



Salute del seno: che cos'è cambiato in Italia e in Europa

Dott. G. SCAPEROTTA

*Resp. S.S. Radiologia Senologica
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori Milano*

Milano 11 Aprile 2018



**FONDAZIONE IRCCS
ISTITUTO NAZIONALE
DEI TUMORI**



**CENTROMEDICO*
VISCONTI DI MODRONE**

Salute del seno: che cos'è cambiato in Italia e in Europa

- *Epidemiologia*
- *Fattori di rischio*
- *Carcinoma mammario*
- *Diagnosi*
- *Terapia (CH, RT, CT)*



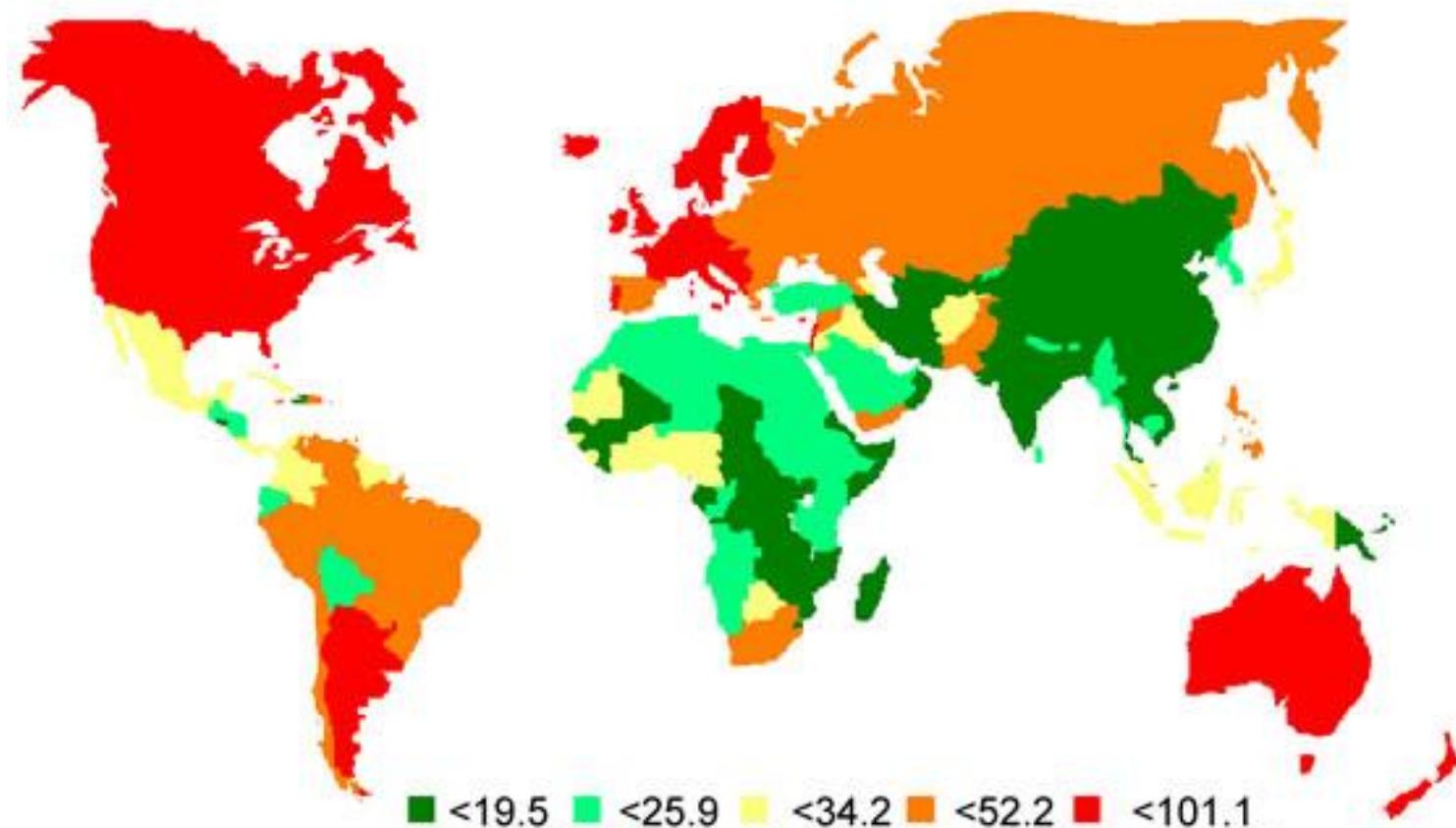
Epidemiologia

- 1 donna su 8 nell'arco della vita
- Il tumore più frequente nelle donne
- La prima causa di morte per tumore nelle donne
(17% di tutte le morti oncologiche, 12 mila vittime l'anno)



Epidemiologia

Breast Cancer Age-Standardized Incidence Rate Per 100,000



Source: GLOBOCAN 02, IARC and Inas Elattar, Professor of Biostatistics and Epidemiology
National Cancer Institute Cairo University

Epidemiologia

Ogni anno:

- Oltre 200.000 nuovi casi in Europa
- Oltre 40.000 nuovi casi in Italia

(incidenza crescente da sud a nord: dal registro dei tumori, 52 donne ogni 100.000 a Latina vs 99 donne ogni 100.000 a Varese)



Epidemiologia

- Incidenza aumentata del 13,8 % negli ultimi 6 anni
 - Nelle under 45 l'incidenza è aumentata del 28,6% (popolazione attualmente esclusa dallo screening in Lombardia)



Epidemiologia

In media, in assenza di condizioni particolari (mutazioni genetiche), il rischio di ammalarsi è del 10-12%.

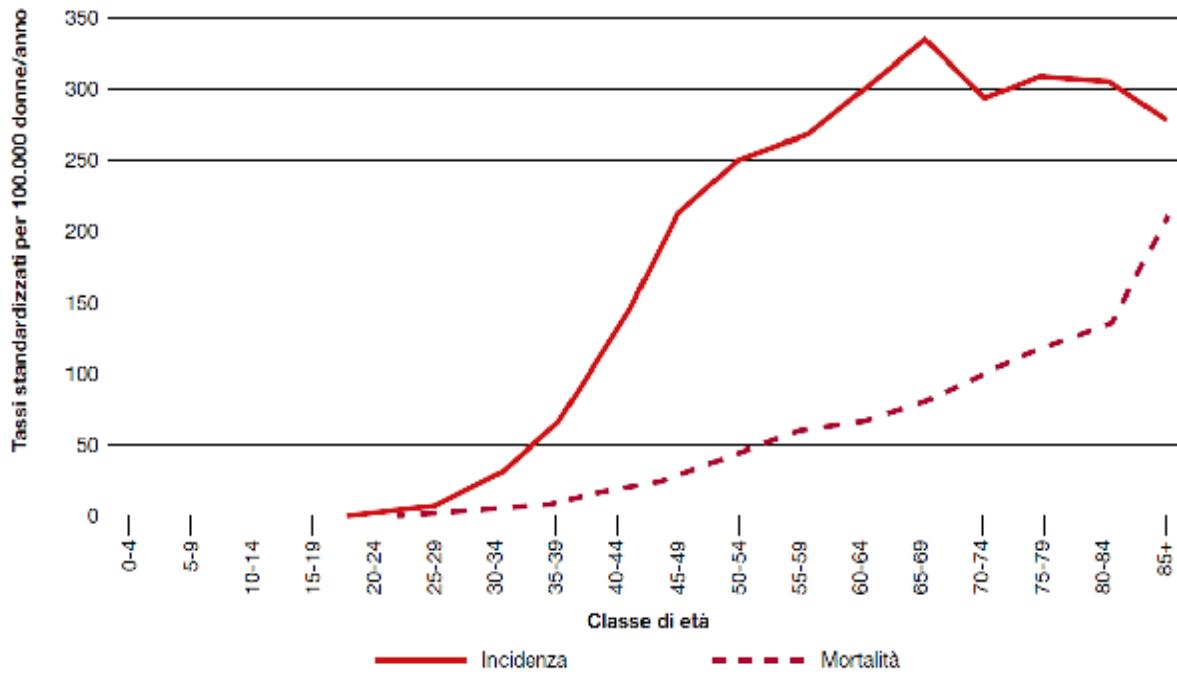
Questa percentuale, però, varia molto con l'età:

- 2,3% fino all'età di 49 anni (1 donna su 45)
 - 5,2% tra i 50 e i 69 anni (1 donna su 19)
 - 4,4% tra i 70 e gli 84 anni (1 donna su 23)



Epidemiologia

La curva di incidenza cresce sino agli anni della menopausa (intorno a 50-55 anni), rallenta lievemente dopo la menopausa, per poi riprendere a salire dopo i 60 anni.



Epidemiologia

Prevalenza:

Le donne viventi in Italia nel 2015 che in passato hanno avuto una diagnosi di tumore al seno sono oltre 690 mila.

Mortalità:

La mortalità è in continuo calo: ogni anno diminuisce dell'1,4%

Sopravvivenza media:

87% circa a 5 anni dalla diagnosi



Fattori di Rischio

Non modificabili:

- *Età*
- *Familiarità/genetica*
- *Fattori ormonali (menarca precoce, menopausa tardiva)*

Modificabili:

- *Stili di vita (Fumo, Alcol, Dieta, Attività fisica, BMI)*
- *Fattori ormonali (terapie ormonali)*
- *Fattori ambientali (inquinamento e radiazioni)*



Fattori di Rischio

FATTORI DI RISCHIO PER IL CANCRO AL SENO

FATTORI DI RISCHIO	STIMA DEL RISCHIO RELATIVO
Advanced age	>4
•Storia familiare di cancro ovarico in donne < 50 anni	>5
•Un parente di primo grado	>2
•Due o più parenti (madre, sorella)	>2
•Storia personale	3-4
•Mutazione <i>BRCA1/BRCA2</i> +	>4
•Biopsia con iperplasia atipica	4-5
•Biopsia con LCIS or DCIS	8-10
•Menarca precoce (<12 y)	2
•Menopausa tardiva	1.5-2
•Gravidanza tardiva del primo figlio (>30 anni)/nulliparità	2
Uso di HTR con combinati estrogeni/progesterone	1.5-2
Uso corrente o recente di contraccettivi orali	1.25
•Aumento di peso da adulti	1.5-2
•Stile di vita sedentario	1.3-1.5
•Consumo di alcol	1.5

BRCA = Breast Cancer Type susceptibility protein. DCIS = ductal carcinoma in situ; HRT = hormone replacement therapy; LCIS = lobular carcinoma in situ.

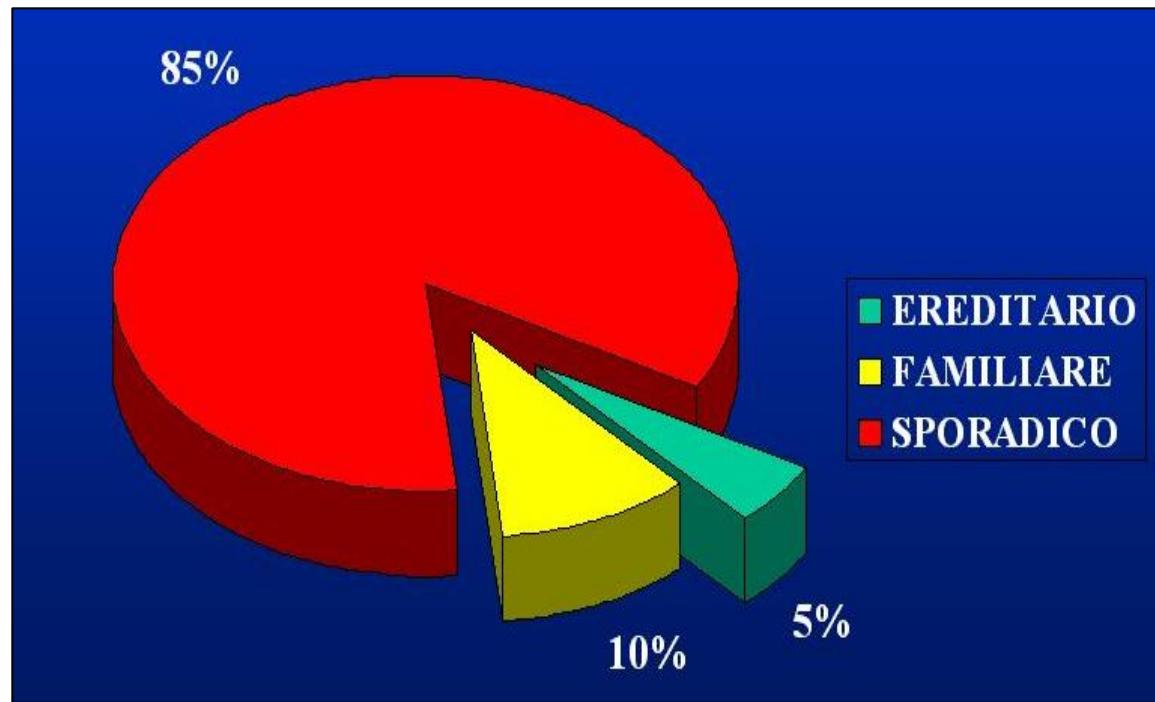
Fonte: T Stopeck, Breast Cancer Risk Factors Chief Editor: Jules E Harris Updated, Sep 26, 2012



