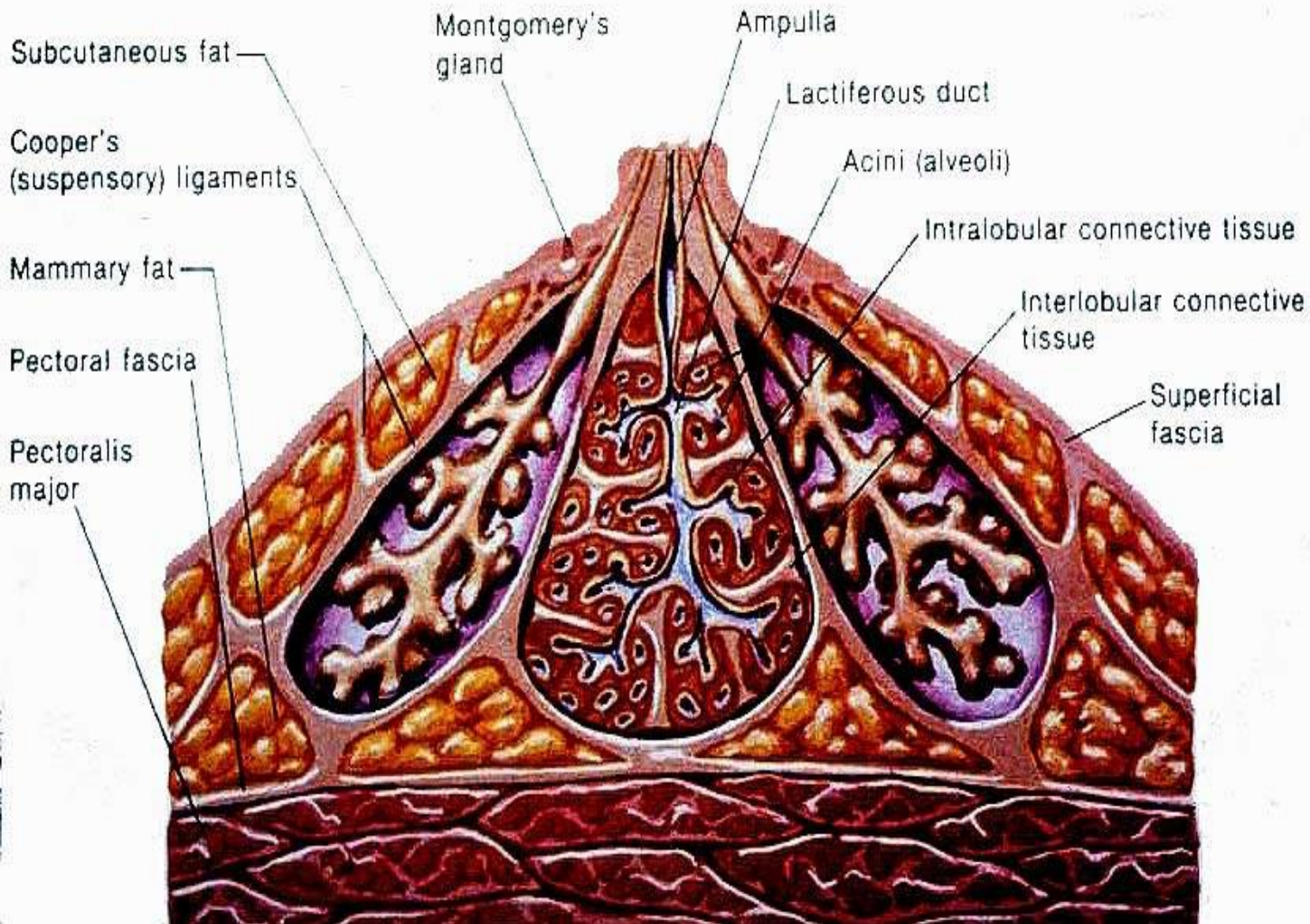
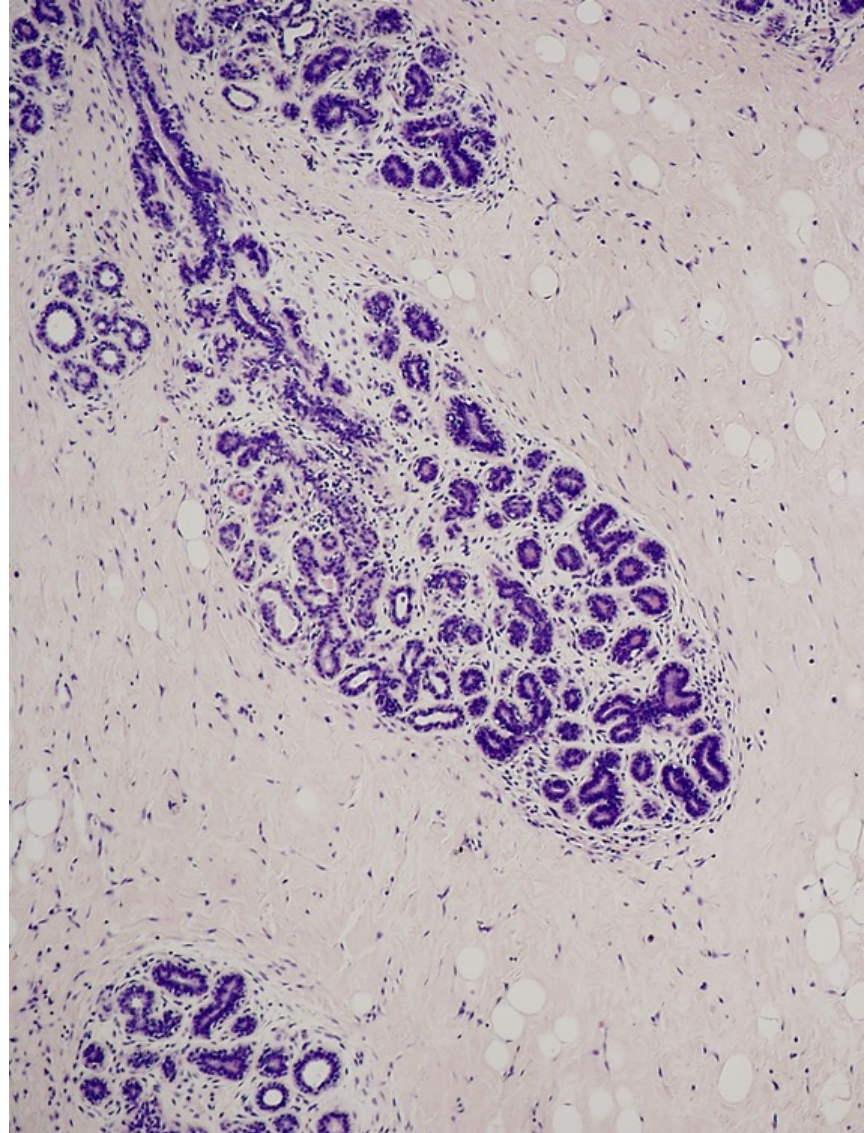
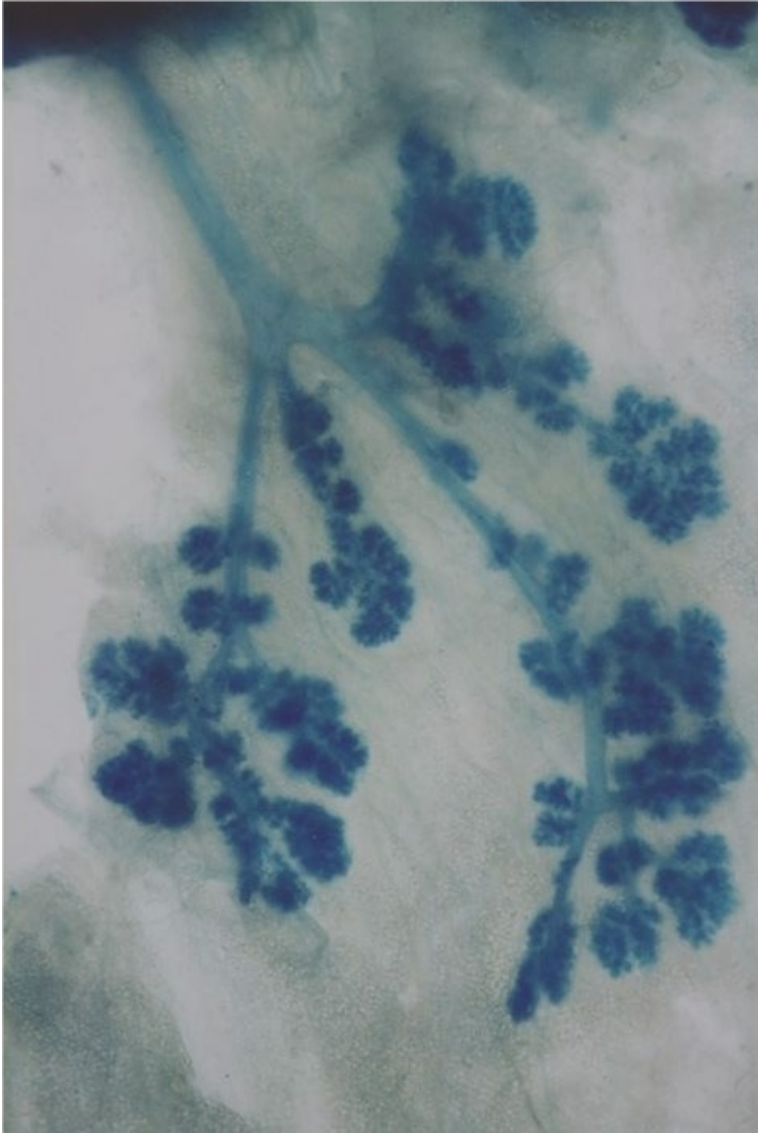


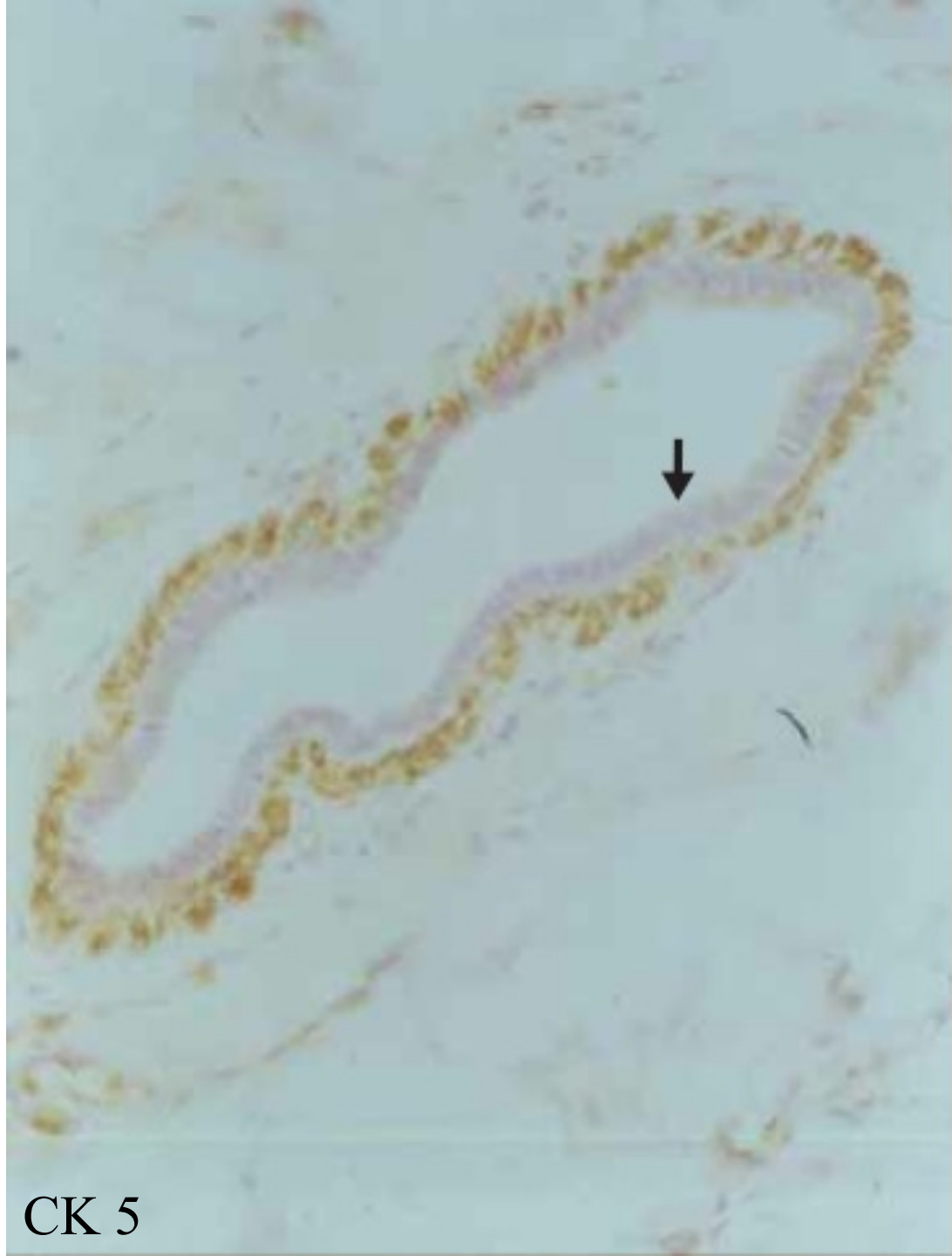
Anatomia



- **Lobo:** composto dal singolo dotto lattifero e dalle sue diramazioni (dotti terminali)
- **Lobulo:** composto dal dotto terminale e dai duttoli ed acini che da esso si diramano
- Tutti i dotti, duttoli ed acini sono separati dal connettivo interlobare ed intralobulare da una membrana basale.



