno ampiamente avuto i loro pregiudizi su come trattare PL-LCIS, ma anche all'interno delle istituzioni accademiche, la pratica appare molto variabile e il processo decisionale caso per caso è stato la norma e continua ad esserlo.

Il tasso di recidiva grezzo complessivo in sette studi pubblicati su PL-LCIS è del 14,4% rispetto al follow-up variabile, con recidive che si verificano tra 7 mesi e 7,5 anni. La metà delle recidive sono invasive quando si verificano (57%), e questo è simile alle recidive nel contesto del DCIS. Questo tasso di recidiva grezzo è approssimativamente in media di circa il 2% all'anno.

NCCN raccomanda e favorisce la chemioprevenzione come trattamento di scelta per il LCIS. Tuttavia, nel contesto di PL-LCIS, dobbiamo essere consapevoli che la malattia potrebbe non essere ER positiva. In una dozzina di studi pubblicati, il tasso negativo di ER varia dallo 0% al 28%. Detto questo, sembra ovvio che in questo contesto, ER-IHC sia raccomandato per guidare la decisione terapeutica. I dati NCDB ci mostrano che il 25% delle donne con escissione per LCIS, esegue chemioprevenzione.

Si raccomanda l'escissione completa della lesione mammografica (ad es. tutte le calcificazioni sospette). Dato che il tessuto lesionale è spesso esteso e multifocale, è prevedibile un tasso relativamente alto di mastectomia per PL-LCIS e FL-LCIS.

L'OMS raccomanda che lo stato del margine sia riportato in PL-LCIS , per aiutare a informare ulteriori decisioni di gestione. I tassi di mastectomia relativamente alti suggeriscono che i margini complessivamente negativi sono preferiti. Tuttavia, quando si cerca di capire se un margine positivo predice una recidiva locale, i numeri sono così piccoli negli studi pubblicati e confusi dalla radioterapia variabile e dalla chemioprevenzione adottata, che i risultati sono poco più che aneddotici. I margini positivi sono sicuramente un fattore significativo nella recidiva locale. Alcune istituzioni riferiscono di avvicinarsi a PL-LCIS come DCIS, offrendo di routine la radioterapia e mirando a margini di 2 mm.

Offrire la radioterapia è forse la decisione più controversa e difficile da prendere, poiché in genere allinea il piano di gestione con quello del DCIS. La radioterapia riduce il rischio di recidiva nei casi di solo DCIS di circa il 50% e non è stato ancora identificato alcun volume soglia o grado di DCIS per il quale la radioterapia non sia utile nel ridurre il rischio di recidiva.

Determinare i biomarcatori è un razionale per l'esecuzione di ER- IHC, almeno in PL-LCIS, per guidare il processo decisionale di chemioprevenzione.

Quando gli algoritmi di trattamento per le varianti di LCIS sono ad hoc, si potrebbe prendere in considerazione l'utilizzo dello stato HER2 per aiutare nella decisione terapeutica. L'espressione di HER2 da parte di PLCIS su core biopsy mostra una tendenza verso l'essere un predittore significativo di carcinoma invasivo all'escissione.

Non ci sono dichiarazioni sulle migliori pratiche da parte di organizzazioni chirurgiche, oncologiche o patologiche su come gestire PL- LCIS. Riconoscendo ciò, l'American

Registry of Pathology Expert Opinions comprendente quattro patologi del seno e un chirurgo, si è riunito per rivedere la letteratura su LCIS e fornire raccomandazioni per la gestione. Hanno prodotto un'eccellente revisione dei dati, inclusa una revisione dettagliata della gamma di colorazione della caderina E coerente con il fenotipo lobulare, ma per lo più si sono fermati prima di emettere raccomandazioni per la gestione delle escissioni.

Dato che sia in PL-LCIS la co-prevalenza di DCIS è molto bassa, un margine positivo dovrebbe essere riesciso, ove pertinente e possibile, per ridurre il rischio di recidiva locale, anche se non sono state raccolte prove di recidiva locale specificamente in questo contesto di una variante di LCIS, dati i volumi di casi molto bassi. La preoccupazione valida è che ciò possa comportare un intervento chirurgico più esteso oltre il sito del carcinoma invasivo, poiché il PL-LCIS è più spesso multifocale ed esteso nel seno negli studi pubblicati. (71)



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

**NCCN Guidelines Version 4.2023**  
**Invasive Breast Cancer**

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

**MARGIN STATUS RECOMMENDATIONS AFTER BCS FOR INVASIVE CANCERS AND DCIS**

**Invasive Breast Cancer**

- For invasive breast cancers that have a component of DCIS, regardless of the extent of DCIS, the negative margin definition of “no ink on tumor” should be based on the invasive margin guideline. In this setting, “no ink on tumor” is recommended for either DCIS or invasive cancer cells, primarily because the natural history, treatment, and outcomes of these lesions are more similar to invasive cancer than DCIS. For specifically challenging cases, clinical judgment and discussion with the patient should precede routine re-excision.
- These margin recommendations cannot be applied directly to patients undergoing APBI/PBI,<sup>1</sup> where data regarding local recurrence are more limited. Furthermore, individualized clinical judgment should be utilized on a case-by-case basis, using postoperative mammography to identify residual calcifications and clinical-pathologic factors such as quantitative extent of disease near margin, presence of extensive intraductal component (EIC),<sup>3</sup> young age, or multiple close margins to assist in identifying patients who may have an increased risk of IBTR and therefore may be selected to benefit from re-excision.
- For patients with invasive breast cancer after BCS, with microscopically focally positive margins (in the absence of an EIC),<sup>3</sup> the use of a higher radiation boost dose to the tumor bed may be considered, since generally a boost to the tumor bed is recommended for patients at higher risk of recurrence. See BINV-1.

	No ink on tumor	2-mm margin	No margin necessary
Invasive breast cancer	X		
Invasive breast cancer + DCIS	X		
Invasive breast cancer + extensive DCIS	X		
Pure DCIS		X	
DCIS with microinvasion		X	
Pure LCIS* at surgical margin			X
Atypia at surgical margin			X

\*For pleomorphic Lobular Carcinoma In Situ (LCIS), the optimal width of margins is not known.