Carcinoma mammario

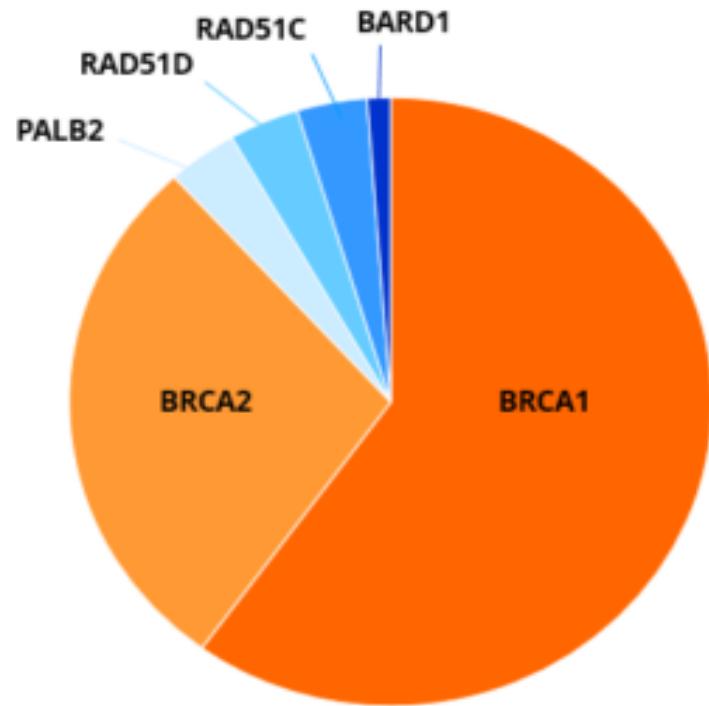
85% sporadico

15% familiare (5-7% genetico/ereditario: mutazioni germinali)



Carcinoma mammario

Mutazioni genetiche



Carcinoma mammario

In situ:

- Carcinoma duttale in situ
(DCIS)

Infiltranti:

- Carcinoma duttale 80%
- Carcinoma lobulare 15%
- (Carcinoma tubulare, papillare, mucinoso, cribriforme) 5%



Carcinoma mammario

Sottotipi molecolari

Subtype1	Characteristics1	Prognosis2,3,4
Luminal A	ER+ and/or PR+ HER2- Low Ki67	Better prognosis High survival Lower recurrence
Luminal B	ER+ and/or PR+ HER2+ or HER2- with high Ki67	Poorer prognosis than Luminal A High survival
HER2	ER- and PR- HER2+	Poor prognosis Early and frequent recurrence
Basal-like*	Triple negative ER- and PR- HER2-	Poor prognosis Aggressive



Carcinoma mammario

Prevenzione primaria:

Stile di vita sano (attività fisica moderata e / o intensa, basso consumo di grassi, prodotti alimentari trasformati, cereali raffinati, zuccheri complessi, nonché la prevenzione del fumo di tabacco e il consumo di alcol.

Prevenzione secondaria:

Diagnosi precoce!



Diagnosi

Mammografia (screening VS clinica)

Digital Breast Tomosintesis (DBT)

Ecografia

Interventistica

Risonanza Magnetica



Diagnosi

Mammografia

- Esame di prima scelta assoluta.
- Sensibilità 70%, specificità 90%
- Facile, rapida, efficace.
- Buona accuratezza nella valutazione della possibile componente in situ (gold standard per le microcalcificazioni).
- Risente della densità mammaria.
- Non differenzia tessuto fibro-sclerotico post ChT da tessuto attivo.
- Non adeguata panoramicità e stadiazione locale (plurifocalità e pluricentricità).
- Non valuta l'attività di malattia in presenza di microcalcificazioni (DCIS!).
- Prossimo futuro: mammografia con mezzo di contrasto

Balu-Maestro C et Al: *Breast cancer Research and Treatment* 2002

Warren RML et Al: *British Journal of Cancer* Jan 2004

Schott AF et Al: *Breast Cancer Research and Treatment* May 2005



Diagnosi

Mammografia

Screening:

- Ogni 2 anni
- Donne tra 50 e 69 anni

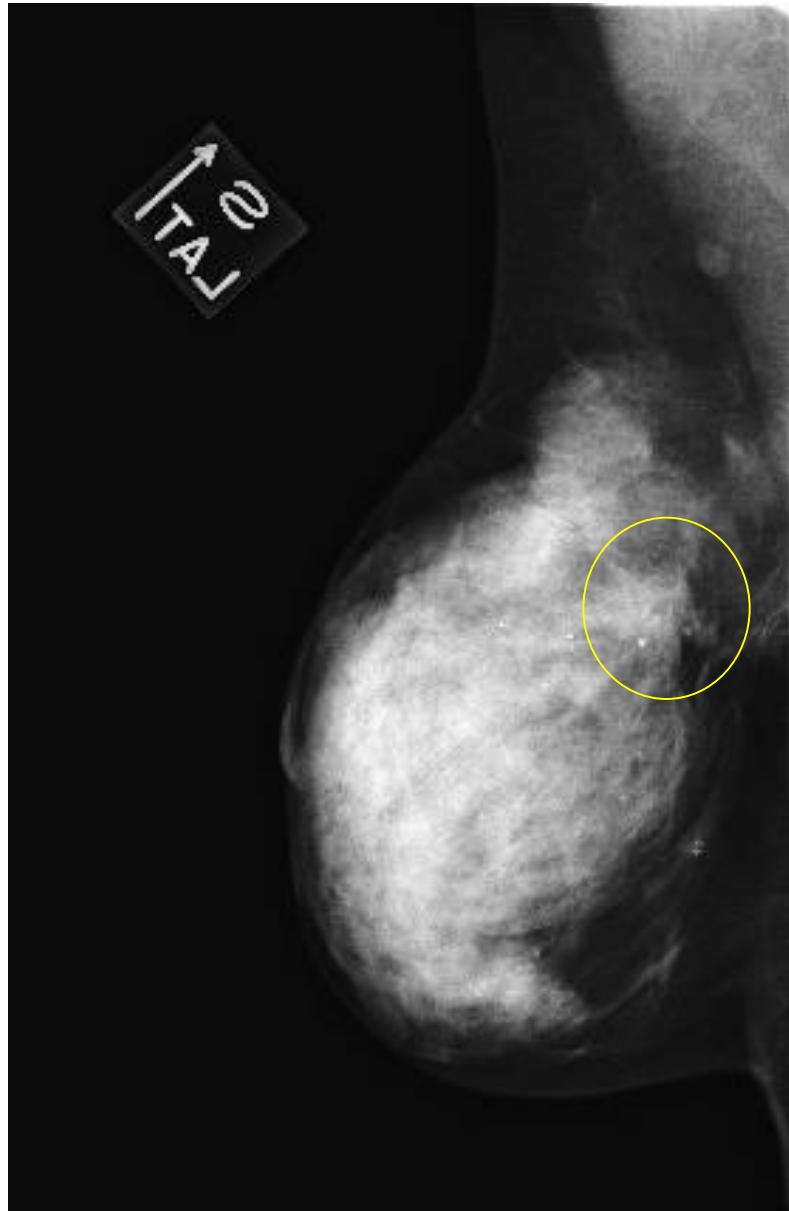
Mx clinica:

- Cadenza personalizzata sulla singola paziente
- Visita del radiologo
- Eventuale completamento ecografico contestuale