Nella mammella normale,
le cellule dello strato basale
esprimono citocheratine
(CK) ad alto peso
molecolare (citocheratine
“basali”CK5, 14), mentre
quelle dello strato luminale
esprimono CK a basso peso
molecolare (“luminali” CK
8, 18)



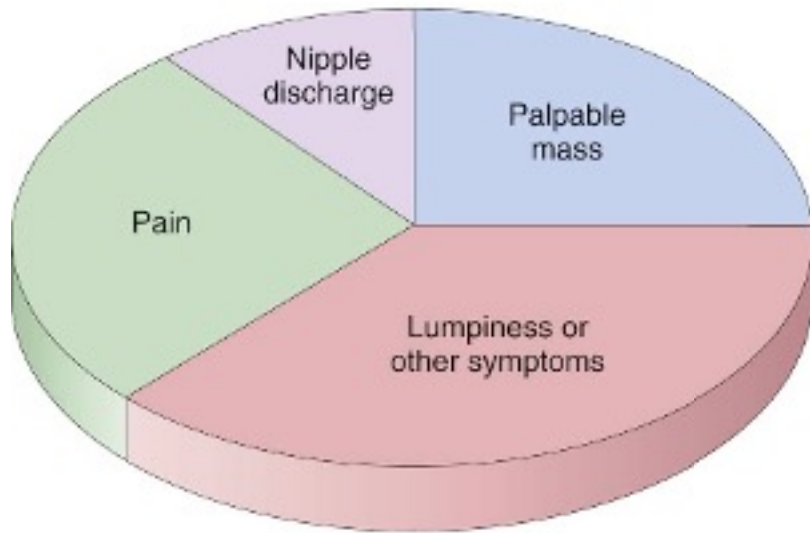
CK 5

Carcinoma della mammella

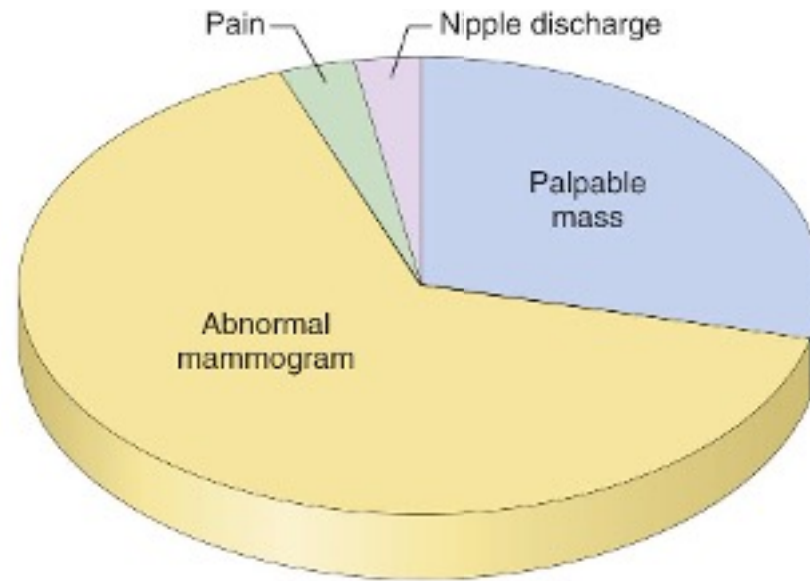
Il carcinoma della mammella è la più comune neoplasia maligna nelle donne ed è seconda solo al cancro del polmone come causa di morte.

Una donna che vive sino a 90 anni di età ha 1 possibilità su 8 di sviluppare un carcinoma della mammella.

Nel 2012, negli Stati Uniti, a circa 226.000 donne è stato diagnosticato un carcinoma invasivo della mammella, a 63.000 un carcinoma in situ e oltre 40.000 sono morte per la malattia

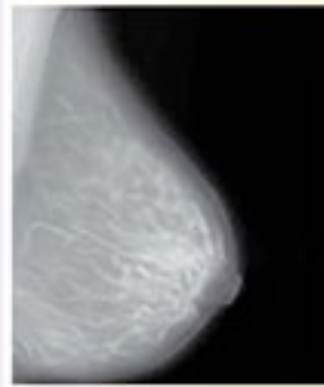
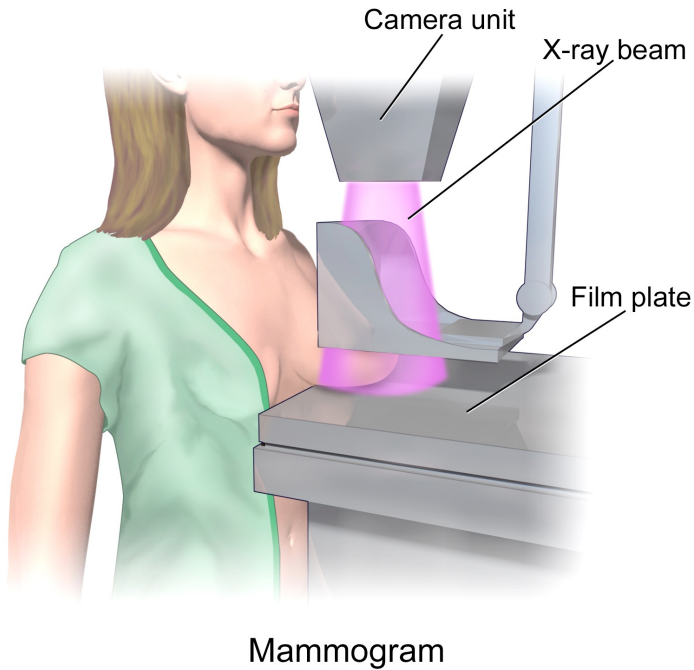


Presentazioni cliniche delle patologie mammarie in generale



Presentazioni cliniche del carcinoma mammario

Mammographic screening was introduced in the 1980s as a means to detect small, nonpalpable, asymptomatic breast carcinomas and is currently the most common means to detect breast cancer



Normal
mammogram

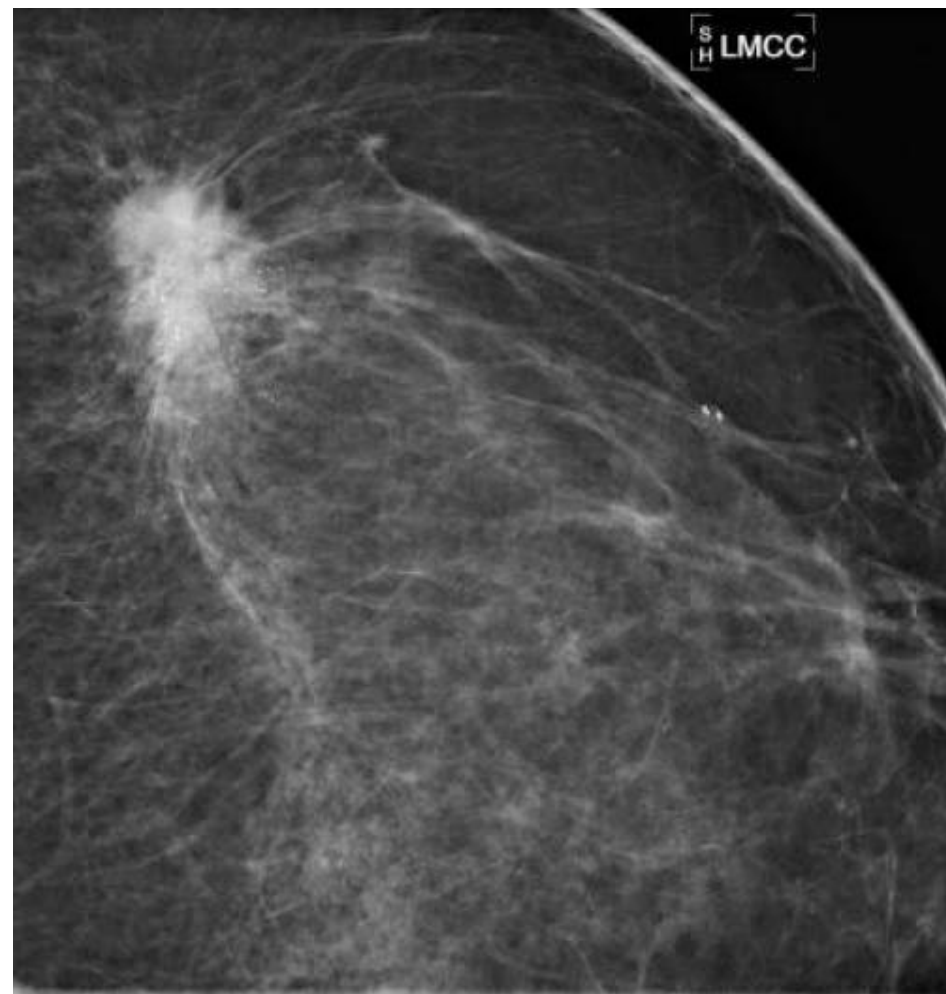
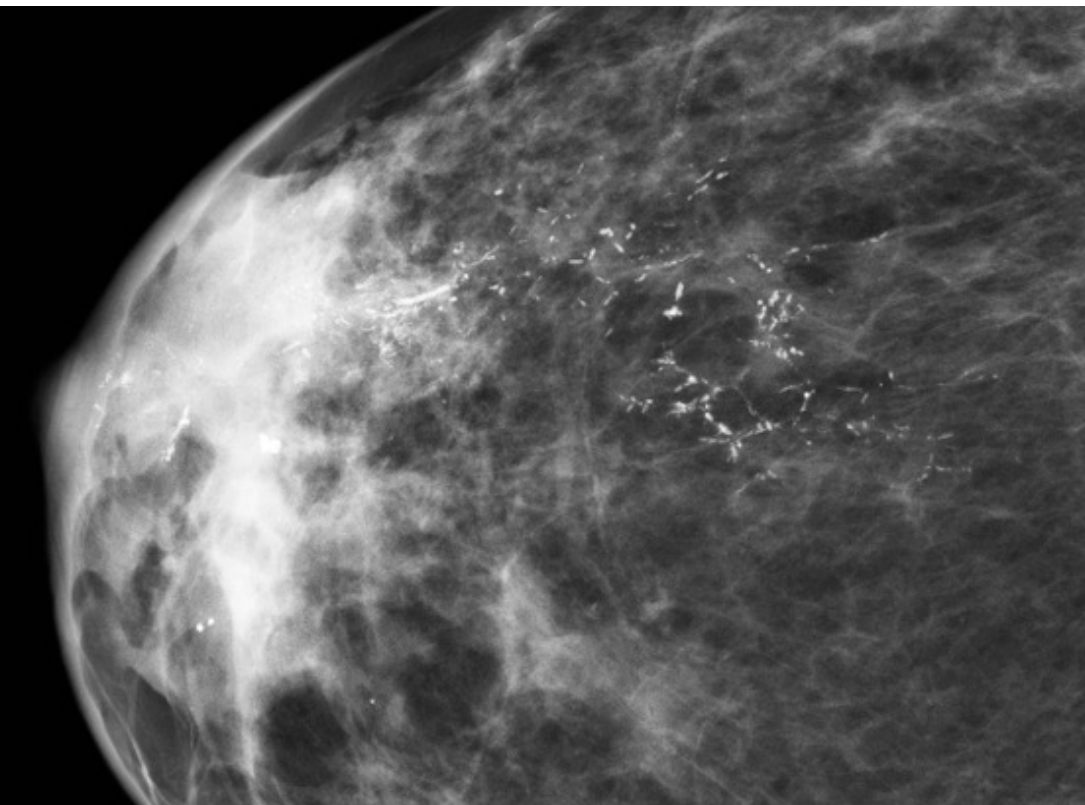


Benign cyst
(not cancer)



Cancer

Calcifications and irregular masses are the features of breast carcinoma on mammograms



Quasi tutti i tumori della mammella sono adenocarcinomi e possono essere classificati in tre principali sottogruppi biologici sulla base dell'espressione del recettore degli estrogeni (ER) e di HER2: tumori ER-positivi, HER2-negativi, che costituiscono il 50-65% dei tumori; tumori HER2-positivi, che possono essere o ER-positivi o ER-negativi e costituiscono il 10-20% dei tumori; e tumori ER-negativi, HER2-negativi, che rappresentano il 10-20% dei tumori. Questi gruppi mostrano differenze significative per quanto concerne le caratteristiche del paziente, gli aspetti patologici, la risposta alla terapia e la prognosi.

Incidenza ed epidemiologia

Il carcinoma mammario è raro in donne di età inferiore ai 25 anni ma l'incidenza aumenta rapidamente dopo i 30.

L'incidenza dei tumori ER-positivi continua ad aumentare con l'età, mentre quella dei tumori ER-negativi e HER2-positivi rimane relativamente costante.

Il numero di tumori ER-positivi individuati in donne di età più avanzata è aumentato come risultato dello screening mammografico (che identifica preferenzialmente tumori ER-positivi) e della terapia ormonale della menopausa (che è associata con un incremento di questi tumori).

Di conseguenza, i tumori ER-negativi e HER2 positivi comprendono circa il 50% dei tumori in donne giovani ma meno del 20% dei tumori in donne anziane.

Fattori di rischio

A parte il sesso femminile (il tumore colpisce le donne nel 99% dei casi), i maggiori fattori di rischio sono connessi a fattori ereditari, a fattori ormonali (esposizione per l'intera vita a estrogeni) e, in misura minore, a fattori ambientali o legati allo stile di vita.

Fattori genetici

Circa il 12% dei carcinomi della mammella è dovuto all'eredità di almeno un gene di suscettibilità. La probabilità di un'eziologia ereditaria aumenta se ci sono più parenti di primo grado affette, se il tumore insorge precocemente, se vi sono neoplasie multiple, oppure se membri della famiglia sono affetti da altri carcinomi specifici.