*Fig. 38 le linee guida NCCN del 2023 non danno indicazioni precise sulla gestione del margine nel pLCIS*

## **Capitolo 4. LA NOSTRA CASISTICA**

### **4.1 Obiettivi dello studio**

Questo studio si concentra sul carcinoma lobulare in situ pleomorfo, un'entità dal comportamento clinico ancora molto incerto e la cui storia naturale resta ancora in parte sconosciuta.

Data la rarità di questa lesione, abbiamo deciso di esaminare retrospettivamente un numero cospicuo di casi con l'obiettivo primario di valutare il tasso e il tipo di recidiva locale successiva ad escissione chirurgica.

Un secondo obiettivo è stato quello di far luce sulle migliori strategie di trattamento, dato il numero limitato di raccomandazioni presenti attualmente.

Il punto di partenza di questo studio è stato un aggiornamento nell'8ª edizione dell'AJCC del 2018, in cui si è deciso di rimuovere dal TNM il carcinoma lobulare in situ (LCIS), considerandolo di fatto una lesione benigna. Allo stesso tempo però ancora oggi viene classificato come un B5a alla core biopsy, quindi come un carcinoma.

## 4.2 Materiali e metodi

Abbiamo analizzato retrospettivamente i dati forniti dal database dell'anatomia patologica degli Ospedali Riuniti di Ancona dal 1° gennaio 2009 al 31 dicembre 2019. Inizialmente sono stati raccolti i dati relativi alle pazienti con diagnosi di carcinoma lobulare in situ pleomorfo, escludendo poi in un secondo momento tutte quelle pazienti in cui il PLCIS era associato ad altre neoplasie, come DCIS o LCI o carcinoma lobulare infiltrante. Abbiamo estratto i dati risalendo agli esami biotici preoperatori e all'analisi postoperatoria, utilizzando il software Athena 3.

Una volta scaricati tutti i referti delle pazienti per anno, sono state utilizzate delle parole chiave per la ricerca. Le parole che abbiamo utilizzato sono state "lobulare", "pleomorfo", "neoplasia in situ", "pleomorfo in situ".

Abbiamo selezionato i casi nel cui referto era riportata la presenza di un lobulare in situ e a quel punto abbiamo perfezionato la ricerca per risalire agli istologici di ciascuna paziente.

Sono stati valutati i referti delle agobiopsie preoperatorie e delle biopsie chirurgiche di ciascuna paziente, escludendo i casi in cui al lobulare in situ pleomorfo erano associati altri tumori.

A quel punto abbiamo isolato le pazienti nella cui diagnosi c'era carcinoma lobulare in situ pleomorfo puro.

### 4.3 Risultati

	Paziente 1	Paziente 2	Paziente 3	Paziente 4	Paziente 5
Età	77	69	72	54	67
Storia familiare	Positiva	Negativa	Negativa	Positiva	Positiva
Menopausa	Si	Si	Si	Si	Si
Storia personale di carcinoma mammario	No	No	No	No	No
Reperto radiologico	Microcalcificazioni	Microcalcificazioni	Nodulo con microcalcificazioni	Nodulo con microcalcificazioni	Microcalcificazioni
Dimensioni	35 mm	10 mm	14 mm	6 mm	7 mm
Margini	Negativi	Negativi	Negativi	Negativi	Negativi
Multicentricità	No	Sì	No	Sì	No
Bilateralità	No	No	No	No	No
Tipo di intervento	Mastectomia semplice + biopsia	Mastectomia nipple sparing + biopsia del	Quadrantectomia + biopsia del	Mastectomia nipple sparing + biopsia del	Quadrantectomia

	del linfonodo sentinella	linfonodo sentinella	linfonodo sentinella	linfonodo sentinella	
RT	No	No	Si	No	No
OT	No	No	No	No	No
Recidiva	No	Sì (40 mesi)	No	No	No
Tempo di follow up	97 mesi	167 mesi	75 mesi	77 mesi	76 mesi

La nostra ricerca nel database per un periodo di 10 anni ha identificato 105 pazienti che hanno subito un'escissione chirurgica e hanno ricevuto una diagnosi finale di una variante di LCIS. La maggior parte delle pazienti (90/105) presentava carcinoma infiltrante sincrono o DCIS (omolaterale o controlaterale), pertanto è stata esclusa dallo studio. Dopo una prima revisione, altre 10 pazienti sono state escluse perché avevano inizialmente ricevuto una diagnosi preoperatoria di PLCIS, che all'esame definitivo del pezzo chirurgico si è rivelato essere un carcinoma intraduttale associato ad una componente pleomorfa.

I casi di pleomorfo in situ puro sono risultati essere 5.

Sono state considerate una serie di caratteristiche per ciascuna paziente, prendendo in considerazione l'età, la storia familiare, la menopausa, la storia pregressa di carcinoma della mammella, i reperti radiologici, le dimensioni della neoplasia, il tipo di intervento a cui le pazienti sono state sottoposte, l'eventuale radioterapia complementare o

ormonoterapia adiuvante a cui le pazienti sono state sottoposte, il tempo di follow-up e soprattutto abbiamo analizzato l'obiettivo primario del nostro studio, ovvero la comparsa di recidiva.

L'età media alla diagnosi di PLCIS era di 67 anni (intervallo 55-77). Le pazienti con diagnosi di PLCIS puro erano più anziane rispetto a quelle che avevano altre neoplasie concomitanti.

2/5 pazienti avevano una storia familiare positiva per carcinoma mammario. Una delle due pazienti aveva avuto una sorella con carcinoma mammario, l'altra paziente sia la madre che la sorella.

Nessuna delle pazienti che abbiamo esaminato aveva storia personale di carcinoma mammario.

Tutte le pazienti presentavano delle anomalie alla mammografia; le microcalcificazioni sospette o indeterminate erano la presentazione più comune. 3/5 presentavano soltanto microcalcificazioni, le altre due noduli con microcalcificazioni. La dimensione di PLCIS variava da 7 mm a 3,5 cm.