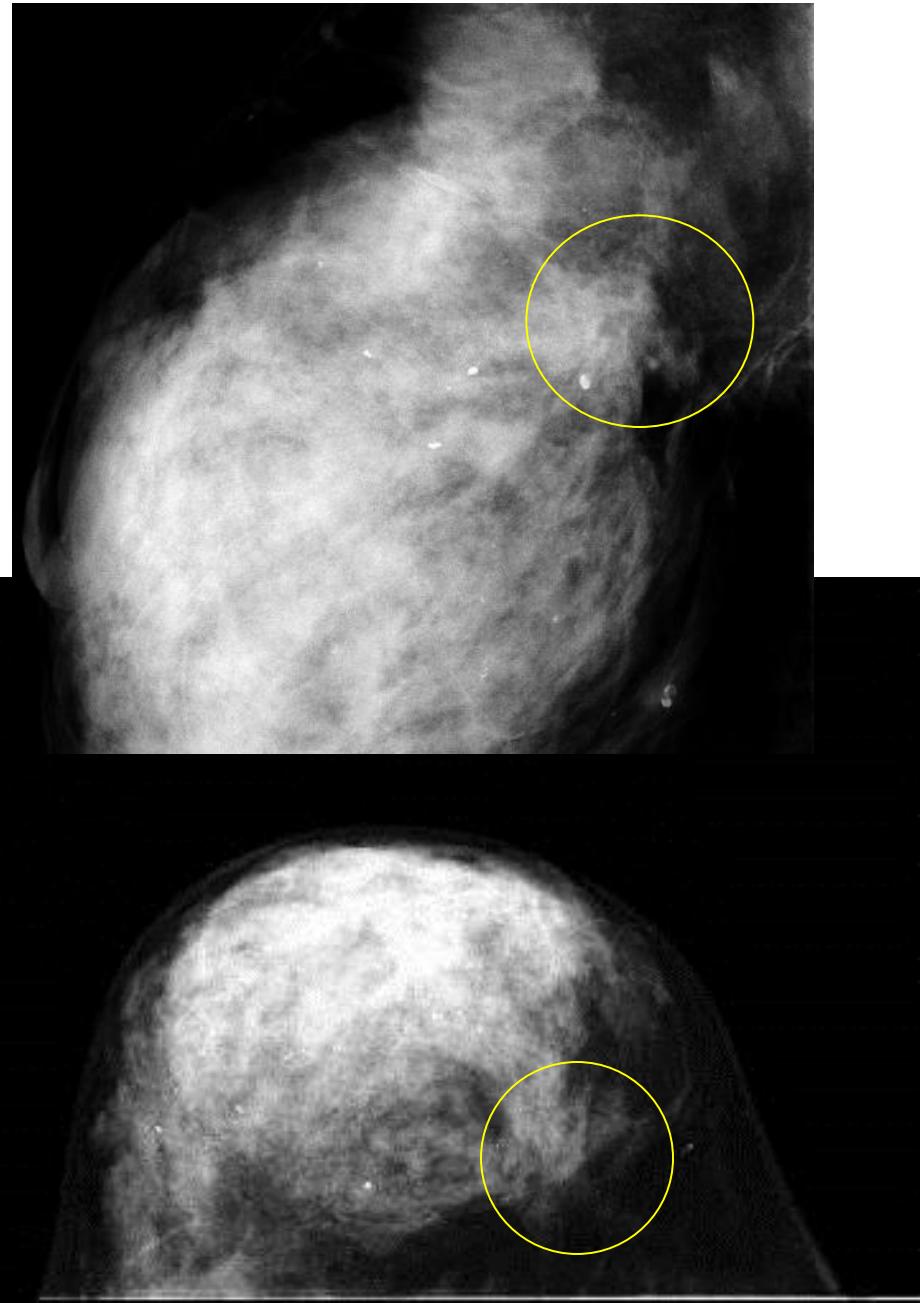


Estesa componente in situ

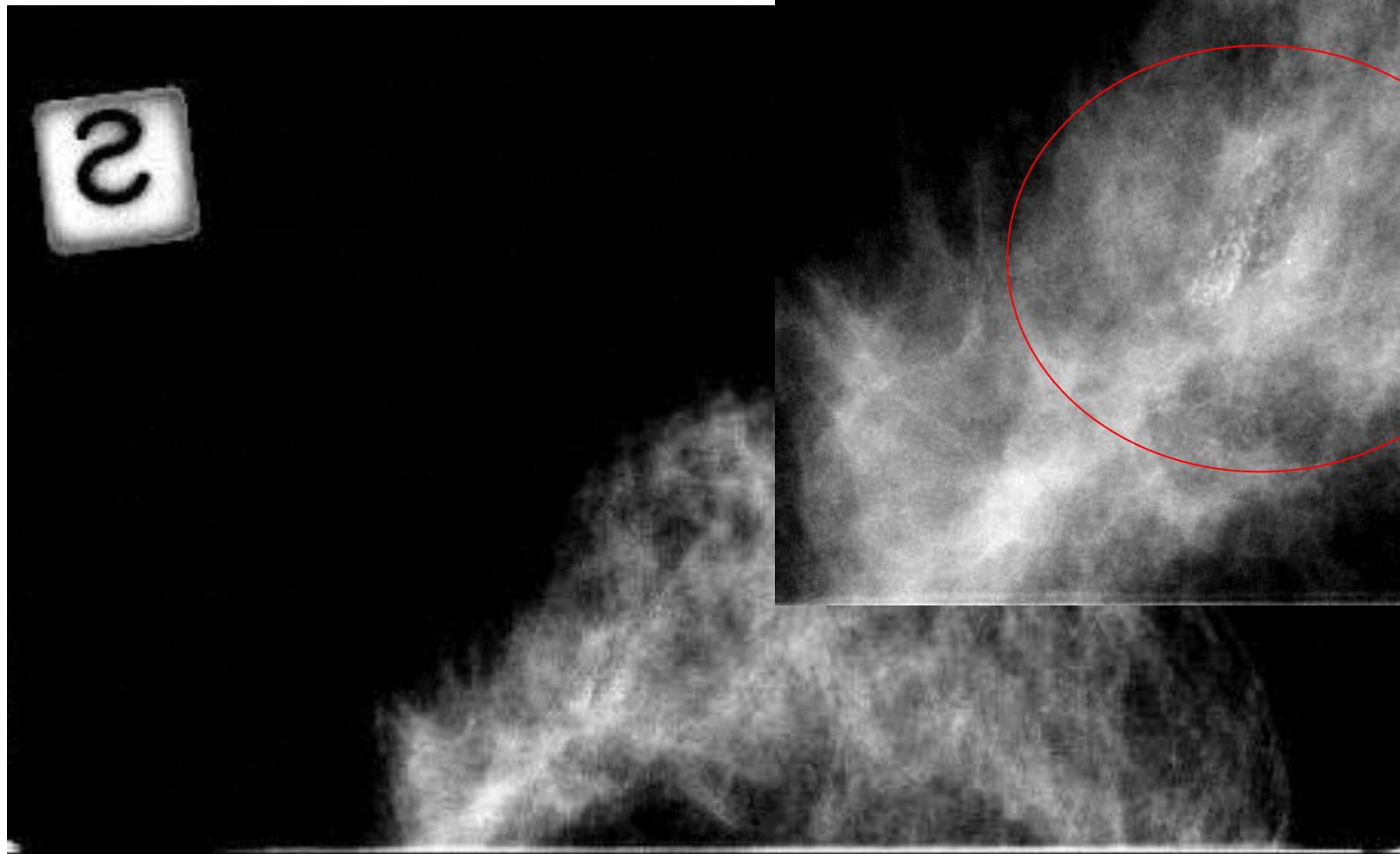




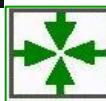
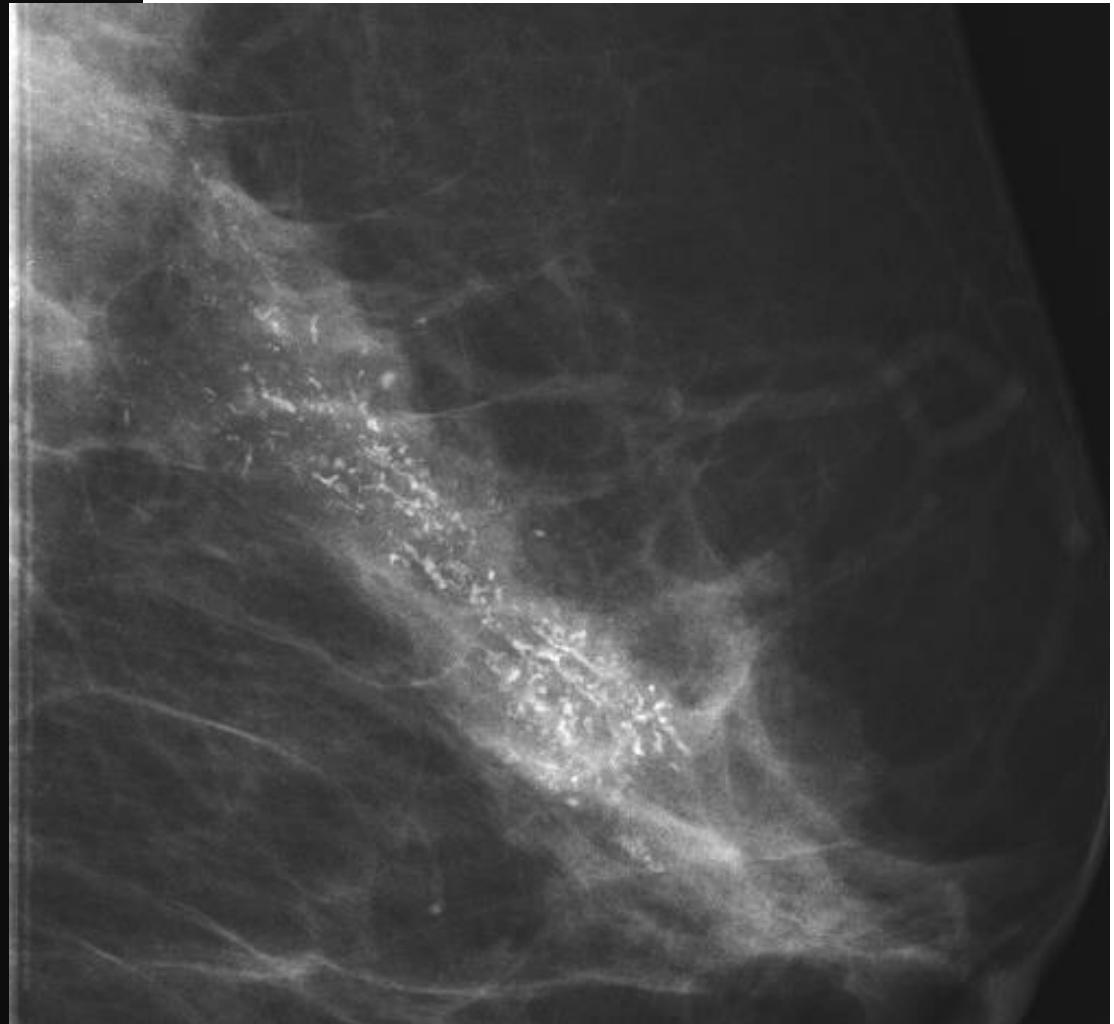
Cancer



Microcalcificazioni maligne



Microcalcifications
Esteso DCIS (QUAD? Nipple Sparing?)



Diagnosi

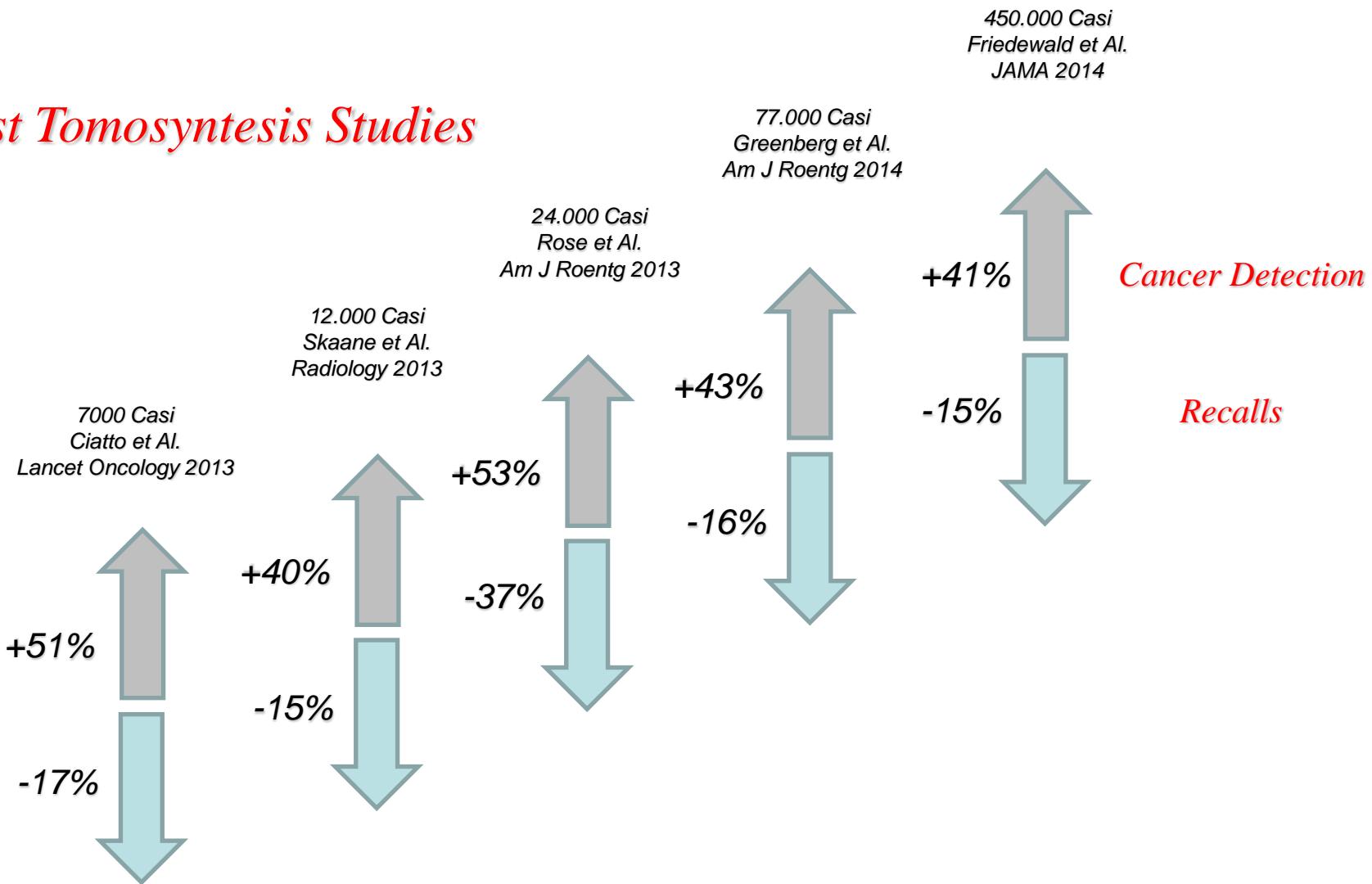
Digital Breast Tomosintesi

- *Metodologia radiologica di elevatissima sensibilità (90%) in seni medio densi.*
- *Sono stati effettuati in Italia e nel mondo studi multicentri volti a dimostrarne la reale accuratezza diagnostica.*
- *E' attualmente in atto un dibattito su come gestire la metodica (screening vs clinica)*