I principali geni di suscettibilità noti per i tumori familiari della mammella sono geni oncosoppressori che normalmente svolgono un ruolo nella riparazione del DNA e nel mantenimento dell'integrità del genoma.

Mutazioni di BRCA-1, BRCA-2

Sono responsabili dell'80-90% dei carcinomi familiari attribuibili a mutazioni singole e al 3% circa di tutti i carcinomi della mammella. Mutazioni in BRCA1 conferiscono anche un aumentato rischio di sviluppare il carcinoma ovarico. L'identificazione dei portatori è importante, dal momento che il maggiore controllo, la mastectomia e l'ovariectomia profilattiche sono in grado di ridurre la morbilità e la mortalità per cancro.

Altre mutazioni

Il rimanente 10% dei carcinomi ereditari della mammella è dovuto a mutazioni germinali in TP53 (sindrome di Li-Fraumeni) in CHEK2. Altri tre geni oncosoppressori – PTEN (sindrome di Cowden), STK11 (sindrome di Peutz-Jeghers) e ATM (ataxia-teleangiectasia) – sono mutati in meno dell'1% di tutti i carcinomi familiari della mammella.

Carcinoma della mammella

Fattori di rischio per i carcinomi sporadici

I principali fattori di rischio per il carcinoma della mammella sporadico sono legati all'esposizione ormonale:

- sesso
- età al menarca e alla menopausa
- anamnesi riproduttiva
- allattamento al seno
- uso di estrogeni esogeni.

Altri fattori di rischio ambientali includono l'esposizione a radiazioni e l'esposizione a sostanze chimiche con effetti estrogeno-simili

Il ruolo degli estrogeni. Gli estrogeni svolgono un ruolo di primo piano nella fisiologia della ghiandola mammaria, dove, legandosi ai recettori per gli estrogeni (ER: *estrogen receptor*) presenti sia nel nucleo che sulle membrane cellulari, inducono la crescita dell'epitelio delle TDLU.

D'altra parte, gli estrogeni possono intervenire in tutte le fasi del processo di cancerogenesi mammaria: iniziazione/ trasformazione, promozione e progressione.

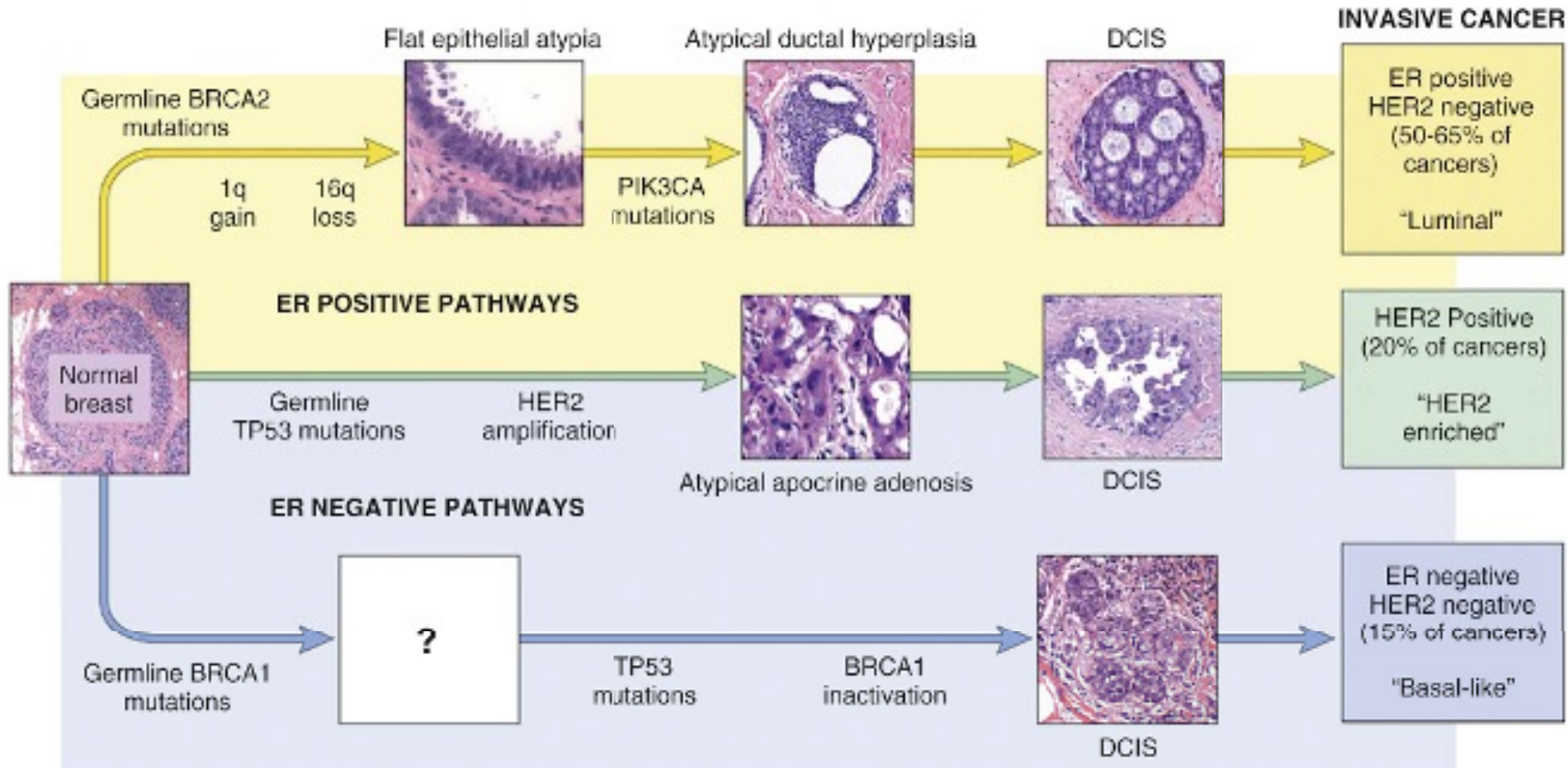
I meccanismi possibili sono almeno tre.

L'induzione di una proliferazione cellulare abnorme attraverso lo stimolo dei ER: questo può essere causato sia da un aumento della quantità di ormone presente (come avviene nella donna obesa), sia da alterazioni della struttura dei recettori che diventano "sensibili" anche a minime quantità di estrogeni, come quelle della donna in post-menopausa.

Un effetto genotossico diretto mediato dal citocromo P450: i complessi del citocromo P450 svolgono un ruolo nel catabolismo ossidativo degli estrogeni, che porta alla produzione di radicali liberi, che a loro volta sono causa di stress ossidativo e di danno genomico.

Un'azione diretta sul genoma, con l'induzione di uno stato di aneuploidia.

FRECCIA GIALLA: CARCINOMI ER POSITIVI. PRECURSORI: IPERPLASIA DUTTALE ATIPICA, CA IN SITU
 FRECCIA VERDE: CARCINOMI HER2 POSITIVI. PRECURSORI: ADENOSI APOCRINA ATIPICA CA DUTTALE IN SITU
 FRECCIA BLU: TRIPLI NEGATIVI. NON SONO STATE INDIVIDUATE ASSOCIAZIONI TIPICHE CON LESIONI CHE PRECORRONO IL CA IN SITU



CARCINOMA DELLA MAMMELLA: ASPETTI ISTOLOGICI

IPERPLASIA ATIPICA/CARCINOMA IN SITU/CARCINOMA
MICROI-INFILTRANTE/CARCINOMA INFILTRANTE

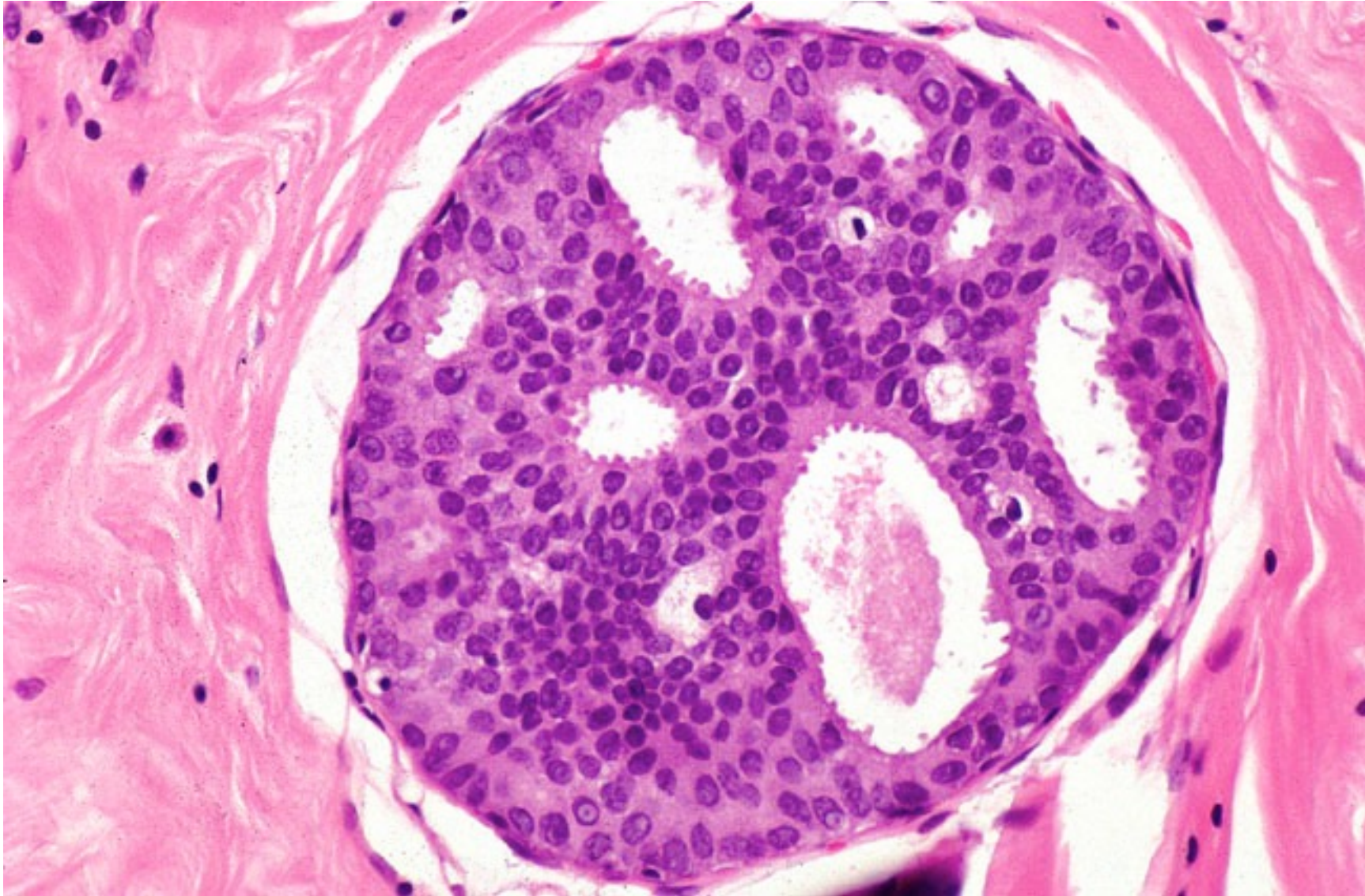
DEFINIZIONI

IPERPLASIA ATIPICA: è una proliferazione di elementi epiteliali atipici all'interno di strutture duttali o lobulari (con morfologia di tipo duttale o lobulare)

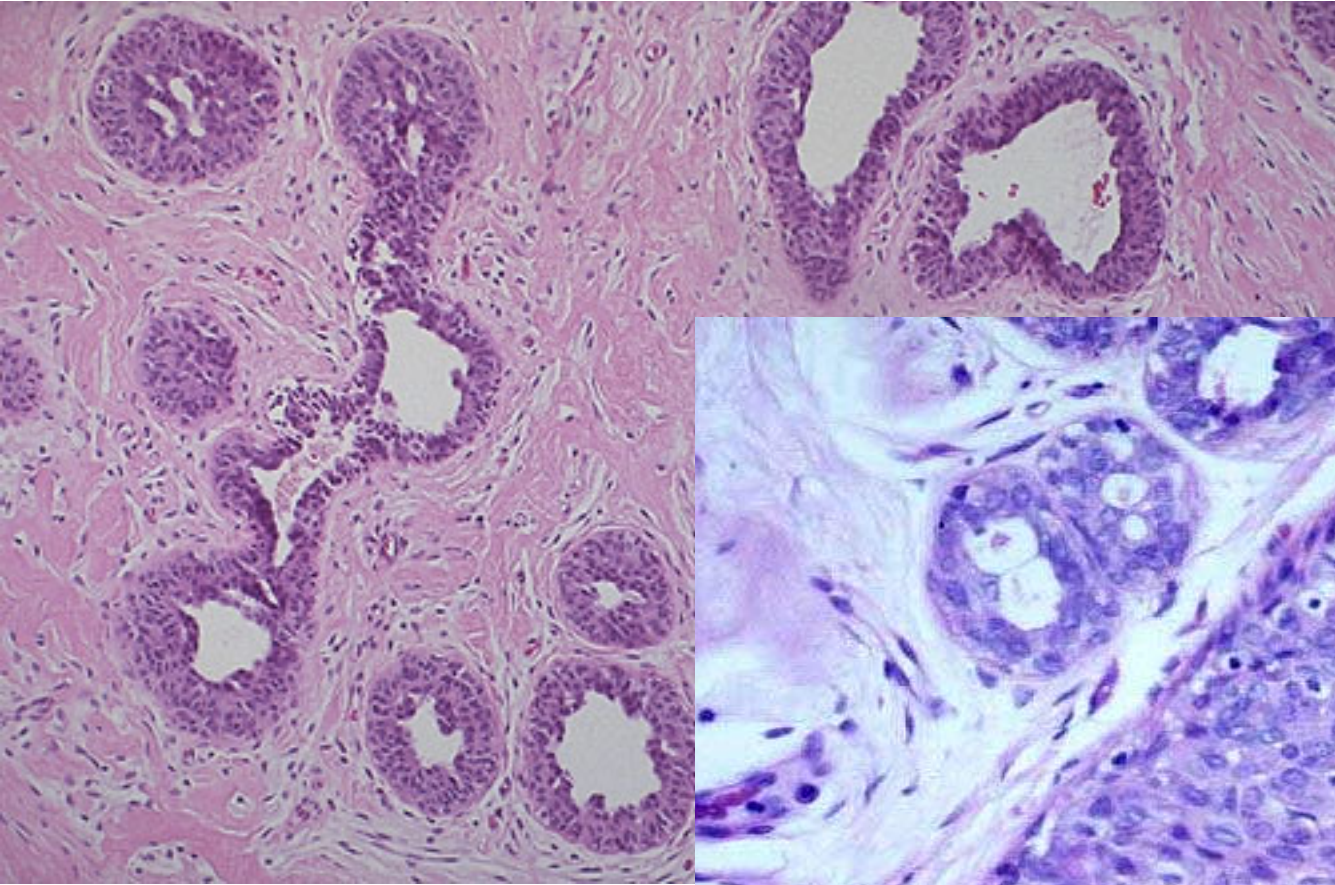
IPERPLASIA DUTTALE ATIPICA:
Le caratteristiche citologiche sono simili a quelle del carcinoma duttale in situ (DCIS) ma le atipie interessano solo parte delle cellule proliferanti in un dotto, oppure, se le interessano tutte, la lesione ha comunque un diametro minore di 2 mm oppure perché interessa solo un dotto. Quando le cellule proliferanti presentano gravi atipie citologiche allora, indipendentemente da numero e dimensione dei dotti interessati, la lesione viene classificata come DCIS

IPERPLASIA LOBULARE ATIPICA
Le caratteristiche citologiche sono simili a quelle del carcinoma lobulare in situ LCIS, ma la proliferazione epiteliale coinvolge non più del 50% degli acini del lobulo.