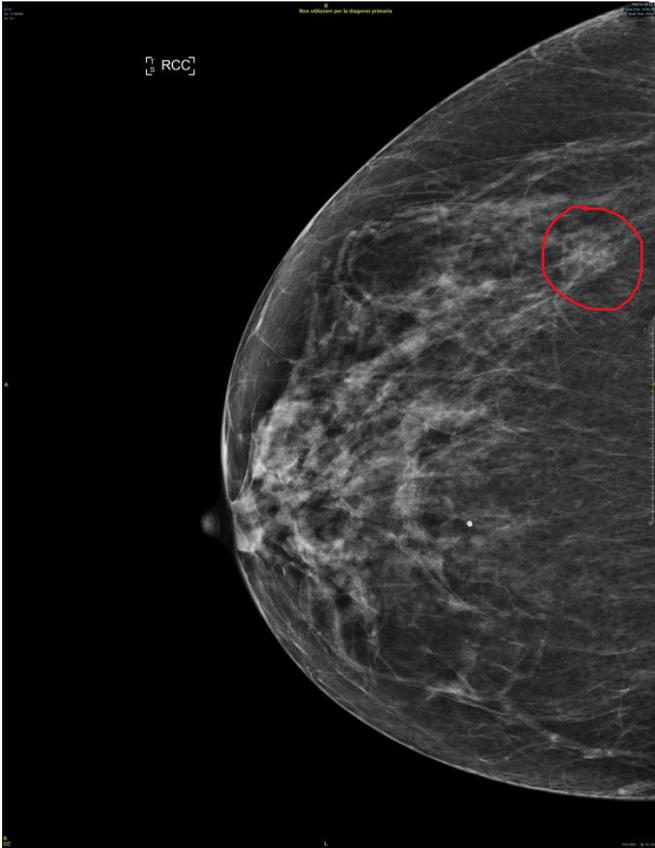


Fig. 39,40 Mammografie che mostrano un cluster di calcificazioni nel quadrante supero-esterno in mammella destra

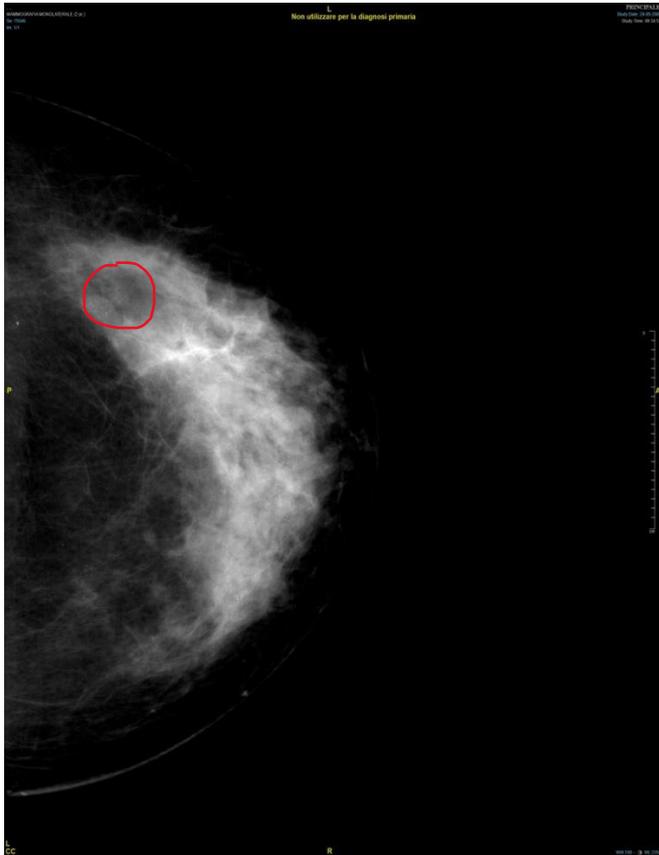


Fig. 41 Cluster di microcalcificazioni ai quadranti esterni della mammella sinistra

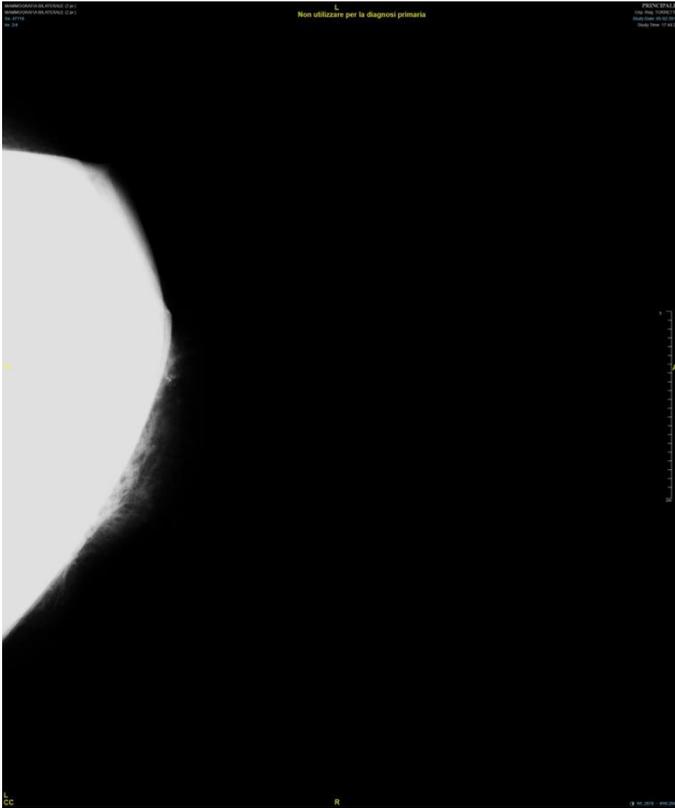


Fig. 42 Evidenza di recidiva di PLCIS su complesso areola-capezzolo dopo mastectomia conservativa

Abbiamo cercato di esaminare la distribuzione del PLCIS nei campioni chirurgici disponibili nella nostra serie. Delle 5 pazienti sottoposte a escissione 2 presentavano diversi focolai di PLCIS (multicentricità), ma nessuna presentava bilateralità.