Diagnosi

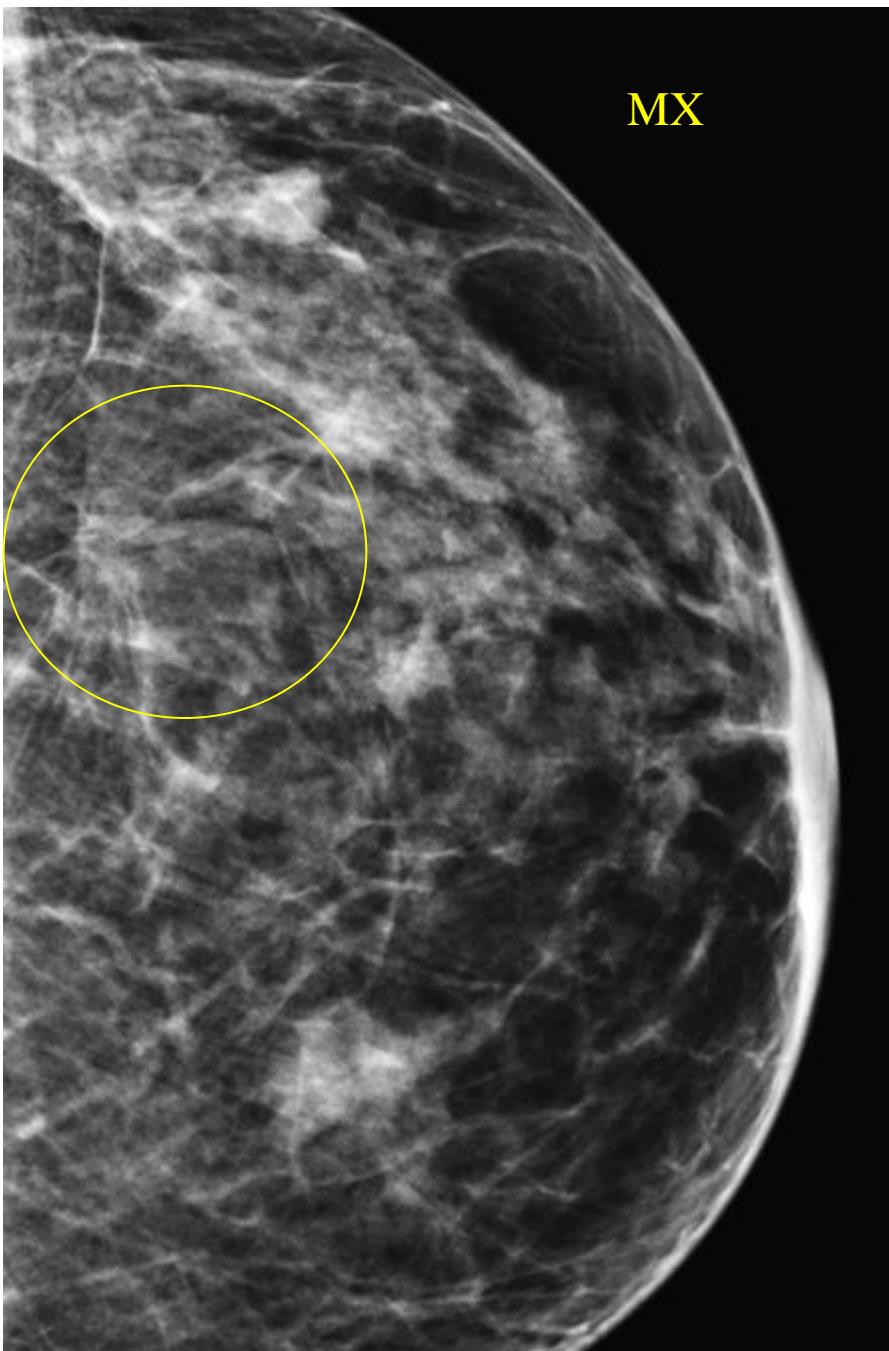
Breast Tomosynthesis Studies



MX

TOMO





MX

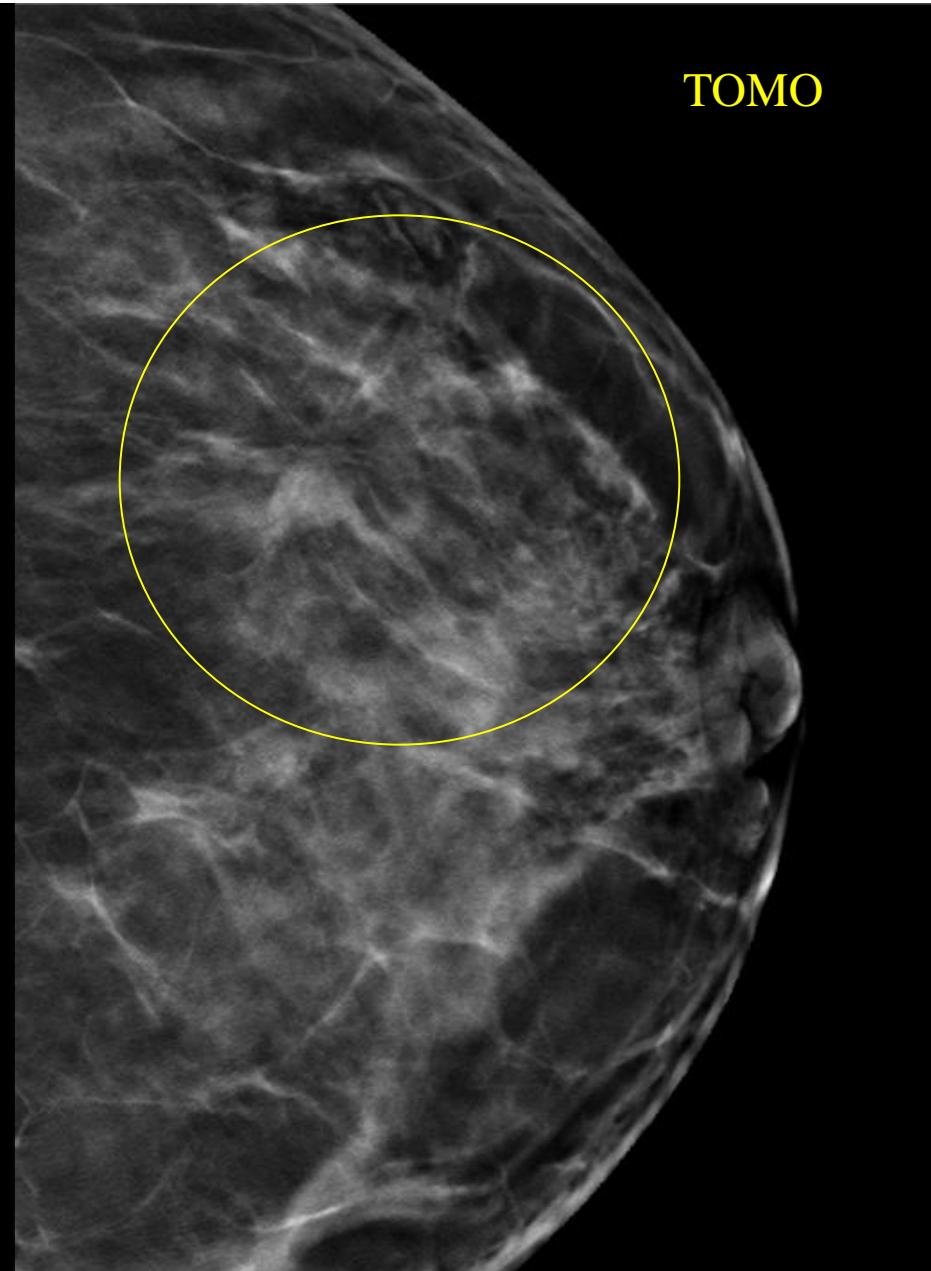
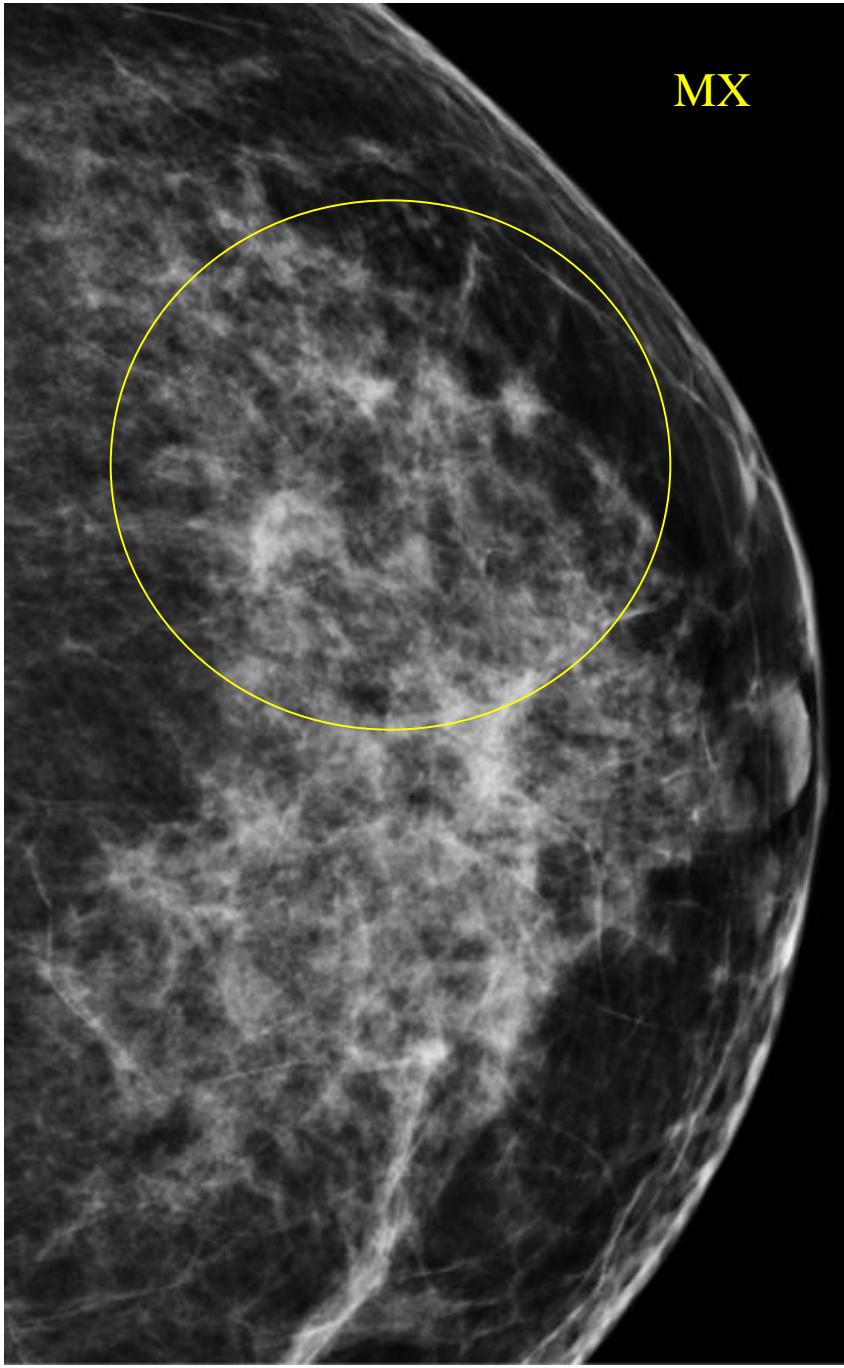


TOMO



MX

TOMO



Diagnosi

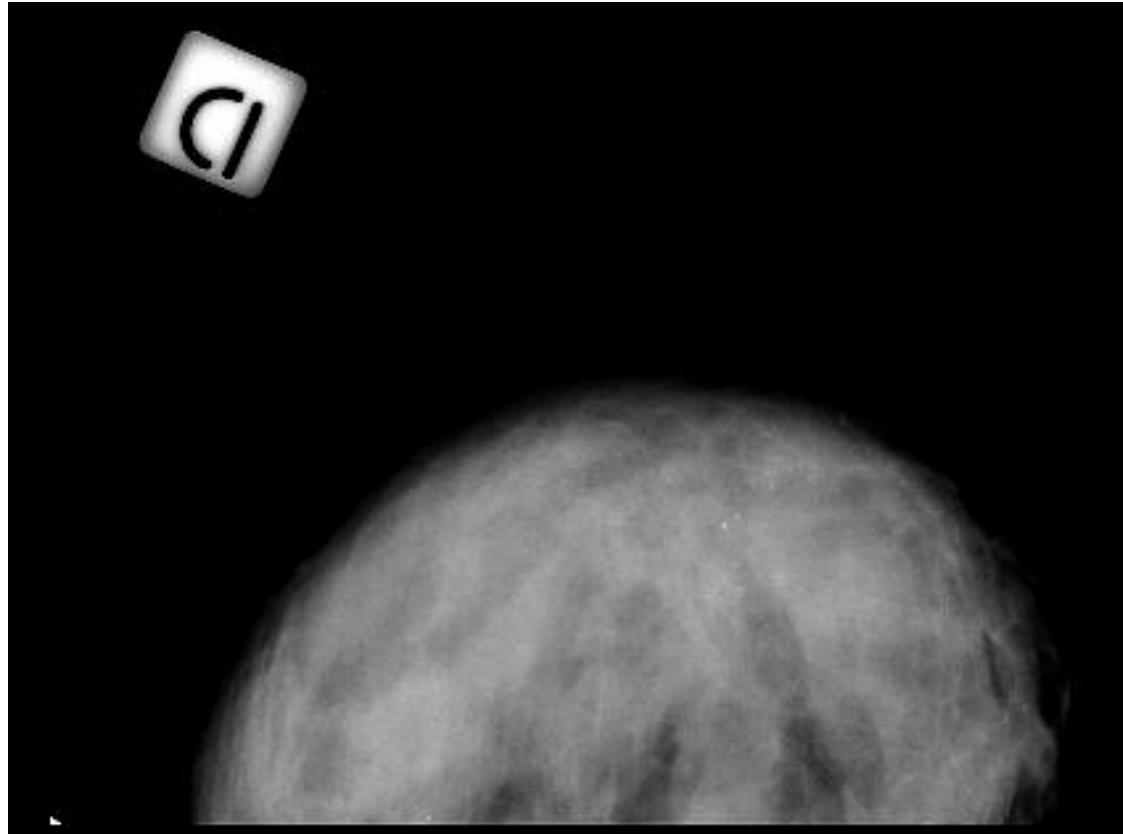
Ecografia

- Esame di prima scelta nella valutazione locale di malattia.
- Sensibilità 90%, specificità 70%.
- Non risente del pattern strutturale mammario ma fortemente operatore dipendente.
- Buona sensibilità e specificità per lo studio delle stazioni linfonodali (N)
- *Esame operatore-dipendente!!*
- Bassa sensibilità nella valutazione della componente *in situ* (sottostima!).
- Bassa sensibilità nella valutazione dell' estensione di malattia in presenza di LCI
- Difficile quantificazione dimensionale del residuo post-Chemioterapia in localmente avanzati (esame non standard!).
- Bassa sensibilità nel residuo attivo di malattia dopo chemioterapia.