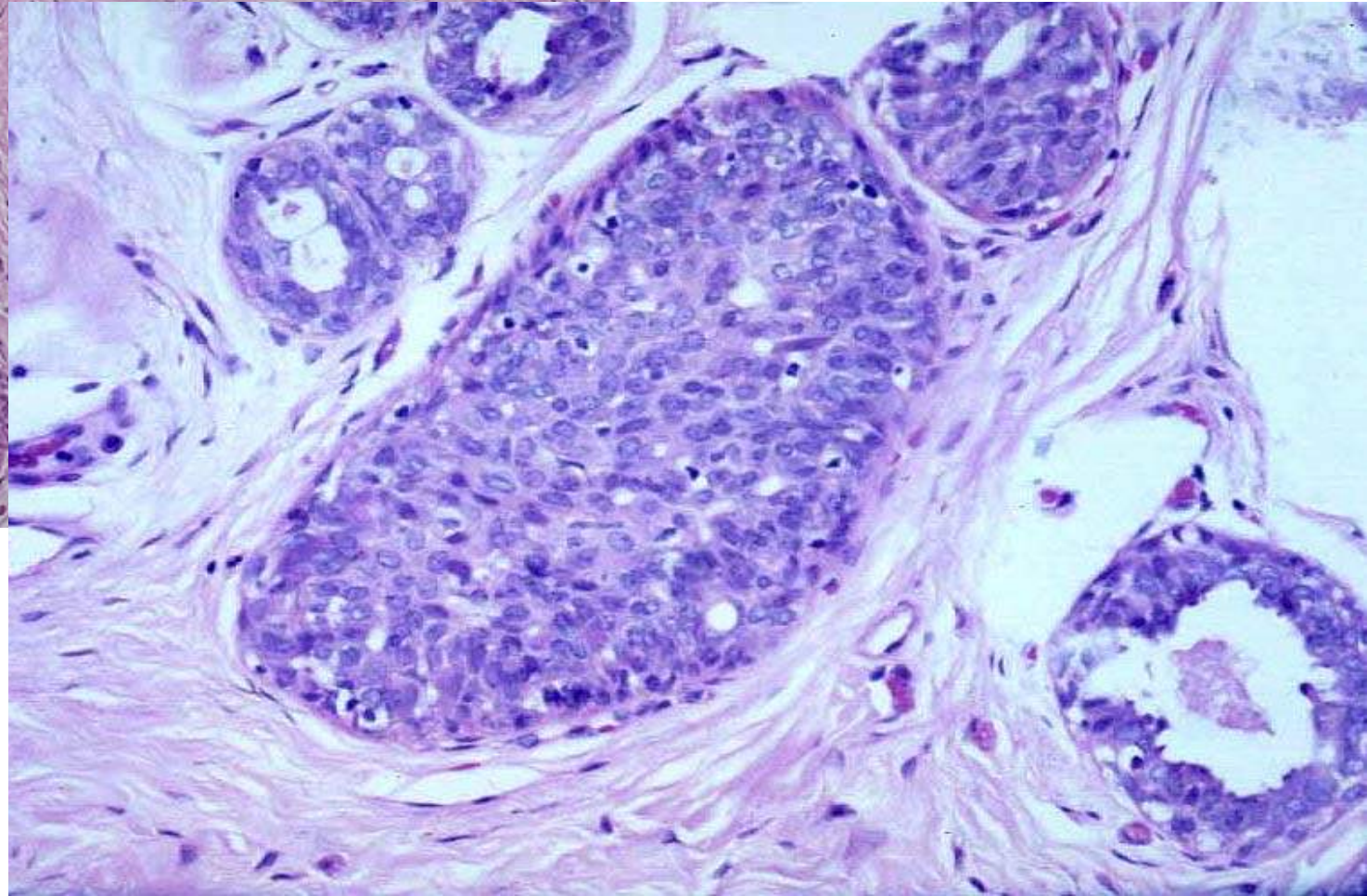
IPERPLASIA DUTTALE ATIPICA



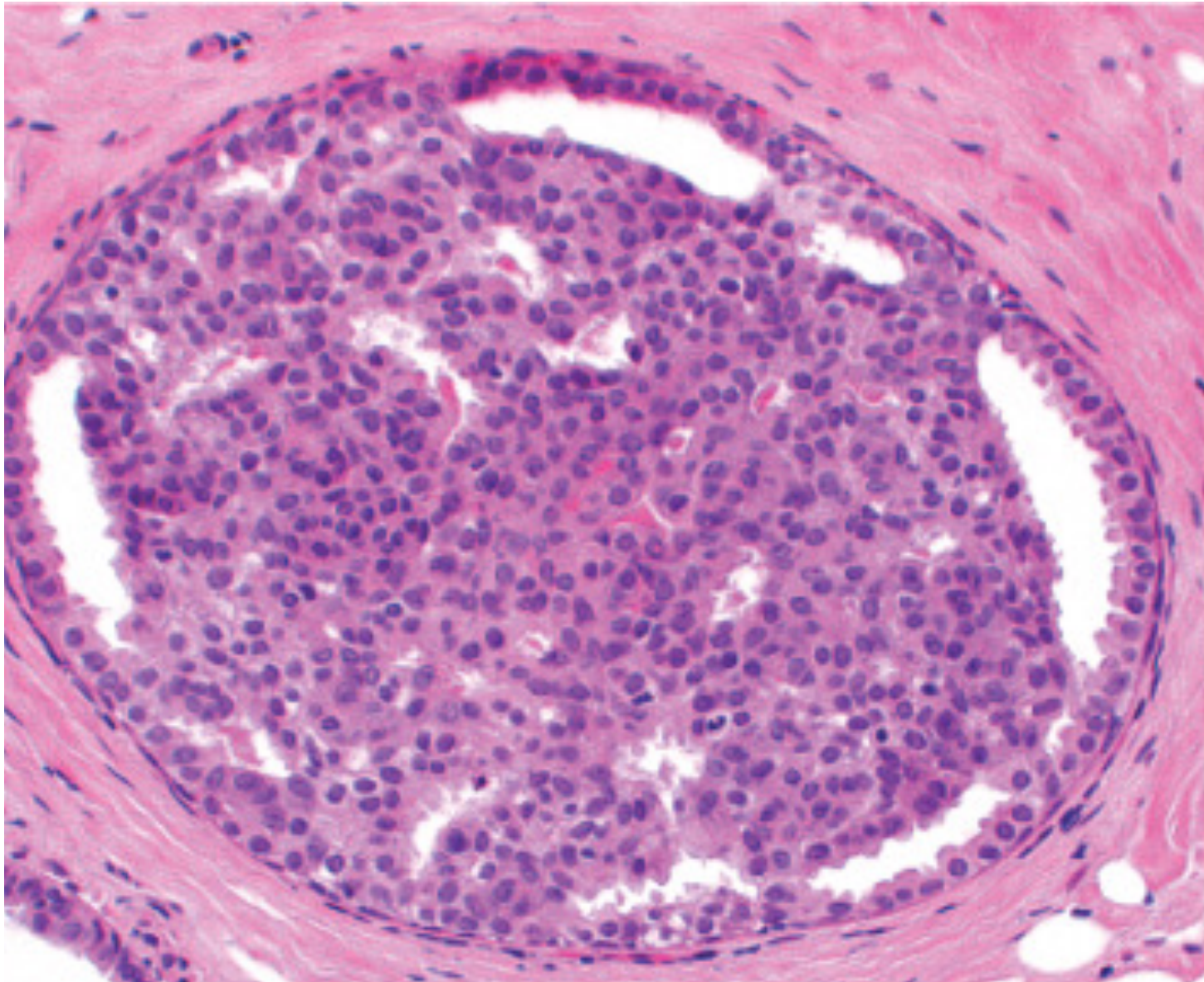
Iperplasia duttale tipica



Proliferazione di elementi epiteliali (più di due strati)



Iperplasia duttale tipica



ADH Extent

Partial involvement of space(s)



UDH



ADH

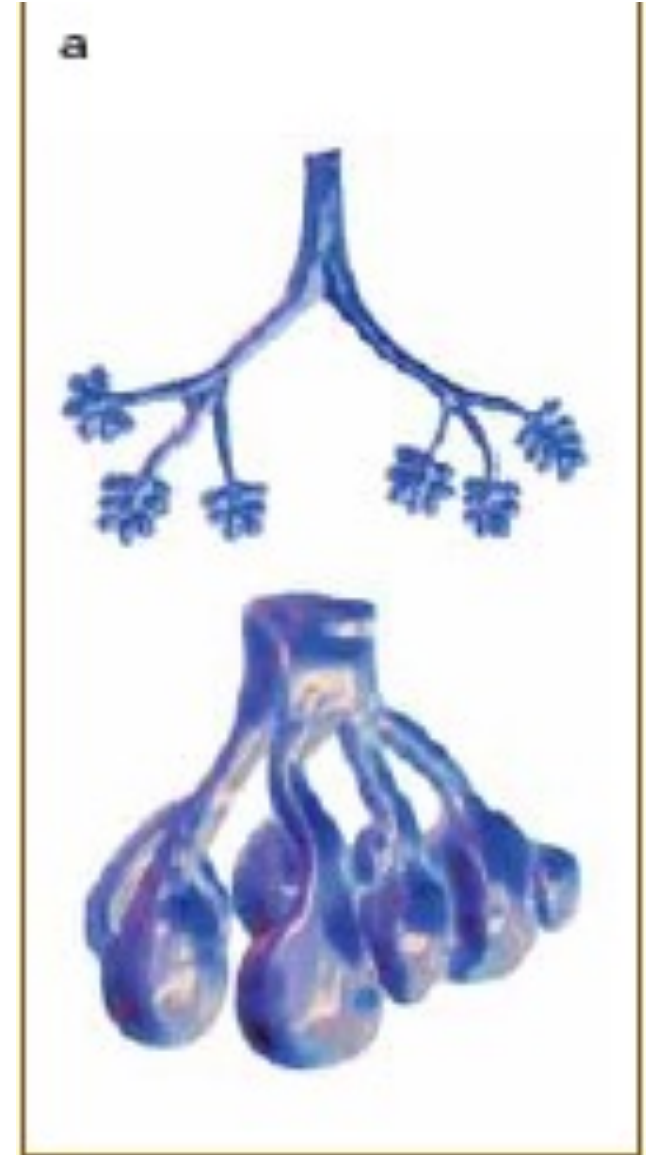
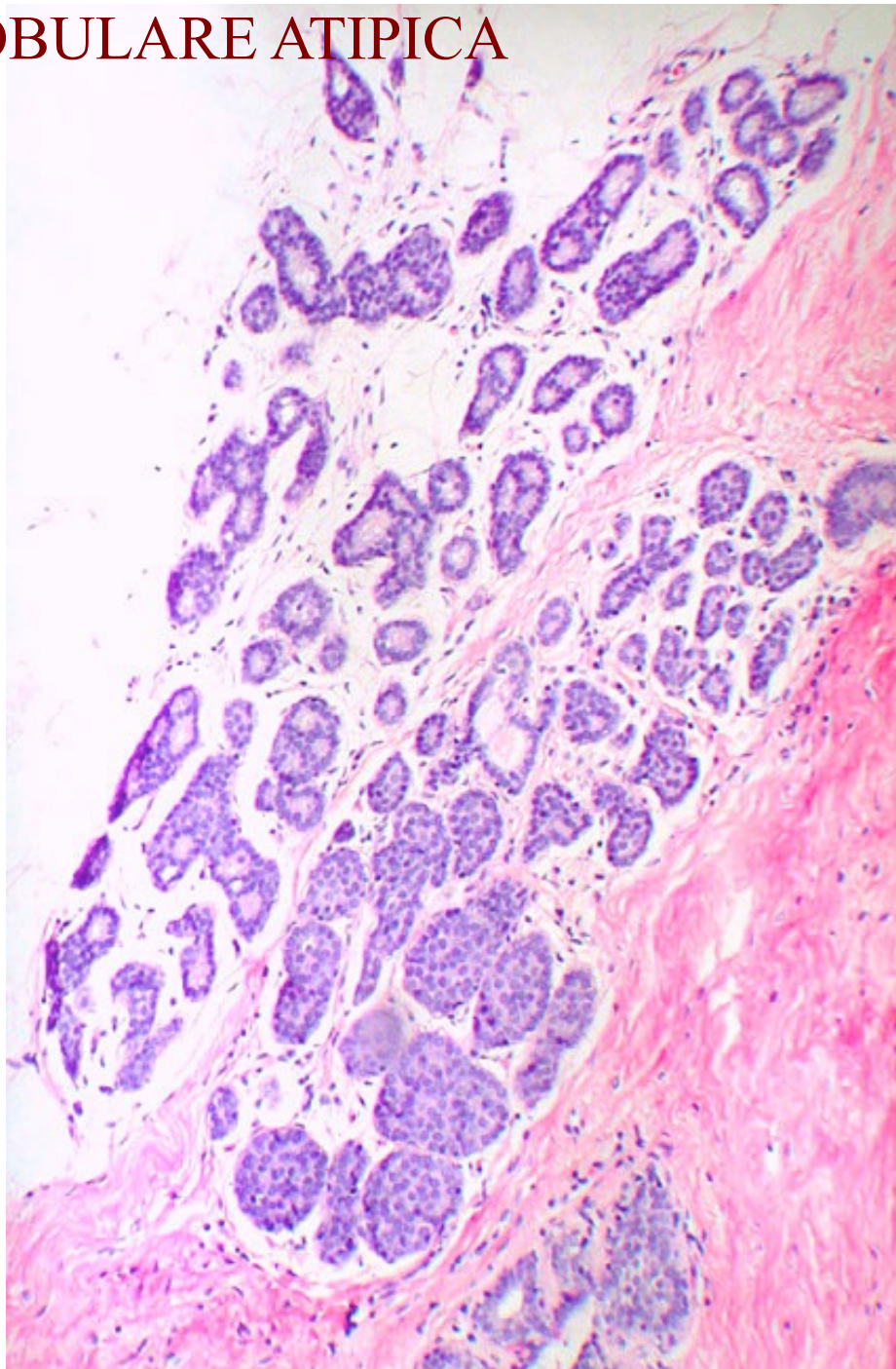