Tutte le pazienti che abbiamo analizzato sono state sottoposte ad intervento: 2 pazienti a mastectomia nipple sparing con biopsia del linfonodo sentinella, 1 a mastectomia semplice con biopsia del linfonodo sentinella, 1 a quadrantectomia con biopsia del linfonodo sentinella e l'ultima a quadrantectomia.

In tutte le pazienti i margini si sono rivelati negativi.

Per quanto concerne le terapie adiuvanti, soltanto una paziente è stata sottoposta a radioterapia dopo l'intervento, a nessuna delle pazienti è stata invece offerta la ormonoterapia. Si noti però che 3/5 pazienti hanno ricevuto mastectomia e ovviamente nessuna di queste pazienti è stata irradiata.

Delle 5 pazienti analizzate, soltanto una ha riportato recidiva dopo l'intervento. Questa paziente ha avuto una recidiva di PLCIS omolaterale interessante il complesso areola capezzolo dopo 40 mesi dalla mastectomia nipple sparing a cui era stata sottoposta, più una seconda recidiva di carcinoma lobulare infiltrante controlaterale a 167 mesi dalla prima diagnosi. La seconda recidiva è stata trattata con una quadrantectomia.

Abbiamo valutato anche il tempo di follow up di queste 5 pazienti, con una media di 98 mesi (intervallo 75-167) fino al 2023.

#### **4.4 Discussione**

Il PLCIS è una rara forma di carcinoma mammario in situ e la sua definizione, classificazione, presentazione clinica e gestione non sono del tutto chiare. Non di rado viene erroneamente classificato dal patologo come CLCIS o DCIS.

In questo studio, abbiamo condotto una ricerca completa attraverso esami istologici archiviati nel database dell'anatomia patologica della nostra struttura per identificare i casi di PLCIS e studiarne la storia naturale.

Il PLCIS puro non associato a un carcinoma mammario concomitante (DCIS o carcinoma invasivo) è stato confermato solo in 5/105 casi di LCIS documentati in un periodo di 10 anni presso la nostra struttura, sottolineando la rarità di questa lesione.

Attualmente lo standard di cura per i pazienti con PLCIS diagnosticato su core needle biopsy è l'escissione chirurgica. Tuttavia, non è chiaro come gestire le pazienti con PLCIS dopo chirurgia conservativa del seno, anche se alcuni suggeriscono che sia trattato come DCIS. Anche la gestione del PLCIS che coinvolge il margine di resezione rimane poco chiara.

A causa della sua rarità, la letteratura è scarsa nell'affrontare questioni importanti riguardanti la definizione e la gestione del PLCIS.

Abbiamo scoperto che l'incidenza di PLCIS relativa a tutti i LN è compresa tra il 2,7% e il 4,36%. Nell'ultimo decennio, ci sono stati alcuni studi che descrivono questa lesione. La maggior parte di questi studi ha indagato le caratteristiche patologiche di questa entità con solo pochi che ne descrivono la presentazione clinica e l'esito.

Pertanto, al fine di avere una migliore comprensione del comportamento clinico di questa malattia relativamente recentemente riconosciuta e poco studiata, abbiamo raccolto un numero relativamente elevato di casi.

La maggior parte dei nostri casi presentava microcalcificazioni, in linea con quelle dei precedenti rapporti

I chirurghi mammari praticanti hanno una varietà di approcci di gestione a questa malattia con almeno il 25% che non esegue la ri-escissione per un margine chirurgico positivo. In letteratura, solo uno studio di Dow-Kelly et al ha indagato il significato dello stato del margine nella recidiva tumorale. C'erano 17 pazienti che avevano un margine positivo,

uno dei quali ha sviluppato una recidiva locale. Nel nostro studio, tutte le pazienti avevano margini negativi, 1 sola ha sviluppato una recidiva.

Non siamo stati in grado di determinare la storia naturale del PLCIS o se la RT migliora il controllo locale della malattia.

La storia naturale della malattia e il beneficio della RT nel PLCIS possono essere testati solo in uno studio clinico prospettico randomizzato simile a come è stato studiato il DCIS. Abbiamo spiegato la possibilità di una tale sperimentazione clinica. I pazienti devono essere randomizzati in due gruppi, uno trattato con escissione chirurgica e RT e uno con la sola escissione chirurgica. Abbiamo calcolato i casi necessari per essere arruolati in uno studio clinico con un rischio di recidiva locale del 15% su un periodo di 5 anni. Il numero totale di pazienti necessari è di almeno 400, 200 per braccio, risultando praticamente infattibile.

Sebbene non ci fossero prove chiare che la RT sia benefica o meno, alcuni autori la raccomandavano per il PLCIS per migliorare il controllo locale della malattia. Tuttavia, questi autori hanno raccomandato una terapia simile al DCIS solo perché il PLCIS si presenta come il DCIS e ha un profilo molecolare ad alto rischio. Non è stato effettuato alcun follow-up clinico sui pazienti PLCIS studiati.

Nel nostro studio, solo una paziente ha ricevuto radioterapia, dopo quadrantomia e biopsia del linfonodo sentinella. Questa paziente non ha sviluppato recidiva locale. Tuttavia, non era statisticamente significativo a causa del numero limitato di dati.

Nello studio Downs-Kelly et al, 10 pazienti su 26 hanno ricevuto RT, tutti liberi da malattia dopo un follow-up mediano e di intervallo di 66 (da 8 a 108) mesi. Un paziente

che aveva un margine positivo e non ha ricevuto RT ha sviluppato una recidiva locale dopo 19 mesi.

In uno studio con risultati alquanto contrastanti, Fadare et al hanno seguito 6 pazienti con PLCIS. Un paziente che ha ricevuto RT ha sviluppato una recidiva locale di PLCIS 7 anni dopo la diagnosi. Non è chiaro, come suggerito dagli autori, se in quel caso la RT avrebbe prevenuto la recidiva locale con carcinoma invasivo. L'altra possibilità è che la RT non prevenga completamente la recidiva locale e DCIS è un buon esempio. Pertanto, non è ancora chiaro se il paziente con PLCIS possa trarre beneficio dalla RT.