Schott AF et Al: Breast Cancer Research and Treatment May 2005

Breast Imaging Unit, INT Milano





*Nodulo NPL con
microcalcificazioni diffuse*



I.R.C. I.I.N.Z.Tumori Milano

L12-5 50 Ppk/MAMMO 14/24/10

Imm.113 6.2 cm

Map6
130 dB/C 5
Persistenza Media
Tasso freq Alto
Opz. 2D:Ris



SN QSE

0.46cm

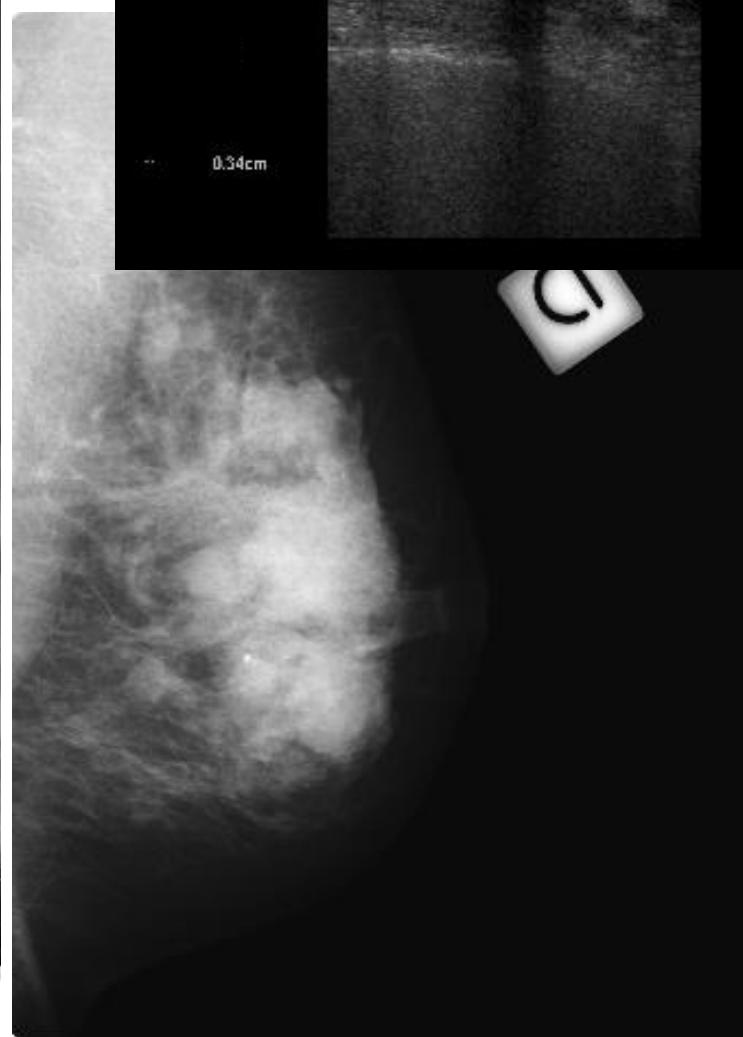
I.R.C. I.I.N.Z.Tumori Milano

CAGGIOLO, G. 2009
I.I.N.Z.Tumori Milano

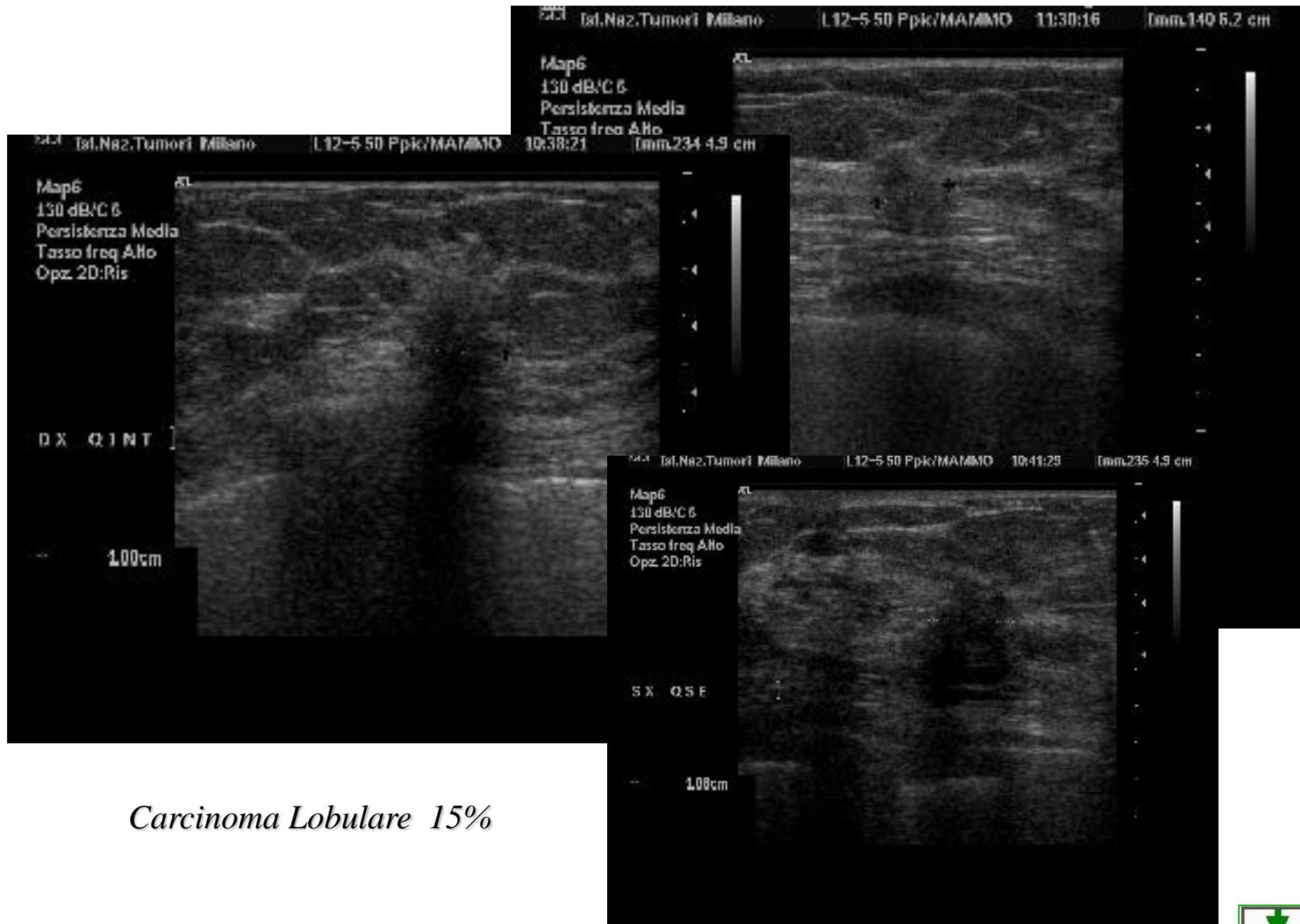
2/24/09 L12-5 50 Ppk/MAMMO 1753:09

Imm.196 6.2 cm

Map6
130 dB/C 5
Persistenza Media
Tasso freq Alto
Opz. 2D:Ris



Mammelle opache e fibronodulari



Diagnosi



Sistema ABUS

Automatizzazione dell'esame ecografico

Numerous independent studies have demonstrated that the addition of a single screening or whole-breast US examination in women with dense breast tissue at mammography will yield an additional 2,3-4,6 MX occult cancer per 1000 women.

*The US screening remains controversial!!
Cost, time, organizations, false positive!!*

M.R Lander, L. Tabár: *Seminars in Roentgenology 2001.*

Breast Imaging Unit, INT Milano



Diagnosi

Procedure Interventistiche

FNA

Core Biopsy (14-18G)

VABB (Vacuum Assisted Breast Biopsy)

BLES (Breast Lesion Excision System)

Hwang, *Modern Pathology* 2008

Cohen in Mahoney, *AJR* 2006

Forgeard et al, *Am J Surg* 2008

Yu, *Breast Cancer Res Treat* 2010

Killebrew, *The Breast Journal* 2006

Sie et Al, *Cancer* 2006

Breast Imaging Unit, INT Milano



Diagnosi

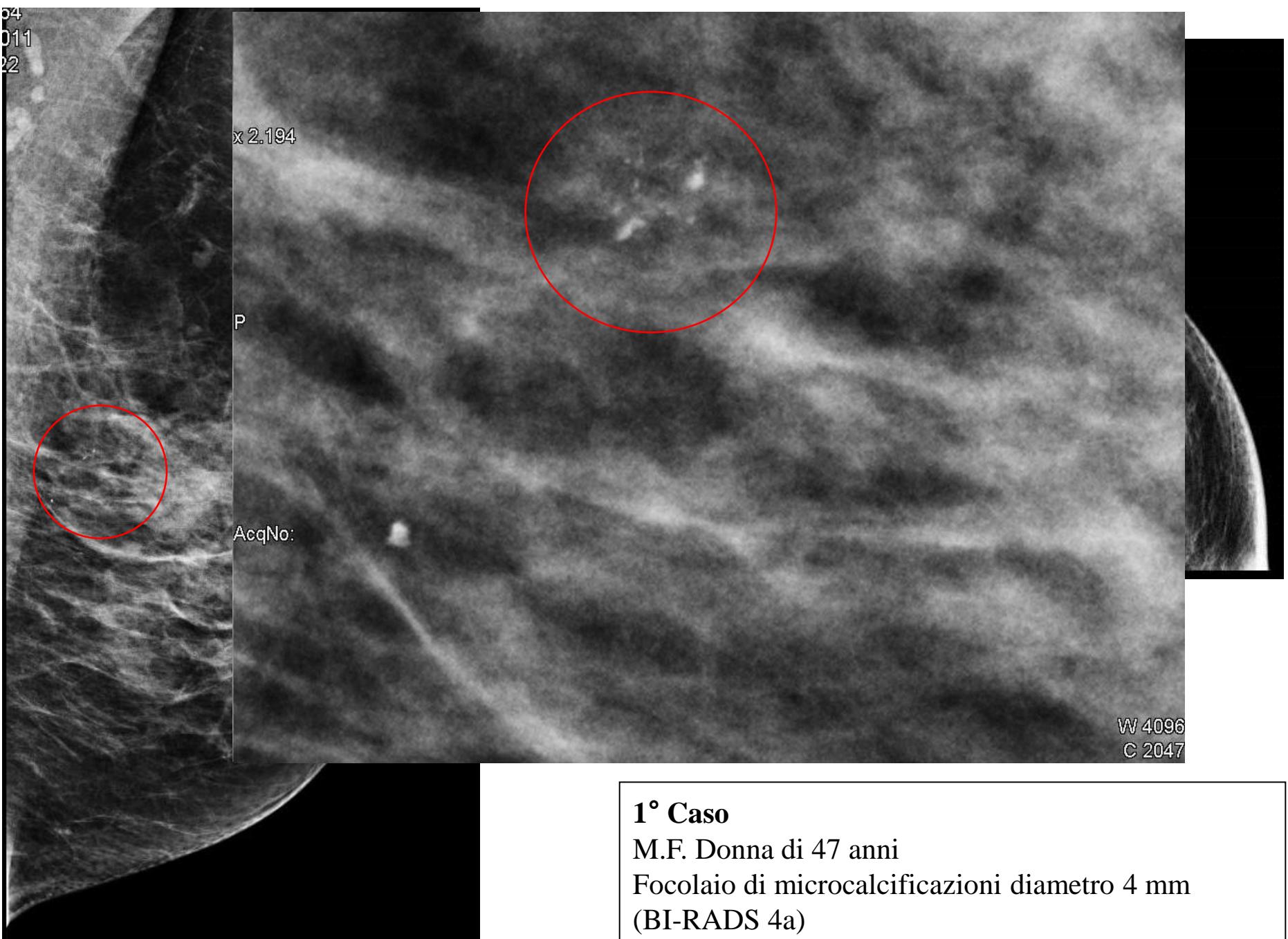
Procedure Interventistiche

Da circa venti anni è procedura consolidata l'accertamento di malignità per via percutanea.

- **L'accertamento chirurgico (open-Surgery) è obsoleto e non più proponibile.**
- **La FNA** è oggi ancora un punto di riferimento in molte scuole di pensiero: tuttavia va ricordata la sua possibilità di inadeguatezza, insufficienza, sovrastima e sottostima.
- **La Core Biopsy**, a fronte di una lieve maggiore difficoltà procedurale e di costi superiori, viene oggi preferita a livello internazionale; tuttavia in presenza di microcalcificazioni mammografiche, la sua sottostima può raggiungere anche il 40-50%.
- **I sistemi VABB** sono oggi considerati il gold standard per l' accertamento delle microcalcificazioni. I tassi di sottostima mondiali sono complessivamente nell'ordine del 20-30%
- **Il sistema BLES** (biopsia escisionale) può raggiungere tassi di sottostima nell' ordine del 5% o meno. Vi sono attualmente molti studi di settore in corso per validarne l' affidabilità e accuratezza.