DCIS

Portion of space(s) involved by proliferation
similar in architecture & cytology to LG DCIS

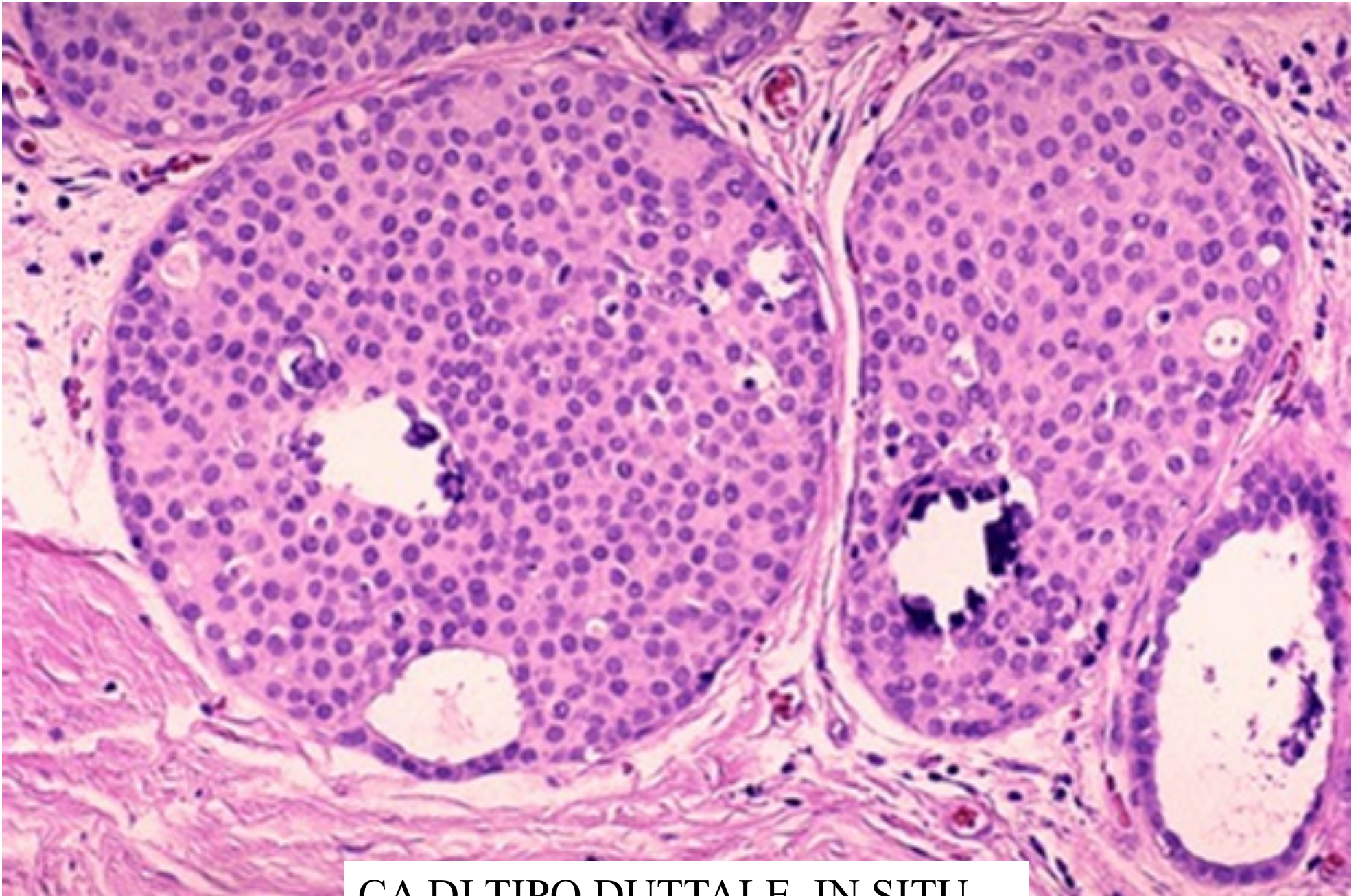
IPERPLASIA LOBULARE ATIPICA

Atypical lobular hyperplasia consists of cells identical to those of lobular carcinoma in situ, but the cells do not fill or distend more than 50% of the acini within a lobule.



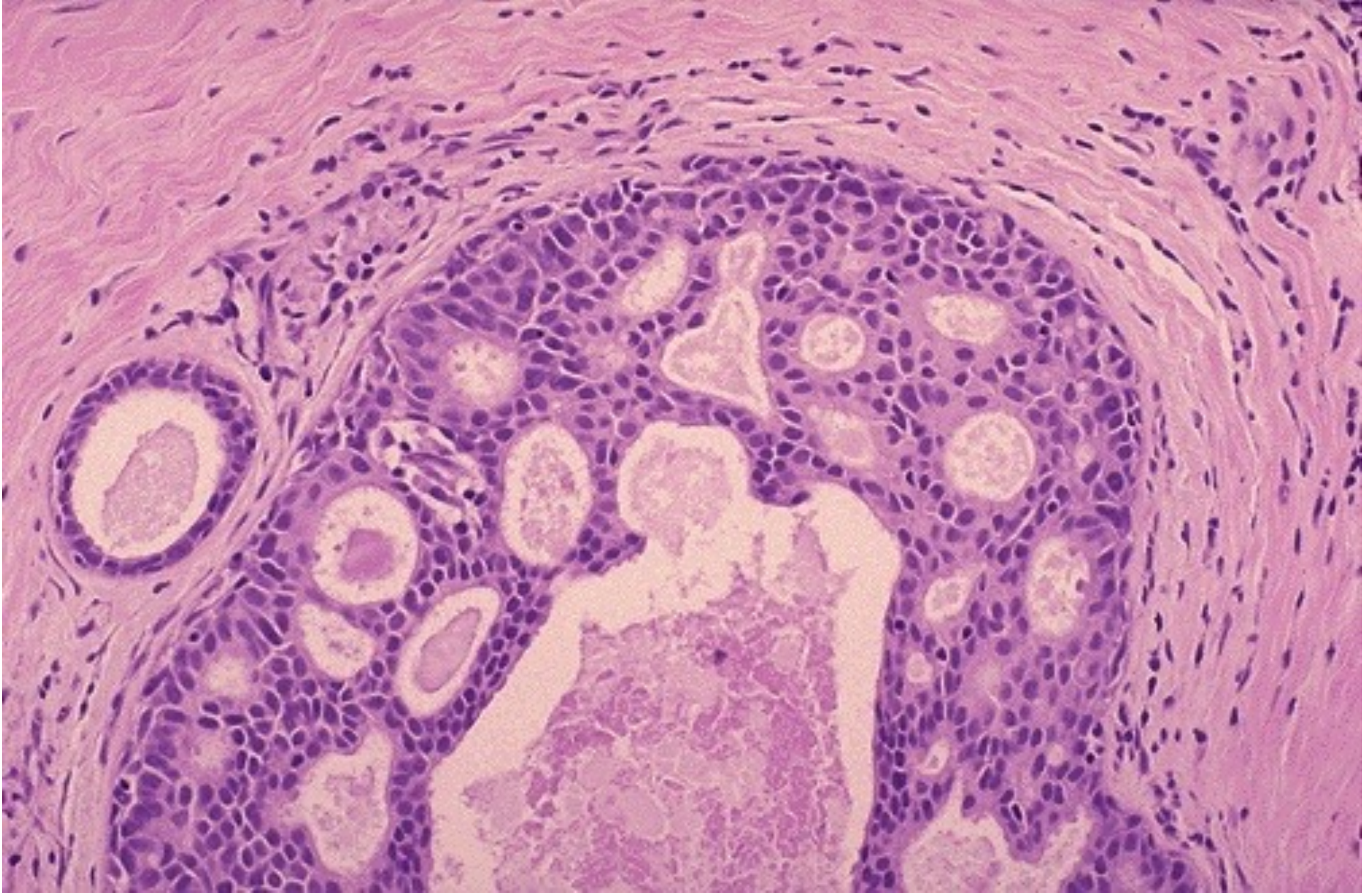
CARCINOMA IN SITU, DUTTALE

Proliferazione di cellule atipiche (con diversi gradi di atipia nucleare) confinate all'interno della membrana basale del dotto (ovviamente l'entità è quantitativamente superiore a quanto abbiamo definito come iperplasia atipica).