Gli studi clinici avevano impiegato tamoxifene in pazienti con LCIS. Dopo 5 anni di terapia, le donne hanno avuto una riduzione del rischio del 56% di sviluppare un successivo carcinoma invasivo. Le prove degli studi clinici NSABP-B24 e NSABP-B17 indicano che il tamoxifene da solo o con RT è benefico per le donne con DCIS ER-positivo. Tuttavia, si raccomanda che il tamoxifene sia un'opzione da prendere in considerazione e non una necessità.

Nel nostro studio nessuna paziente ha ricevuto ormonoterapia. In conclusione, non è chiaro se l'HT sia utile per migliorare il controllo locale del PLCIS.

## **4.5 Conclusioni**

Concludiamo che il PLCIS è un'entità clinicopatologica distinta. Ha caratteristiche simili al carcinoma duttale in situ compreso un comportamento aggressivo con un profilo molecolare ad alto rischio e una presentazione clinica e radiologica. Non è ancora chiaro se il PLCIS richieda l'escissione completa con RT e/o HT per ottenere un controllo locale. Tuttavia, questo studio può offrire un passo avanti per suggerire tale terapia, in particolare

con il rischio relativamente elevato di recidiva locale. Poiché uno studio clinico prospettico non è fattibile, incoraggiamo più rapporti come questo per aumentare il numero di casi studiati in letteratura.

## Bibliografia

### 1. WHO, The GLOBOCAN Cancer observatory

[https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=7&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=1&include\\_nmsc\\_other=1&half\\_pie=0&donut=0](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0)

### 2. Linee Guida AIOM 2020 neoplasie della mammella

[https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020\\_LG\\_AIOM\\_NeoplasieMammella.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_LG_AIOM_NeoplasieMammella.pdf)

### 3. WHO, The GLOBOCAN Cancer observatory

[https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=7&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=1&include\\_nmsc\\_other=1&half\\_pie=0&donut=0](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0)

4. Gorodetska I, Kozeretska I, Dubrovskaya A. BRCA Genes: The Role in Genome Stability, Cancer Stemness and Therapy Resistance. *J Cancer*. 2019 May 14;10(9):2109-2127. doi: 10.7150/jca.30410. PMID: 31205572; PMCID: PMC6548160.

5. ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol.* 2009 Apr;113(4):957-966. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181a106d4. PMID: 19305347.

6. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, Jervis S, van Leeuwen FE, Milne RL, Andrieu N, Goldgar DE, Terry MB, Rookus MA, Easton DF, Antoniou AC; BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium; McGuffog L, Evans DG, Barrowdale D, Frost D, Adlard J, Ong KR, Izatt L, Tischkowitz M, Eeles R, Davidson R, Hodgson S, Ellis S, Nogues C, Lasset C, Stoppa-Lyonnet D, Fricker JP, Faivre L, Berthet P, Hoening MJ, van der Kolk LE, Kets CM, Adank MA, John EM, Chung WK, Andrulis IL, Southey M, Daly MB, Buys SS, Osorio A, Engel C, Kast K, Schmutzler RK, Caldes T, Jakubowska A, Simard J, Friedlander ML, McLachlan SA, Machackova E, Foretova L, Tan YY, Singer CF, Olah E, Gerdes AM, Arver B, Olsson H. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.* 2017 Jun 20;317(23):2402-2416. doi: 10.1001/jama.2017.7112. PMID: 28632866.

7. Baildam AD. Current knowledge of risk reducing mastectomy: Indications, techniques, results, benefits, harms. *Breast.* 2019 Aug;46:48-51. doi: 10.1016/j.breast.2019.03.011. Epub 2019 Mar 29. PMID: 31082761.

8. Schneider K, Zelle K, Nichols KE, et al. Li-Fraumeni Syndrome. 1999 Jan 19 [Updated 2019 Nov 21]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.

Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1311/>

9. Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, Elkhanany A, Friedman S, Goggins M, Hutton ML; CGC; Karlan BY, Khan S, Klein C, Kohlmann W; CGC; Kurian AW, Laronga C, Litton JK, Mak JS; LCGC; Menendez CS, Merajver SD, Norquist BS, Offit K, Pederson HJ, Reiser G; CGC; Senter-Jamieson L; CGC; Shannon KM, Shatsky R, Visvanathan K, Weitzel JN, Wick MJ, Wisinski KB, Yurgelun MB, Darlow SD, Dwyer MA. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021 Jan 6;19(1):77-102. doi: 10.6004/jnccn.2021.0001. PMID: 33406487.

10. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res*. 2012 Jan 15;18(2):400-7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2283. PMID: 22252256; PMCID: PMC3261579.

11. Breast Cancer Association Consortium; Dorling L, Carvalho S, Allen J, González-Neira A, Luccarini C, Wahlström C, Pooley KA, Parsons MT, Fortuno C, Wang Q, Bolla MK, Dennis J, Keeman R, Alonso MR, Álvarez N, Herraes B, Fernandez V, Núñez-Torres R, Osorio A, Valcich J, Li M, Törngren T, Harrington PA, Baynes C, Conroy DM, Decker B, Fachal L, Mavaddat N, Ahearn T, Aittomäki K, Antonenkova NN, Arnold N, Arveux P, Ausems MGEM, Auvinen P, Becher H, Beckmann MW, Behrens S, Bermisheva M, Białkowska K, Blomqvist C, Bogdanova NV, Bogdanova-Markov N, Bojesen SE, Bonanni B, Børresen-Dale AL, Brauch H, Bremer M, Briceno I, Brüning T, Burwinkel B, Cameron DA, Camp NJ, Campbell A, Carracedo A, Castelao JE, Cessna