54
011
22

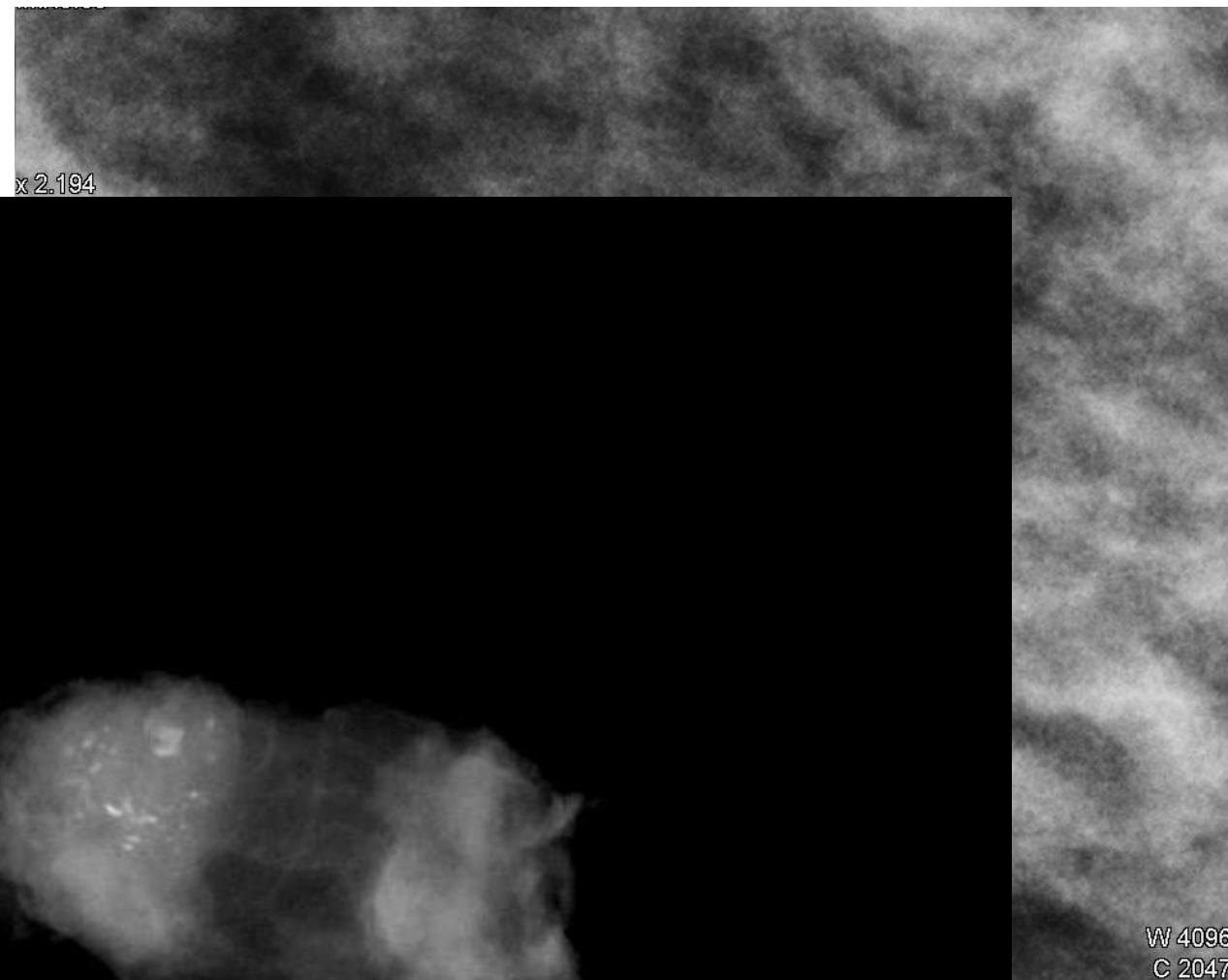


1° Caso

M.F. Donna di 47 anni

Focolaio di microcalcificazioni diametro 4 mm
(BI-RADS 4a)

**BLEs: focale ADH
Surgery: Negativo**



Caso

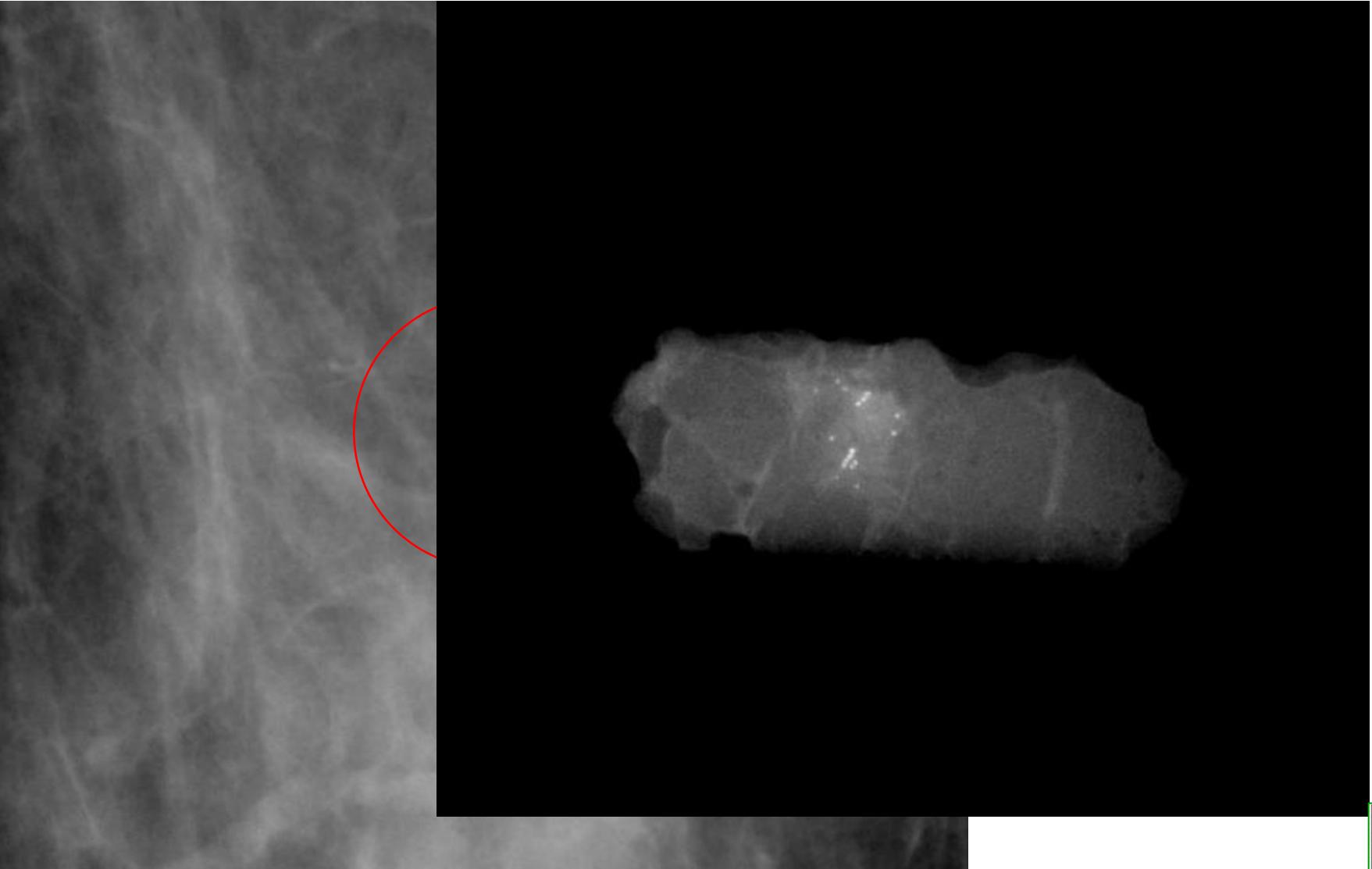
T.L.M. Donna di 73 anni

Focolaio di microcalcificazioni diametro 4mm
(BI-RADS 4b)

BLES: Focolaio di DCIS, G1

La lesione giunge ad una distanza di 2 mm
dal margine di resezione. (Er+; Pgr+)

Surgery: Negativo



Diagnosi

Risonanza Magnetica

- Adeguata panoramicità e stadiazione locale (Componente *in situ*, plurifocalità e pluricentricità).
- Sensibilità, specificità elevate nella detection del carcinoma mammario (95-100%).
- Studio volumetrico e dinamico della neoplasia prima, durante e al termine del trattamento medico.
- Elevata sensibilità e specificità nella valutazione del reale residuo di malattia (terapia conservativa o mastectomia).
- Elevata sensibilità e specificità nello studio della mammella controlaterale.
- Possibilità di studi randomizzati per ottenere informazioni predittive di risposta alle terapie (DCE-MRI, spettroscopia, diffusione ecc...).