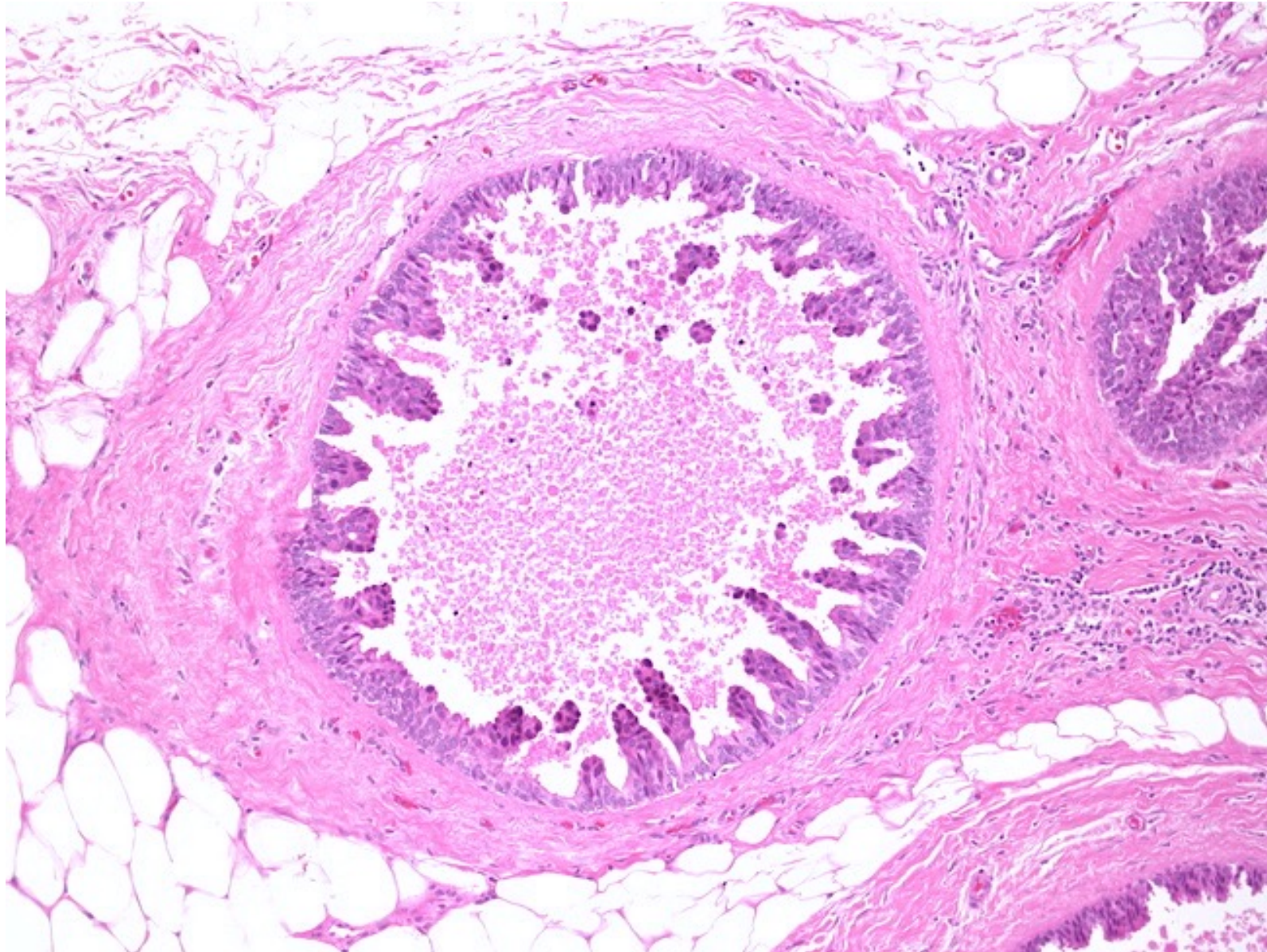


CA DI TIPO DUTTALE, IN SITU

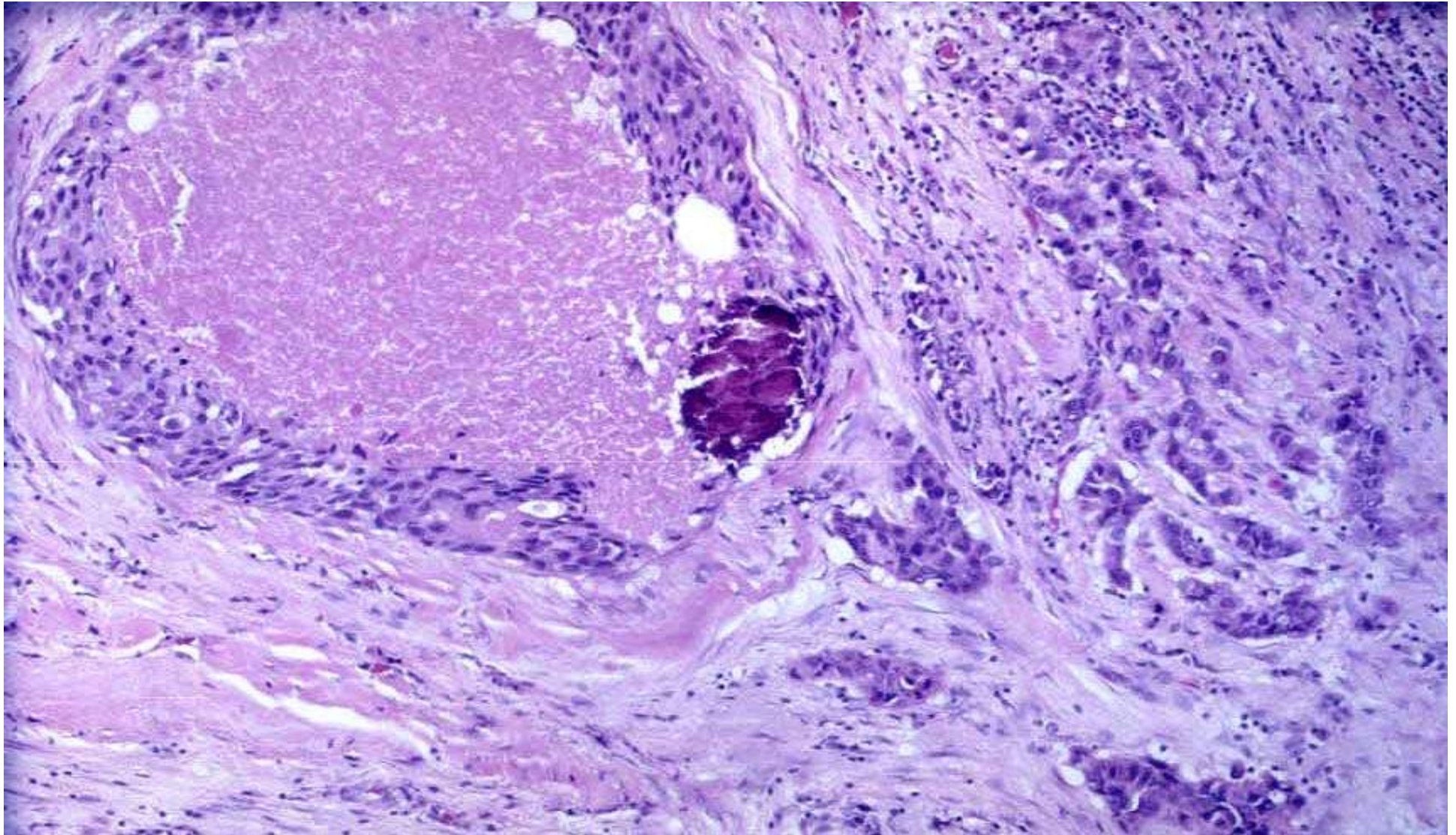
Carcinoma duttale in situ

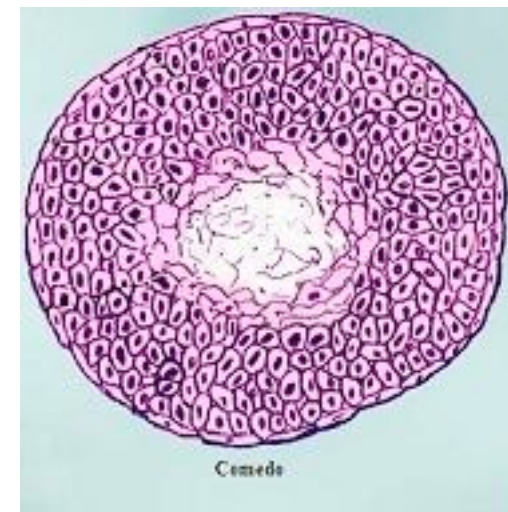
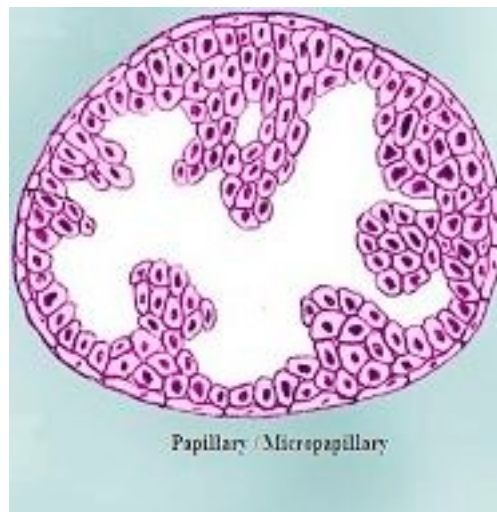
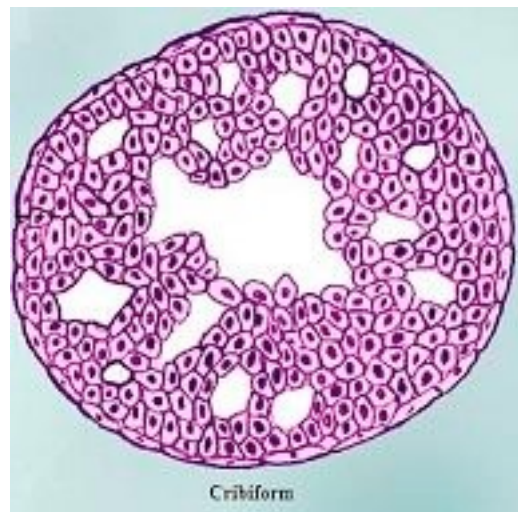
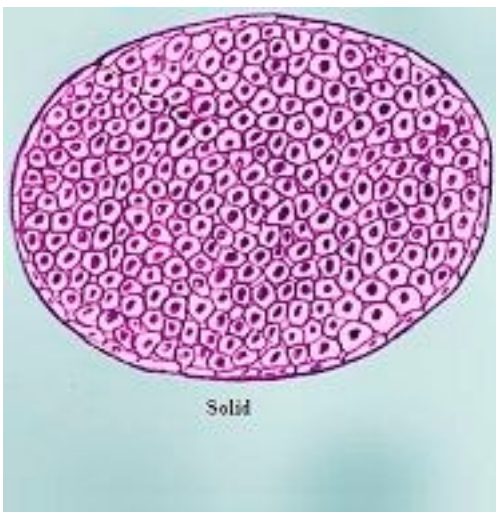


Carcinoma in situ, micropapillare

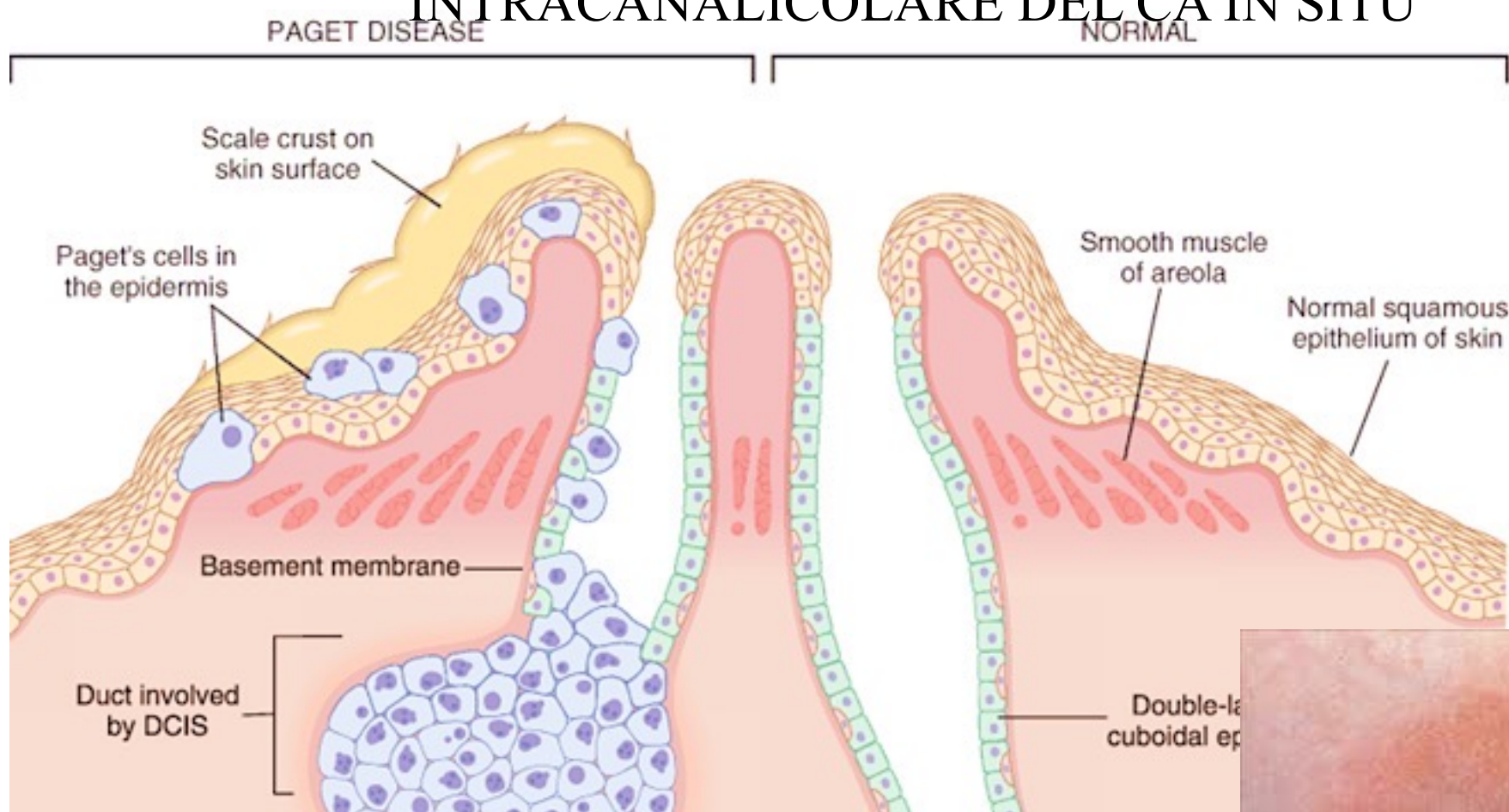


Carcinoma duttale infiltrante con aree focali di carcinoma in situ, di tipo comedonico