MH, Chanock SJ, Christiansen H, Collée JM, Cordina-Duverger E, Cornelissen S, Czene K, Dörk T, Ekici AB, Engel C, Eriksson M, Fasching PA, Figueroa J, Flyger H, Försti A, Gabrielson M, Gago-Dominguez M, Georgoulas V, Gil F, Giles GG, Glendon G, Garcia EBG, Alnæs GIG, Guénel P, Hadjisavvas A, Haeberle L, Hahnen E, Hall P, Hamann U, Harkness EF, Hartikainen JM, Hartman M, He W, Heemskerk-Gerritsen BAM, Hillemanns P, Hogervorst FBL, Hollestelle A, Ho WK, Hooning MJ, Howell A, Humphreys K, Idris F, Jakubowska A, Jung A, Kapoor PM, Kerin MJ, Khusnutdinova E, Kim SW, Ko YD, Kosma VM, Kristensen VN, Kyriacou K, Lakeman IMM, Lee JW, Lee MH, Li J, Lindblom A, Lo WY, Loizidou MA, Lophatananon A, Lubiński J, MacInnis RJ, Madsen MJ, Mannermaa A, Manoochehri M, Manoukian S, Margolin S, Martinez ME, Maurer T, Mavroudis D, McLean C, Meindl A, Mensenkamp AR, Michailidou K, Miller N, Mohd Taib NA, Muir K, Mulligan AM, Nevanlinna H, Newman WG, Nordestgaard BG, Ng PS, Oosterwijk JC, Park SK, Park-Simon TW, Perez JIA, Peterlongo P, Porteous DJ, Prajzendanc K, Prokofyeva D, Radice P, Rashid MU, Rhenius V, Rookus MA, Rüdiger T, Saloustros E, Sawyer EJ, Schmutzler RK, Schneeweiss A, Schürmann P, Shah M, Sohn C, Southey MC, Surowy H, Suvanto M, Thanasihtichai S, Tomlinson I, Torres D, Truong T, Tzardi M, Valova Y, van Asperen CJ, Van Dam RM, van den Ouweland AMW, van der Kolk LE, van Veen EM, Wendt C, Williams JA, Yang XR, Yoon SY, Zamora MP, Evans DG, de la Hoya M, Simard J, Antoniou AC, Borg Å, Andrulis IL, Chang-Claude J, García-Closas M, Chenevix-Trench G, Milne RL, Pharoah PDP, Schmidt MK, Spurdle AB, Vreeswijk MPG, Benitez J, Dunning AM, Kvist A, Teo SH, Devilee P, Easton DF. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med.* 2021 Feb 4;384(5):428-439. doi: 10.1056/NEJMoa1913948. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33471991; PMCID: PMC7611105.

12. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Jun;216(6):580.e1-580.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.002. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28188769.

13. Gompel A. Hormones et cancers du sein [Hormone and breast cancer]. *Presse Med*. 2019 Oct;48(10):1085-1091. French. doi: 10.1016/j.lpm.2019.09.021. Epub 2019 Oct 26. PMID: 31662219.

14. Lv X, Yue P, Zhou F. Risk and prognosis of secondary breast cancer after radiation therapy for non-Hodgkin lymphoma: a massive population-based analysis. *Clin Transl Oncol*. 2023 May;25(5):1307-1314. doi: 10.1007/s12094-022-03026-z. Epub 2022 Dec 7. PMID: 36478146.

15. Puckett M, Neri A, Underwood JM, Stewart SL. Nutrition and Physical Activity Strategies for Cancer Prevention in Current National Comprehensive Cancer Control Program Plans. *J Community Health*. 2016 Oct;41(5):1013-20. doi: 10.1007/s10900-016-0184-8. PMID: 26994988; PMCID: PMC5011446.

16. Barton MB, Harris R, Fletcher SW. The rational clinical examination. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How? *JAMA*. 1999 Oct 6;282(13):1270-80. doi: 10.1001/jama.282.13.1270. PMID: 10517431.

17. Letizia Ottaviani, Gian Marco Giuseppetti, et al. Ecografia [aut. Libro] Gian Marco Giuseppetti. *Imaging in Senologia*. 2011

18. Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, Edeiken BS, Le-Petross H, Fornage BD, Bassett RL Jr, Hunt KK. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Sep;191(3):646-52. doi: 10.2214/AJR.07.2460. PMID: 18716089.

19. Yang WT, Chang J, Metreweli C. Patients with breast cancer: differences in color Doppler flow and gray-scale US features of benign and malignant axillary lymph nodes. *Radiology*. 2000 May;215(2):568-73. doi: 10.1148/radiology.215.2.r00ap20568. PMID: 10796941.

20 Frigerio, A., Sardanelli, F., Podo, F. (2017). Radiological Screening of Breast Cancer: Evolution. In: Veronesi, U., Goldhirsch, A., Veronesi, P., Gentilini, O., Leonardi, M. (eds) *Breast Cancer*. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-48848-6\\_17](https://doi.org/10.1007/978-3-319-48848-6_17)

21. Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breastcancer incidence. *N Engl J Med*. 2012;367(21):1998–2005.

22. Puliti D, Zappa M. Breast cancer screening: are we seeing the benefit? *BMC Med.* 2012;10(106):1741–7015.
23. Autier P, Boniol M, Smans M, Sullivan R, Boyle P. Observed and predicted risk of breast cancer death in randomized trials on breast cancer screening. *PLoS One.* 2016;11(4): e0154113
24. Sardanelli F, Helbich TH; European Society of Breast Imaging (EUSOBI). Mammography: EUSOBI recommendations for women's information. *Insights Imaging.* 2012 Feb;3(1):7-10. doi: 10.1007/s13244-011-0127-y. Epub 2011 Oct 28. PMID: 22695994; PMCID: PMC3292646.
25. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, Deng S, Johnsen H, Pesich R, Geisler S, Demeter J, Perou CM, Lønning PE, Brown PO, Børresen-Dale AL, Botstein D. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Jul 8;100(14):8418-23. doi: 10.1073/pnas.0932692100. Epub 2003 Jun 26. PMID: 12829800; PMCID: PMC166244.
26. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, Ruby SG, O'Malley F, Simpson JF, Connolly JL, Hayes DF, Edge SB, Lichter A, Schnitt SJ. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000 Jul;124(7):966-78. doi: 10.5858/2000-124-0966-PFIBC. PMID: 10888772.