Kull CK: *Lancet August 2007*

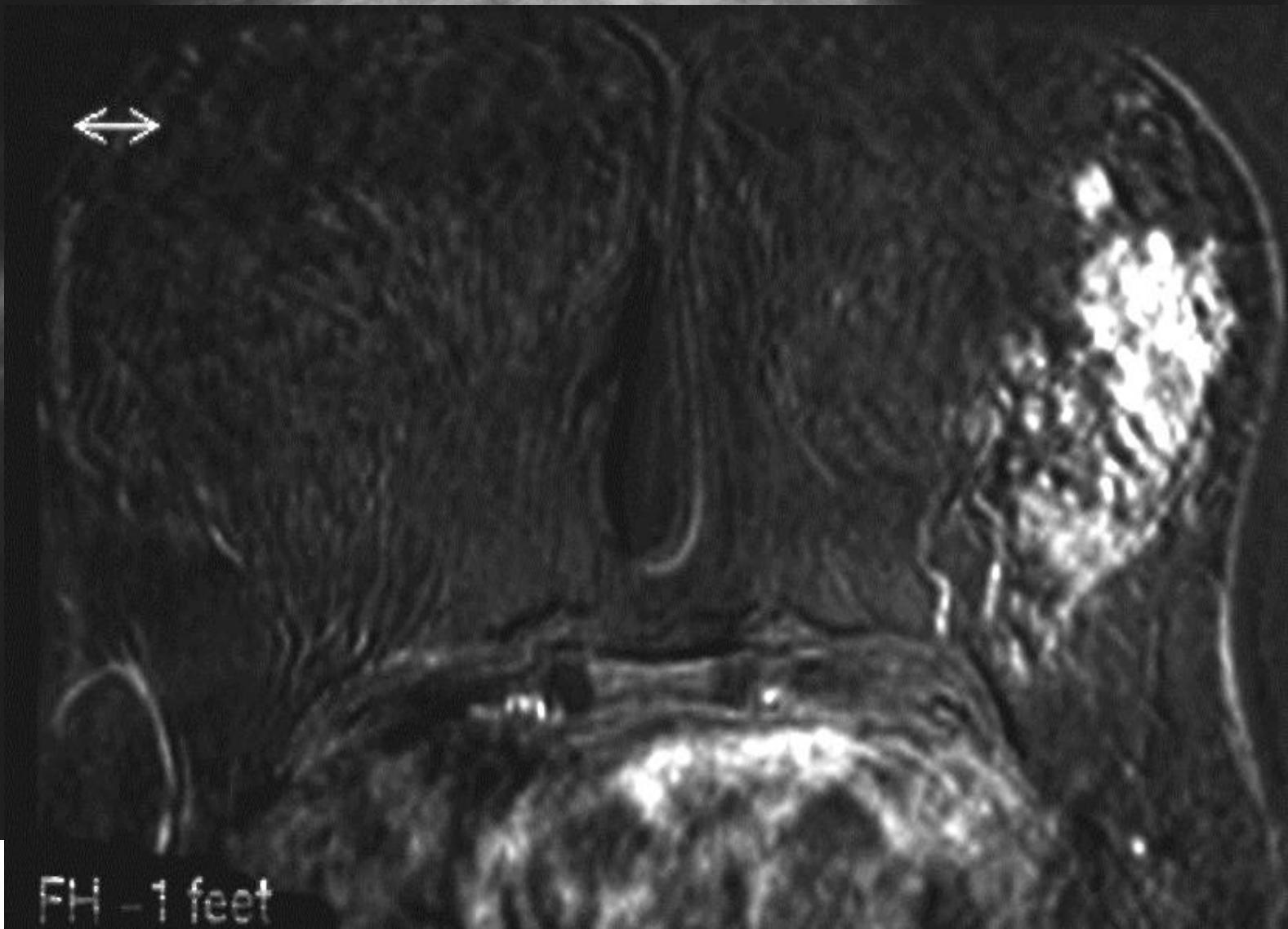
Kull CK et Al: *Breast Dec 2007*

Sardanelli F et Al: *Radiol Med 2008*

Mann RM, Kull CK: *Eur Radiol April 2008*

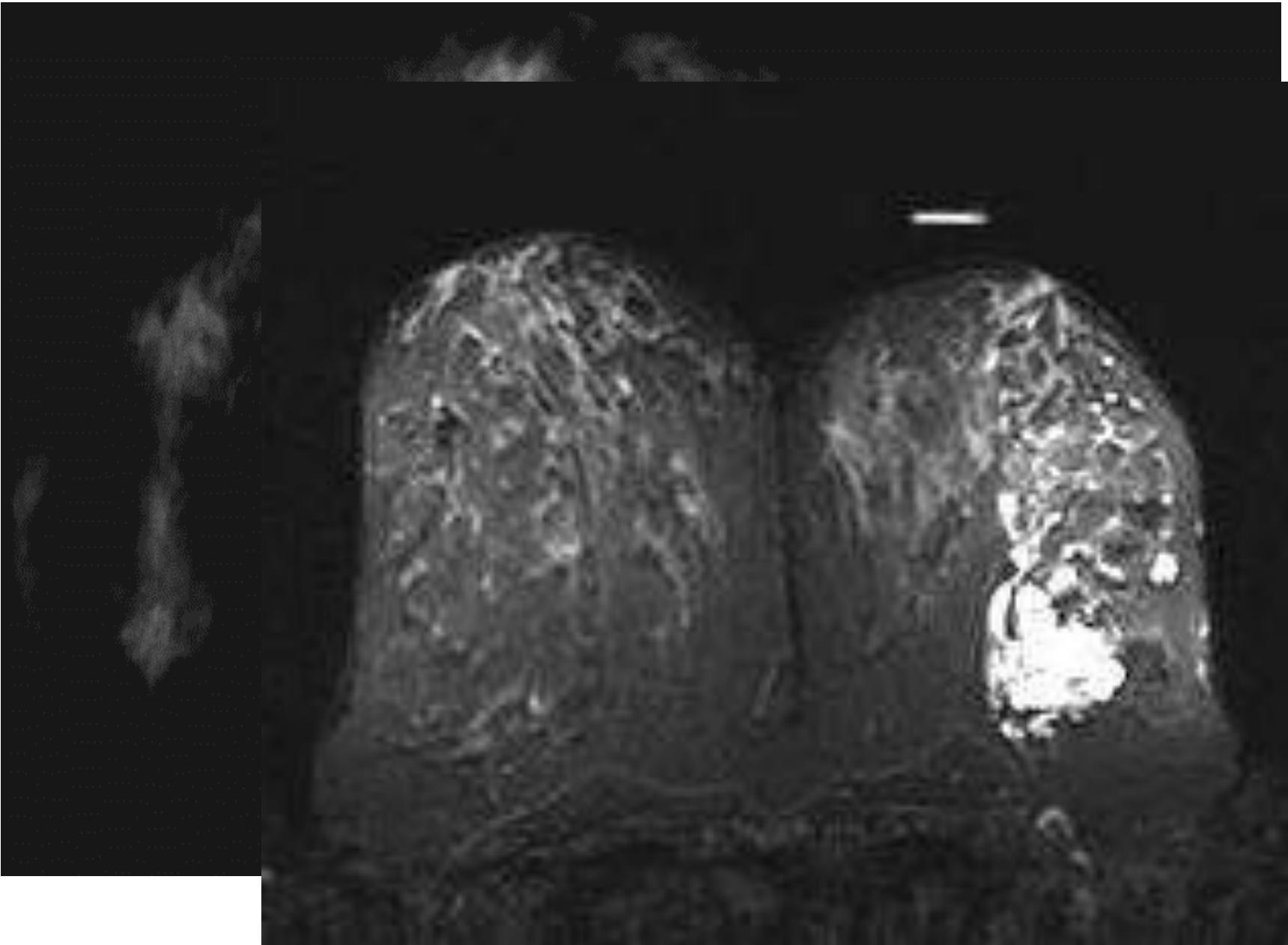
Breast Imaging Unit, INT Milano





FH - 1 feet





Diagnosi

Risonanza Magnetica

- Rischio di sovrastima diagnostica locale e controlaterale
- Rischio maggior numero di mastectomie non necessarie
- Non dimostrata miglioria prognostica

ma

- Migliore trattamento chirurgico locale (oncoplastica!)
- Minore numero di recidive locali
- Minore numero di nuovi tumori locali e controlaterali nel follow-up

Bleicher RJ et Al: *Breast* 2008

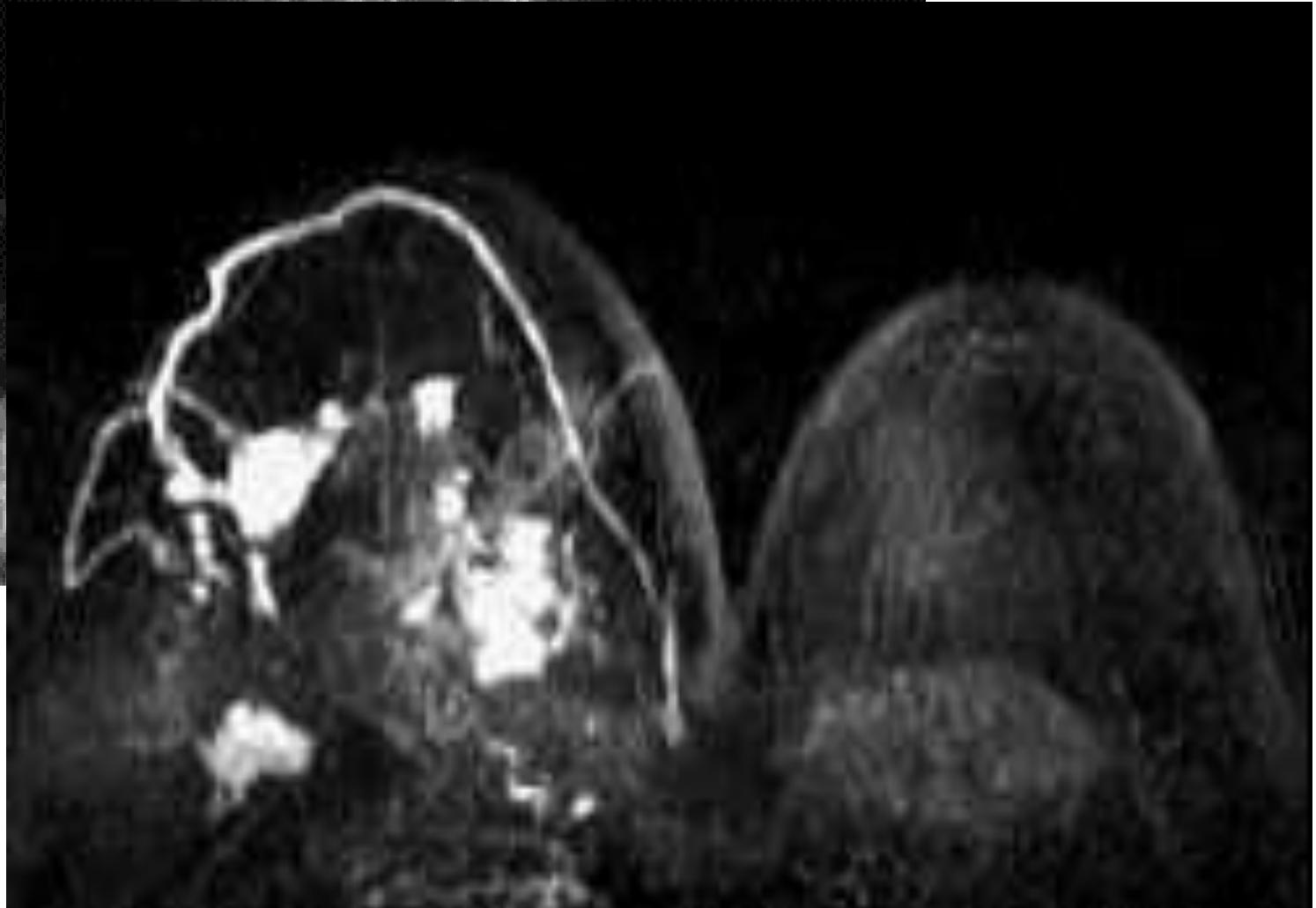
Houssami N, Ciatto S et Al: *J Clin Oncol* July 2008