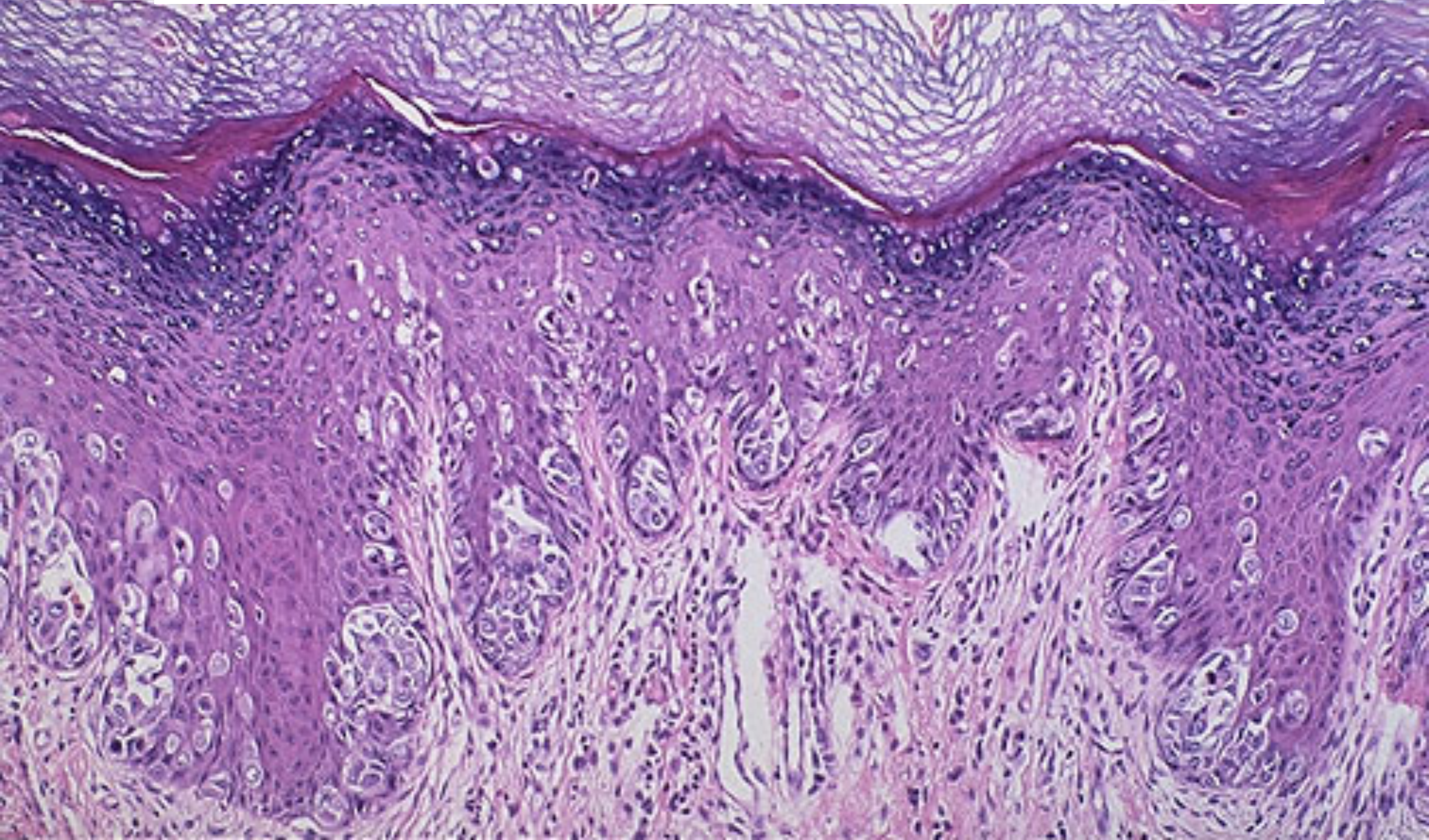




“MORBO DI PAGET”: UNA MODALITA’ DI PROPAGAZIONE INTRACANALICOLARE DEL CA IN SITU



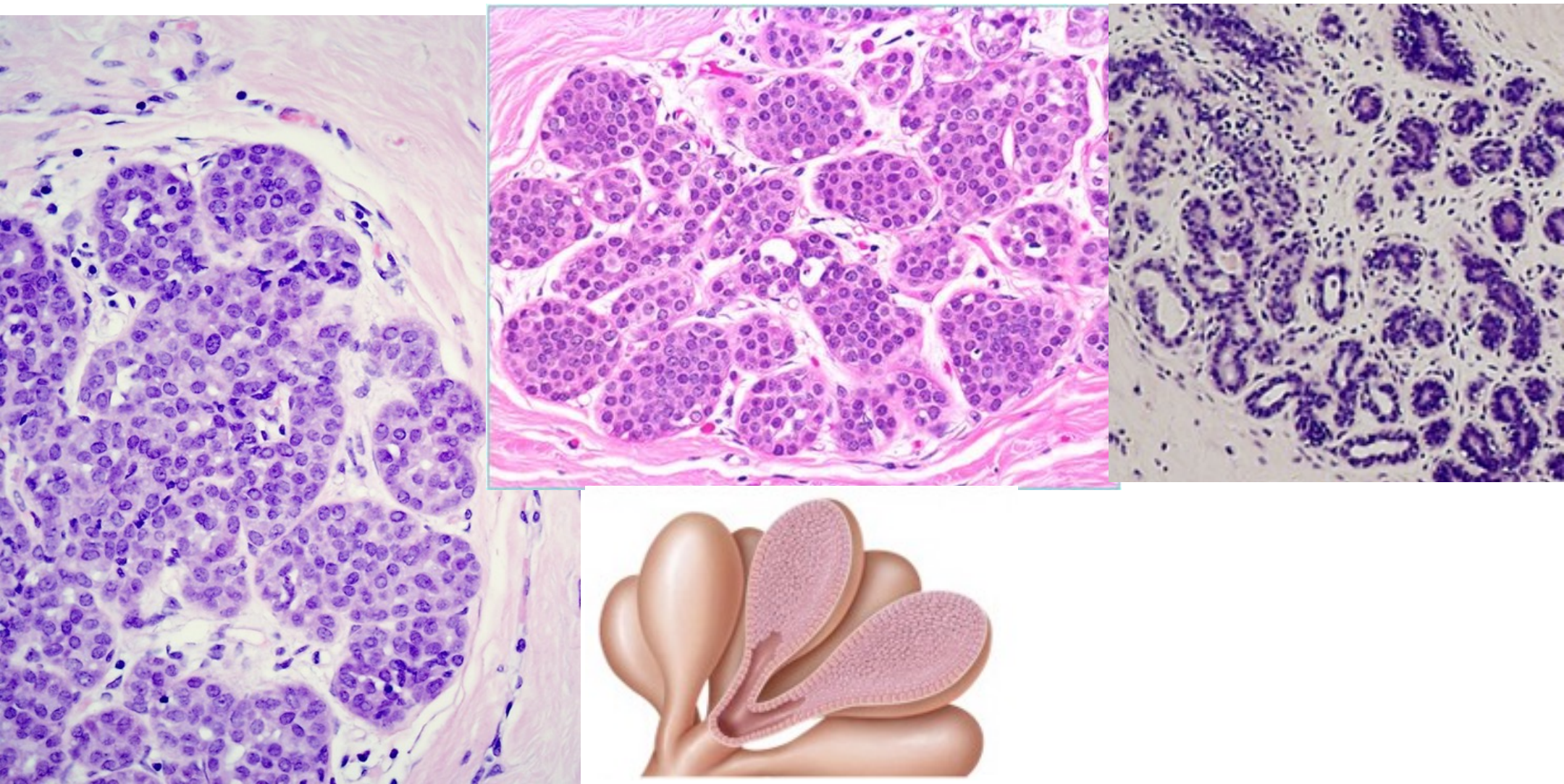
Carcinoma mammario: Morbo di Paget



Lobular Carcinoma in Situ (LCIS)

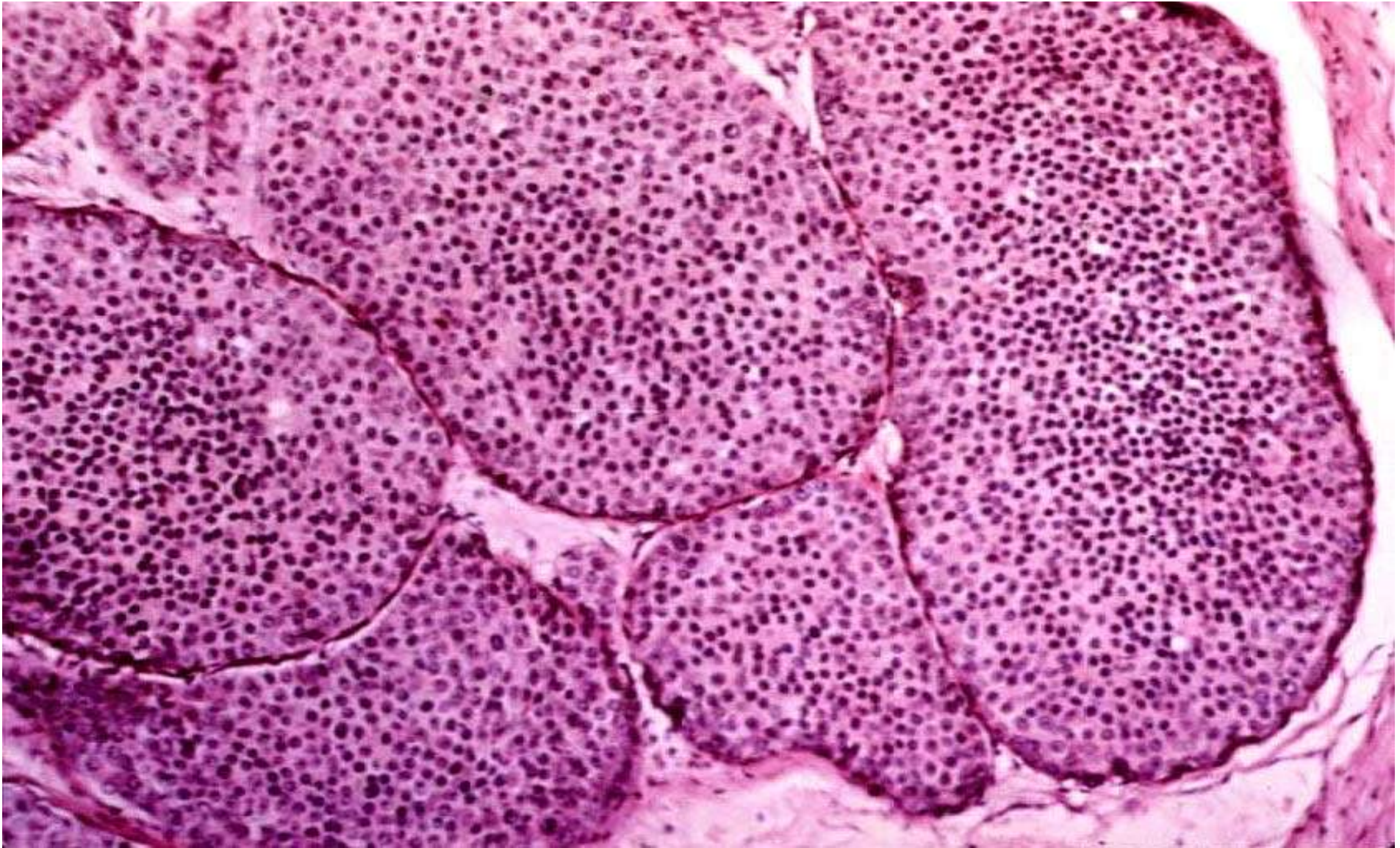
LCIS is a clonal proliferation of cells within ducts and lobules that grow in a discohesive fashion, usually due to an acquired loss of the tumor suppressive adhesion protein E-cadherin. The term “lobular” was used to describe this lesion because the cells expand but do not distort involved spaces and, thus, the underlying lobular architecture is preserved. LCIS is always an incidental biopsy finding, since it is not associated with calcifications or stromal reactions that produce mammographic densities. As a result, its incidence (1% to 6% of all carcinomas) did not increase after the introduction of mammographic screening. When both breasts are biopsied, LCIS is bilateral in 20% to 40% of cases, compared with 10% to 20% of cases of DCIS.

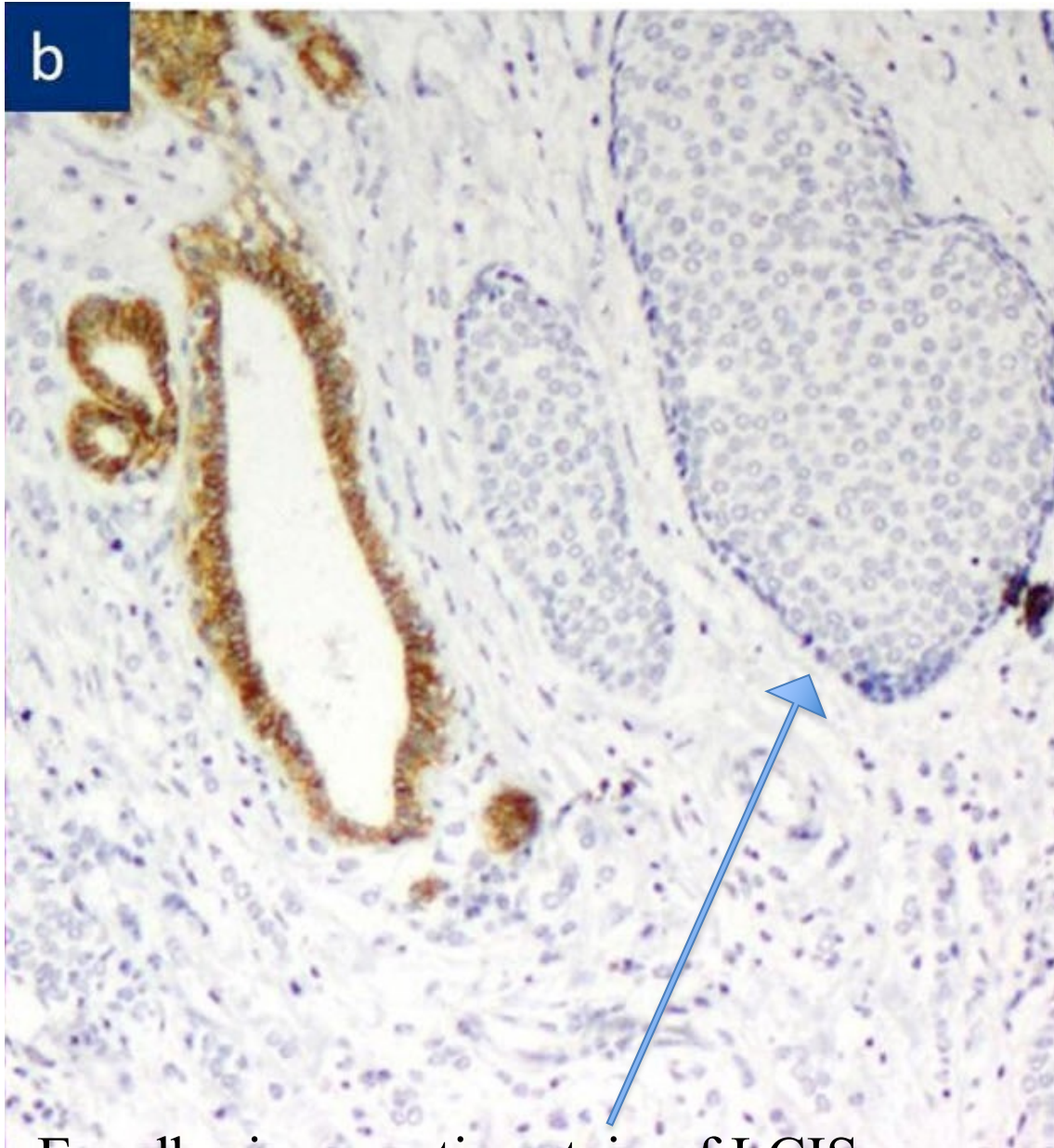
In 2017 Lobular carcinoma in situ (LCIS) has been removed from the staging classification system and is no longer included in the pathologic tumor in situ (pTis) category. LCIS is treated as a benign entity with an associated low risk for developing carcinoma, except for the pleomorphic and florid variants.