27. Hajdu, S.I. (2011), A note from history: Landmarks in history of cancer, part 1. *Cancer*, 117: 1097-1102. <https://doi.org/10.1002/cncr.25553>

28. Bland, K. I., Copeland, E. M., & Klimberg, V. S. (2018). History of the therapy of breast cancer. In *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases* (pp. 1-19.e3). Elsevier Inc.. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35955-9.00001-5>

29. Paget J. On the average duration of life in patients with scirrhus cancer of the breast. *Lancet*. 1856;1:62.

30. Moore C. On the influence of inadequate operations on the theory of cancer. *Med Chir Trans*. 1867;1:244.

31. Volkmann R. *Beitrage Zur Chirurgie*. Leipzig: Breitkopf & Hartel; 1875.

32. Lewis D, Rienhoff WF. A study of the results of operations for cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from 1889–1931. *Ann Surg*. 1932;95:336-400.

33. Meyer W. An improved method of the radical operation for carcinoma of the breast. *Med Rec*. 1894;46:746.

34. PATEY DH, DYSON WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer*. 1948 Mar;2(1):7-13. doi: 10.1038/bjc.1948.2. PMID: 18863724; PMCID: PMC2007539.
35. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, Gallus G, Greco M, Luini A, Marubini E, Muscolino G, Rilke F, Salvadori B, Zecchini A, Zucali R. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med*. 1981 Jul 2;305(1):6-11. doi: 10.1056/NEJM198107023050102. PMID: 7015141.
36. Madden JL. Modified radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1965 Dec;121(6):1221-30. PMID: 5851617.
37. George H. Sakorafas (2001) Breast Cancer Surgery - Historical Evolution, Current Status and Future Perspectives, *Acta Oncologica*, 40:1, 5-18, DOI: 10.1080/028418601750070984
38. Consensus statement: treatment of early-stage breast cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1992;(11):1-5. PMID: 1627416.
39. Cotlar AM, Dubose JJ, Rose DM. History of surgery for breast cancer: radical to the sublime. *Curr Surg*. 2003 May-Jun;60(3):329-37. doi: 10.1016/S0149-7944(02)00777-8. PMID: 14972270.

40. Noguchi M, Kinne DW, Miyazaki I. Breast-conserving treatment: controversies and consensus. *J Surg Oncol.* 1996 Jul;62(3):228-34. doi: 10.1002/(SICI)1096-9098(199607)62:3<228::AID-JSO16>3.0.CO;2-2. PMID: 8667634.
41. Johansen H, Kaae S, Jensen MB, Mouridsen HT. Extended radical mastectomy versus simple mastectomy followed by radiotherapy in primary breast cancer. A fifty-year follow-up to the Copenhagen Breast Cancer randomised study. *Acta Oncol.* 2008;47(4):633-8. doi: 10.1080/02841860801989753. PMID: 18465331.
42. Veronesi U, Zucali R, Luini A. Local control and survival in early breast cancer: the Milan trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986 May;12(5):717-20. doi: 10.1016/0360-3016(86)90027-1. PMID: 3519549.
43. 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.* 1999 Feb 17;91(4):368-73. doi: 10.1093/jnci/91.4.368. PMID: 10050871.
44. Corso G, Veronesi P, Sacchini V, Galimberti V, Luini A. The Veronesi quadrantectomy: an historical overview. *Ecancermedicalsecience.* 2017 Jun 8;11:743. doi: 10.3332/ecancer.2017.743. PMID: 28690674; PMCID: PMC5481191.

45. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M, Rilke F, Sacchini V, Saccozzi R, Savio T, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med.* 1993 Jun 3;328(22):1587-91. doi: 10.1056/NEJM199306033282202. PMID: 8387637.

46. Carlo Mariotti, Pietro Coletta, et al. *Conservative Surgery and Oncoplastic Surgery.* [aut. Libro] Carlo Mariotti. *Oncologic Breast Surgery.* S.l. : Springer, 2014.

47. Mariotti Carlo, Pietro Coletta, et al. *Conservative Mastectomy.* [aut. Libro] Carlo Mariotti. *Oncologic Breast Surgery.* 2014

48. Galimberti V, Vicini E, Corso G, Morigi C, Fontana S, Sacchini V, Veronesi P. Nipple-sparing and skin-sparing mastectomy: Review of aims, oncological safety and contraindications. *Breast.* 2017 Aug;34 Suppl 1(Suppl 1):S82-S84. doi: 10.1016/j.breast.2017.06.034. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28673535; PMCID: PMC5837802.

49. Kim H.J., Park E.H., Lim W.S., Seo J.Y., Koh B.S., Lee T.J., Eom J.S., Lee S.W., Son B.H., Lee J.W., et al. Nipple areola skin-sparing mastectomy with immediate transverse rectus abdominis musculocutaneous flap reconstruction is an oncologically safe procedure: A single center study. *Ann. Surg.* 2010;251:493–498. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181c5dc4e.

50. Galimberti V, Vicini E, Corso G, Morigi C, Fontana S, Sacchini V, Veronesi P. Nipple-sparing and skin-sparing mastectomy: Review of aims, oncological safety and contraindications. *Breast.*

2017 Aug;34 Suppl 1(Suppl 1):S82-S84. doi: 10.1016/j.breast.2017.06.034. Epub 2017 Jun 30.  
PMID: 28673535; PMCID: PMC5837802.

51. Carlson GW, Styblo TM, Lyles RH, Jones G, Murray DR, Staley CA, Wood WC. The use of skin sparing mastectomy in the treatment of breast cancer: The Emory experience. *Surg Oncol.* 2003 Dec;12(4):265-9. doi: 10.1016/j.suronc.2003.09.002. PMID: 14998566.

52. Carlson GW, Bostwick J 3rd, Styblo TM, Moore B, Bried JT, Murray DR, Wood WC. Skin-sparing mastectomy. Oncologic and reconstructive considerations. *Ann Surg.* 1997 May;225(5):570-5; discussion 575-8. doi: 10.1097/00000658-199705000-00013. PMID: 9193184; PMCID: PMC1190797.