Braun M et Al: *Breast Cancer Res Treat* 2008

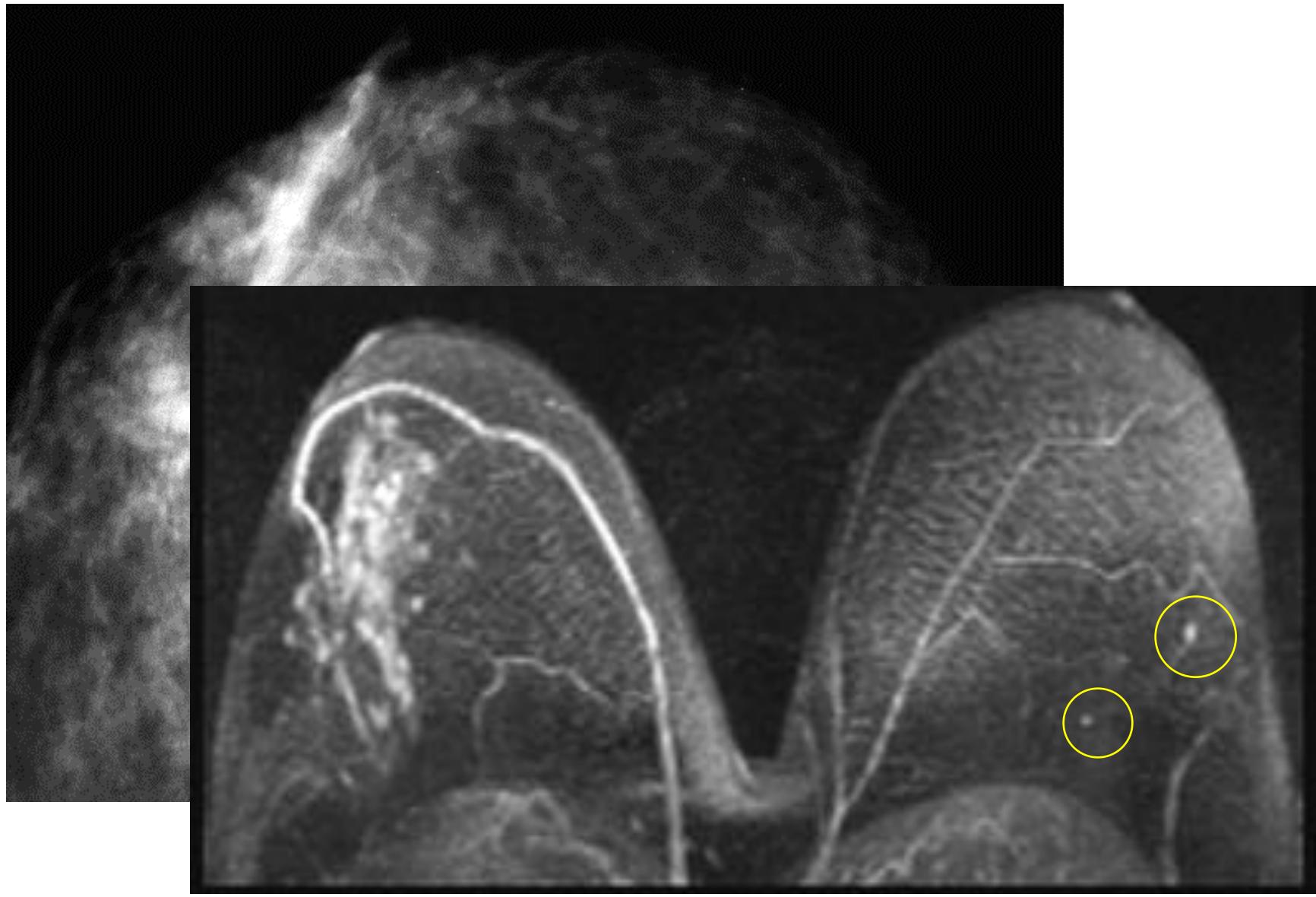
Breast Imaging Unit, INT Milano



Stadiazione locale



Bassa sensibilità nella mammella contrilaterale



000.0 IST.NAZ.TUMORI Milano

L12-5 50 Ppic/Seno

13:24:49

Imm.23

x 0.7

Map4

170 dB/C4

Persistenza Spento

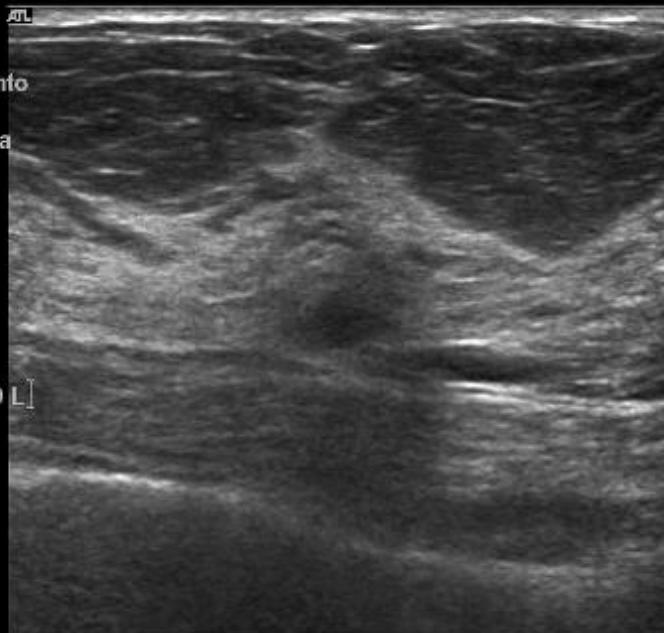
Ott. 2D:FSCT

Freq Imm:Esplora

SonoCT®

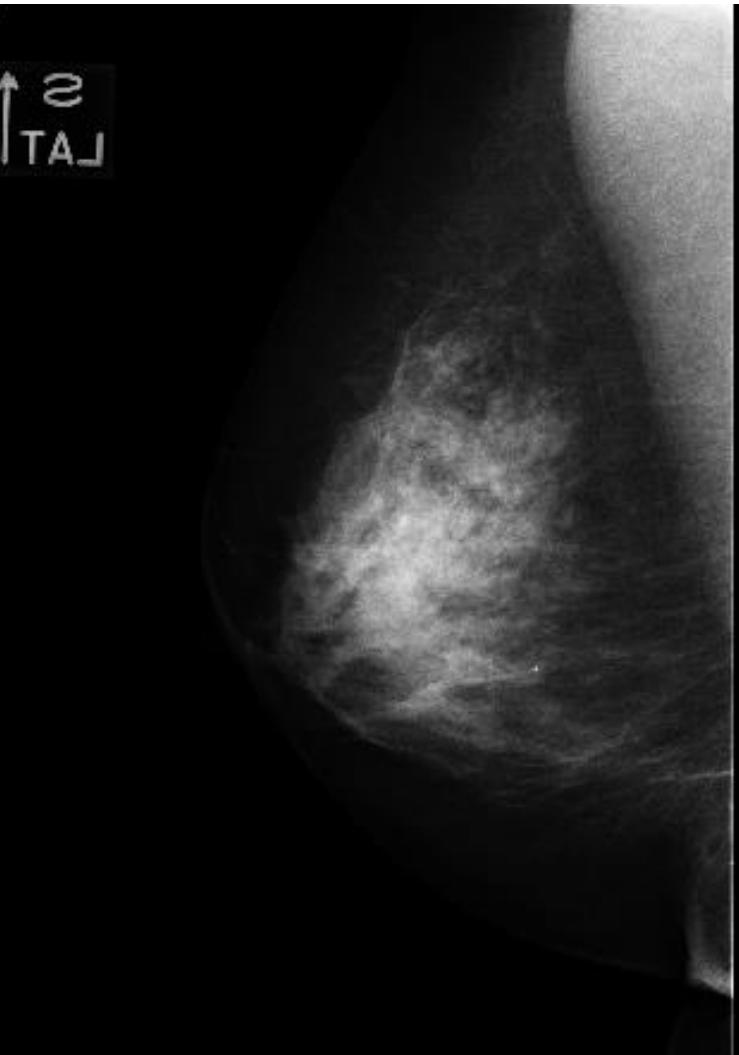
XRes™

SX QSUP
PERIAREOL[



NIA

↑ 2
TAJ



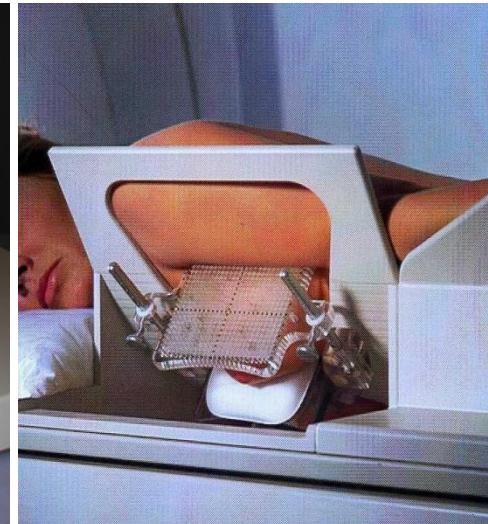
*Area ecografica dubbia
in QUART controlaterale*



Diagnosi

Biopsia RM

APPARATO DI
CENTRATURA



Kuhl, *Radiology* 1997

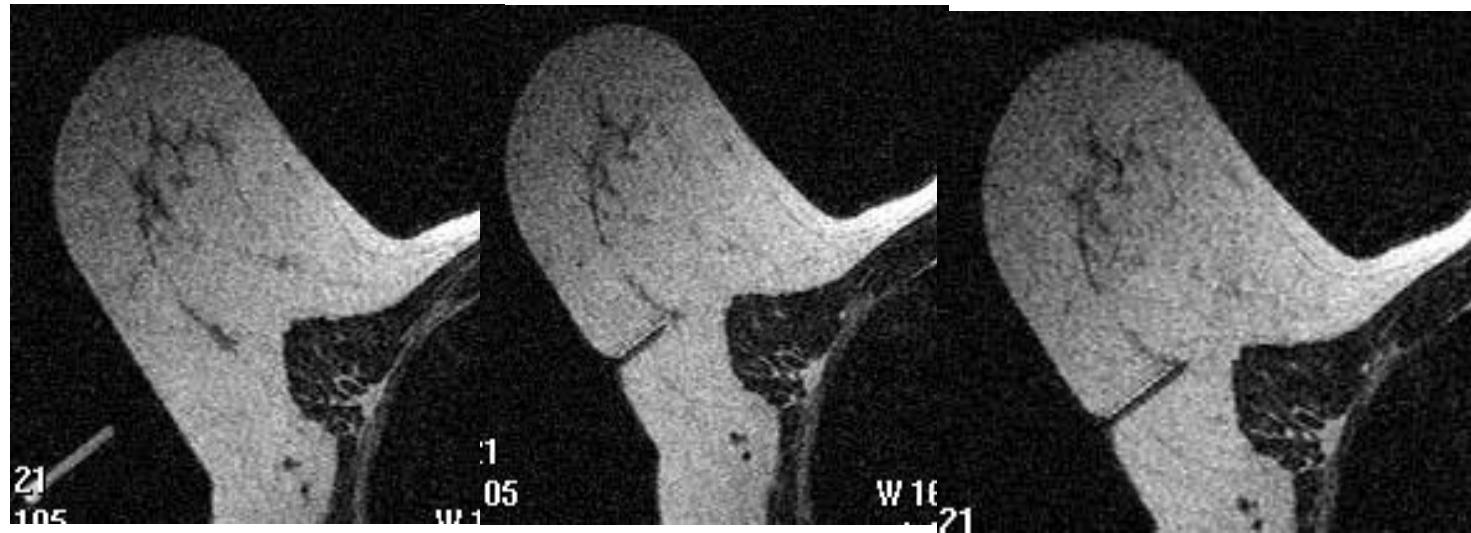
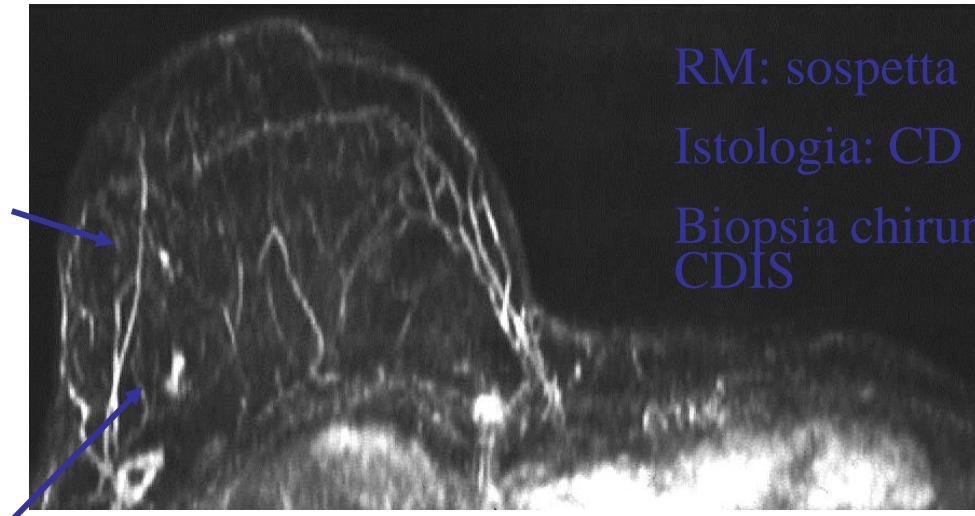
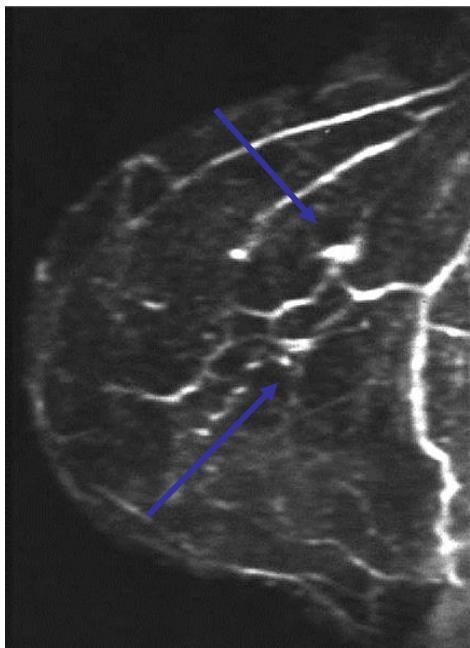
Panizza, *Radiol Med* 2003



Biopsia RM

Diagnosi

RISCHIO GENETICO



Diagnosi

- *Non esiste una metodica diagnostica universale ed infallibile.*
- *La scelta dell'utilizzo o meno di varie metodologie deve essere valutata di volta in volta sulla base del quesito clinico-chirurgico.*
- *Spetta al radiologo decidere se per rispondere ai vari questi pre-operatori necessita di ausili diversi, quale ad esempio il ricorso all'RM.*
- *Solo il radiologo è in grado di comprendere sino in fondo i limiti e i pregi dei suoi strumenti, di valutarne la reale efficacia, di capirne il vero valore e di tradurre tutto ciò in una maggiore accuratezza diagnostica che abbia un reale significato pratico.*



Diagnosi

Ecografia:

- A partire dai 35 anni annuale
(se familiarità si può iniziare prima, di solito 10 anni prima dell'età di insorgenza del familiare di I grado)

Mammografia/Tomosintesi:

- A partire dai 40 anni annuale (dai 35 se familiarità importante)
- Sempre associata all'ecografia nei casi di mammelle dense!!!

Risonanza Magnetica:

- Annuale solo nelle pazienti ad alto rischio (mutate o con pregressa RT mediastinica)



Terapia

Chirurgia

Radioterapia

Oncologia-Chemioterapia



Terapia

Chirurgia

CH conservativa:

Quadrantectomia + BLS + RT

Mastectomia + Oncoplastica

(skin sparing, nipple sparing, protesi, ricostruzioni con lembi)



Terapia

CH conservativa

Quadrantectomia:

- Migliori risultati estetici
- Minor impatto psicologico
- Rischio recidive ~ 10%
(se RT ~ 5%)

BLS:

- Linfoscintigrafia
- Esame istologico estemporaneo
- Eventuale dissezione



Terapia

Mastectomia

- Multicentrici/multifocali
- Rischio di recidiva ~ 5%

Oncoplastica

- Espansore o protesi definitiva
- Ricostruzioni con protesi o con lembi (TRAM, muscolo gran dorsale)
- Mastoplastica controlaterale



Terapia

Radioterapia

A fasci esterni (transcutanea)
Brachiterapia (interstiziale)
Intraoperatoria (IORT)

- Successivamente alla CH conservativa
- Riduce il rischio di recidiva locale (dal 10 al 5 %)
- Solitamente 5 sedute settimanali da ripetere per 5/6 settimane consecutive
- Irradiazione parziale della mammella (Partial breast irradiation PBI): casi selezionati all'interno di protocolli di studio



Terapia

Oncologia

Terapia Neo-adiuvante
Terapia Adiuvante

Schemi più comuni:

AC: adriamicina/doxorubicina + ciclofosfamide

CMF: ciclofosfamide + metotrexate + 5-fluorouracile

CAF: ciclofosfamide, doxorubicina/adriamicina e 5-fluorouracile

FAC/FEC: 5-fluorouracile, doxorubicina/adriamicina o epirubicina e ciclofosfamide.

Combinati con taxani o derivati del platino



Terapia

Oncologia

Se Her-2 +:

Anticorpi monoclonali: Trastuzumab (Herceptin)

Se ER +:

Terapia ormonale: Antiestrogeni (Tamoxifene)

Inibitori dell'aromatasi (Letrozolo)

Analogie dell' LH-RH (Leuprorelin)



Take home points

- *Il tumore più frequente delle donne*
- *Prima causa di morte per tumore nelle donne*
- *Incidenza in continuo aumento*

ma

- *Tumore curabile/guaribile*
- *Importanza della diagnosi precoce attraverso controlli periodici mammo-ecografici*
- *Terapie personalizzate*



Grazie!

Dott. G. SCAPEROTTA
email: gianfranco.scaperrotta@istitutotumori.mi.it
Radiologia Senologica
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori
Milano



FONDAZIONE IRCCS
ISTITUTO NAZIONALE
DEI TUMORI



CENTROMEDICO*
VISCONTI DI MODRONE