53. Orzalesi, L., Casella, D., Santi, C., Cecconi, L., Murgo, R., Rinaldi, S.,...Bernini, M. (2016). Nipple sparing mastectomy: Surgical and oncological outcomes from a national multicentric registry with 913 patients (1006 cases) over a six year period. *Breast*, 25, 75–81. 10.1016/j.breast.2015.10.010

54. Laronga, C., & Smith, P. (2014). Nipple-sparing mastectomy. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 23(3), 549–566. 10.1016/j.soc.2014.03.013 ).

55. Sherman LE, Payton AA, Hernandez LM, Greenfield PM, Dapretto M. The Power of the Like in Adolescence: Effects of Peer Influence on Neural and Behavioral Responses to Social Media.

Psychol Sci. 2016 Jul;27(7):1027-35. doi: 10.1177/0956797616645673. Epub 2016 May 31. PMID: 27247125; PMCID: PMC5387999.

56. Dent, B. L., Small, K., Swistel, A., & Talmor, M. (2014). Nipple-areolar complex ischemia after nipple-sparing mastectomy with immediate implant-based reconstruction: Risk factors and the success of conservative treatment. *Aesthetic Surgery Journal*, 34(4), 560–570. 10.1177/1090820x14528352

57. Wei, C. H., Scott, A. M., Price, A. N., Miller, H. C., Klassen, A. F., Jhanwar, S. M.,...Pusic, A. L. (2016). Psychosocial and sexual well-being following nipple-sparing mastectomy and reconstruction. *Breast Journal*, 22(1), 10–17. 10.1111/tbj.12542

58. Maxwell GP, Storm-Dickerson T, Whitworth P, Rubano C, Gabriel A. Advances in nipple-sparing mastectomy: oncological safety and incision selection. *Aesthet Surg J*. 2011 Mar;31(3):310-9. doi: 10.1177/1090820X11398111. PMID: 21385742.

59. Hieken TJ, Boolbol SK, Dietz JR. Nipple-Sparing Mastectomy: Indications, Contraindications, Risks, Benefits, and Techniques. *Ann Surg Oncol*. 2016 Oct;23(10):3138-44. doi: 10.1245/s10434-016-5370-5. Epub 2016 Jul 12. PMID: 27406096.

60. Hieken TJ, Boolbol SK, Dietz JR. Nipple-Sparing Mastectomy: Indications, Contraindications, Risks, Benefits, and Techniques. *Ann Surg Oncol*. 2016 Oct;23(10):3138-44. doi: 10.1245/s10434-016-5370-5. Epub 2016 Jul 12. PMID: 27406096.

61. Parks L. Nipple-Sparing Mastectomy in Breast Cancer: Impact on Surgical Resection, Oncologic Safety, and Psychological Well-Being. *J Adv Pract Oncol*. 2021 Jul;12(5):499-506. doi: 10.6004/jadpro.2021.12.5.5. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34430060; PMCID: PMC8299789.
62. Smith BL, Coopey SB. Nipple-Sparing Mastectomy. *Adv Surg*. 2018 Sep;52(1):113-126. doi: 10.1016/j.yasu.2018.03.008. Epub 2018 Jun 20. PMID: 30098607.
63. Swain SM, Sorace RA, Bagley CS, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer. *Cancer Res* 1987; 47(14): 3889-94.
64. Ginter PS, D'Alfonso TM. Current Concepts in Diagnosis, Molecular Features, and Management of Lobular Carcinoma In Situ of the Breast With a Discussion of Morphologic Variants. *Arch Pathol Lab Med*. 2017 Dec;141(12):1668-1678. doi: 10.5858/arpa.2016-0421-RA. Epub 2017 Jun 2. PMID: 28574280.
65. Chivukula M, Haynik DM, Brufsky A, Carter G, Dabbs DJ. Pleomorphic lobular carcinoma in situ (PLCIS) on breast core needle biopsies: clinical significance and immunoprofile. *Am J Surg Pathol*. 2008 Nov;32(11):1721-6. doi: 10.1097/PAS.0b013e31817dc3a6. PMID: 18769331.
66. Masannat YA, Bains SK, Pinder SE, Purushotham AD. Challenges in the management of pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast. *Breast*. 2013 Apr;22(2):194-196. doi: 10.1016/j.breast.2013.01.003. Epub 2013 Jan 26. PMID: 23357705.
67. David G. Hicks, Susan C. Lester, *Atypical Lobular Hyperplasia*, Editor(s): David G. Hicks, Susan C. Lester, In *Diagnostic Pathology, Diagnostic Pathology: Breast (Second Edition)*, Elsevier, 2016,

Pages 176-181, ISBN 9780323377126, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-37712-6.50034-X>.

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978032337712650034X>)

68. De Brot M, Koslow Mautner S, Muhsen S, Andrade VP, Mamtani A, Murray M, Giri D, Sakr RA, Brogi E, King TA. Pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast: a single institution experience with clinical follow-up and centralized pathology review. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Sep;165(2):411-420. doi: 10.1007/s10549-017-4334-1. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28612228; PMCID: PMC5634524.

69. Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. *Surg Pathol Clin.* 2018 Mar;11(1):123-145. doi: 10.1016/j.path.2017.09.009. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29413653; PMCID: PMC5841603.

70. Vargas AC, Lakhani SR, Simpson PT. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: molecular pathology and clinical impact. *Future Oncol.* 2009 Mar;5(2):233-43. doi: 10.2217/14796694.5.2.233. PMID: 19284381.

71. Jane Brock, Lobular carcinoma in situ – A pragmatic approach to the controversies,

*Human Pathology Reports*, Volume 27, 2022, 300589, ISSN 2772-736X,

<https://doi.org/10.1016/j.hpr.2022.300589>.

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772736X22000019>)

72. Desai AA, Jimenez RE, Hoskin TL, Day CN, Boughhey JC, Hieken TJ. Treatment Outcomes for Pleomorphic Lobular Carcinoma In Situ of the Breast. *Ann Surg Oncol.* 2018 Oct;25(10):3064-3068. doi: 10.1245/s10434-018-6591-6. Epub 2018 Jun 26. PMID: 29947004.