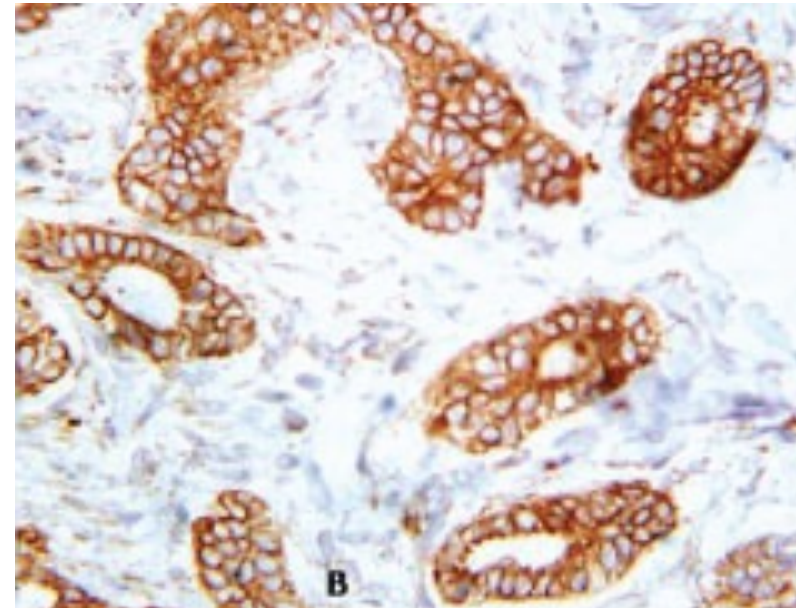
CA DI TIPO LOBULARE, IN SITU

Carcinoma lobulare in situ





E cadherin: negative stain of LCIS



E cadherin stain of normal breast

Carcinoma invasivo

Il carcinoma invasivo può essere distinto in diversi sottogruppi clinicamente importanti sulla base delle caratteristiche morfologiche e molecolari. I carcinomi della mammella presentano un'alta varietà di sottotipi morfologici. In base alle caratteristiche morfologiche i carcinomi mammari sono distinti in:

- Duttale “no special type”, (è il più frequente, circa due terzi dei casi)
- Forme speciali

In tempi relativamente recenti, studi di espressione genica hanno consentito di suddividere i carcinomi della mammella in sottotipi molecolari, con importanti ricadute sulla pianificazione terapeutica.

Genotipo/fenotipo

In base al profilo molecolare, i carcinomi della mammella vengono classificati in rapporto alla cellula di origine e ad alcune caratteristiche biologiche. Vengono distinti al momento quattro principali sottotipi molecolari: luminale A (luminal A), luminale B (luminal B), HER2 positivi (HER2 enriched) e basale (basal-like) anche detto triplo negativo (triple negative) in base alla classificazione clinico-patologica.

Dai nomi utilizzati si deduce facilmente che per tre di essi viene proposto un rapporto con normali tipi di cellule della mammella: le cellule epiteliali che rivestono il lume ghiandolare (luminali), le cellule che sono in posizione basale (basali). La caratteristica principale dei tipi luminali è l'espressione di geni codificano per i recettori estrogenici (ER) e di geni comunque correlati agli estrogeni. L'assenza di questi geni caratterizza gli altri tipi. Il gruppo HER2 positivo ha caratteristiche non riferite al tipo di cellule, bensì biologiche (amplificazione del gene HER2).

CLASSIFICAZIONE CLINICO-PATOLOGICA

TABELLA 17.1 Classificazione clinico-patologica "surrogato" della classificazione molecolare del carcinoma della mammella

Luminali A	ER e PgR + ^a / HER2-/basso Ki67 ^b
Luminali B HER2 negativi HER2 positivi	ER+/HER2-/elevato Ki67 ^c (qualsiasi PgR) ER+/HER2+ (qualsiasi Ki67, PgR)
HER2 positivi (non luminali)	ER-/PgR-/HER2+
Basali (o tripli negativi)	ER-/PgR-/HER2-

^a se $\geq 1\%$ (valori compresi tra 1 e 9% sono considerati equivoci o a bassa espressione);

^b se $< 20\%$, indicativamente;

^c se $\geq 20\%$, indicativamente.

St. Gallen, 2015.

L'espressione immunohistochimica di ER e PgR, l'iper-espressione di HER2 e l'attività proliferativa (ki67) forniscono una classificazione surrogato del sottotipo molecolare di ciascun tumore

I carcinomi Luminal A rappresentano dal 40 al 55% di tutti i carcinomi invasivi e sono i più frequenti nelle pazienti anziane.

I carcinomi Luminal B (che possono essere sia HER2+ che HER2-) rappresentano il 15-20% di tutti i carcinomi invasivi.

I carcinomi HER2 + non luminali rappresentano circa il 20% di tutti i carcinomi invasivi. Questi carcinomi sono relativamente più frequenti nelle donne giovani e possono dare metastasi precoci per via ematogena. Prima dell'avvento della HER2-targeted therapy questi tumori avevano una cattiva prognosi. La terapia con anticorpi che bloccano il recettore HER2 (il più comune è il trastuzumab) ha una risposta eccellente, e la prognosi di queste pazienti è molto migliorata.

I carcinomi tripli negativi o «basali» rappresentano circa il 15% di tutti i carcinomi invasivi. Sono relativamente frequenti in pre-menopausa e per loro non c'è ancora una target therapy. La prognosi non è buona.

TABELLA 17.2 Raccomandazioni per il trattamento sistemico

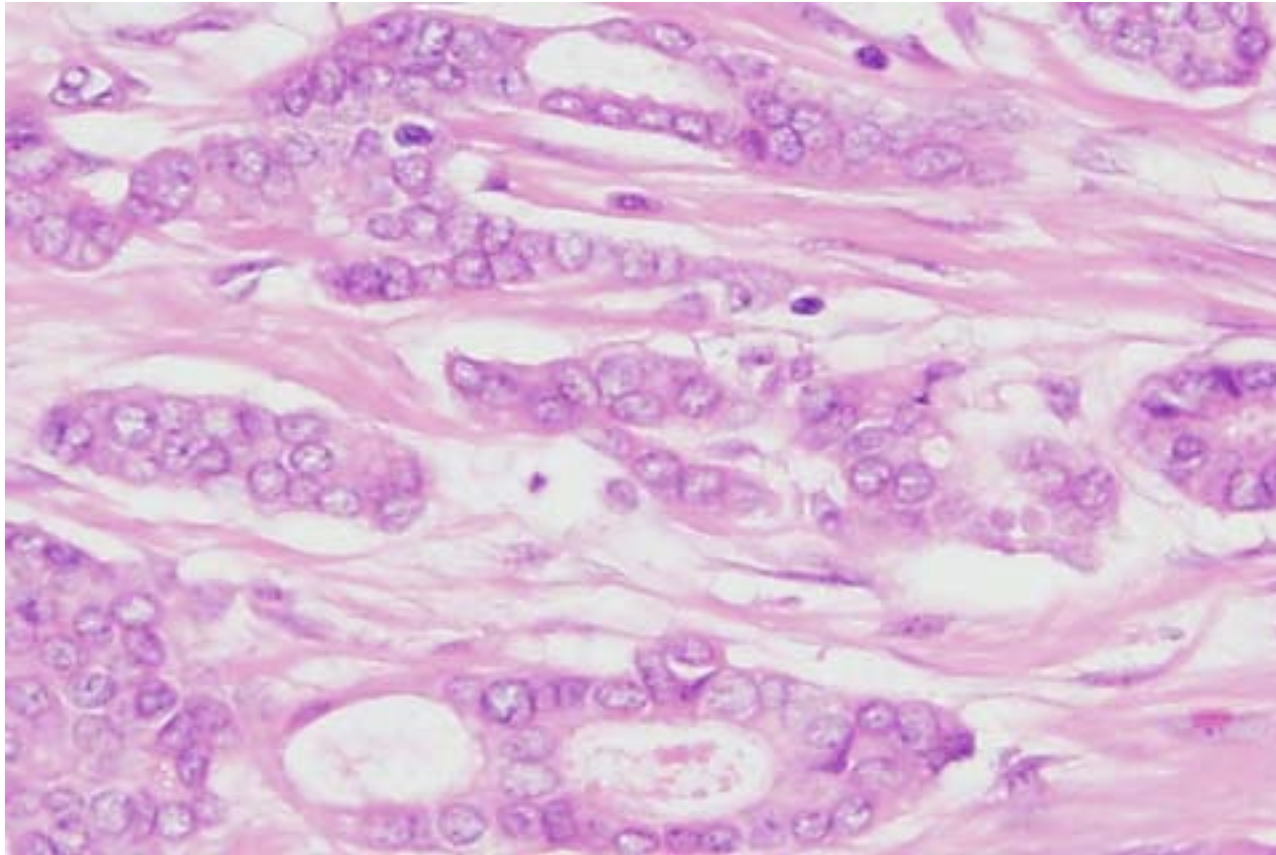
Luminali A	Endocrinoterapia
Luminali B HER2 negativi HER2 positivi	Endocrinoterapia + Chemioterapia Chemioterapia + Terapia anti HER2 + Endocrinoterapia
HER2 positivi (non luminali)	Terapia anti-HER2 + Chemioterapia
Basali Alto ki67 (ovvero NST, carcinoma metaplastico o apocrino di alto grado)	Chemioterapia
Basso ki67 (ovvero carcinoma adenoideo- cistico, carcinomi metaplastico o apocrino di basso grado, carcinoma secretorio)	Follow-up

TABLE 23-3 Molecular Subtypes of Invasive Breast Cancer

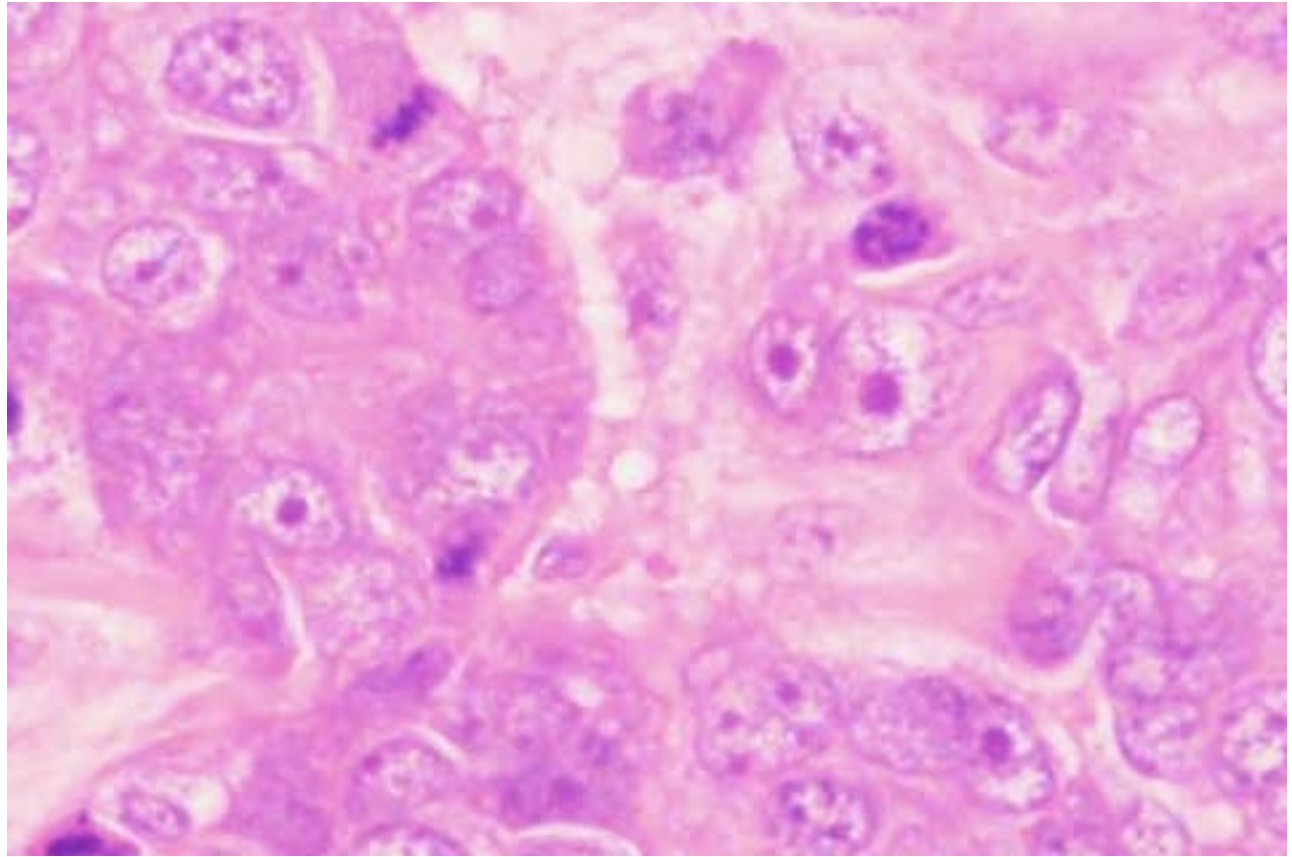
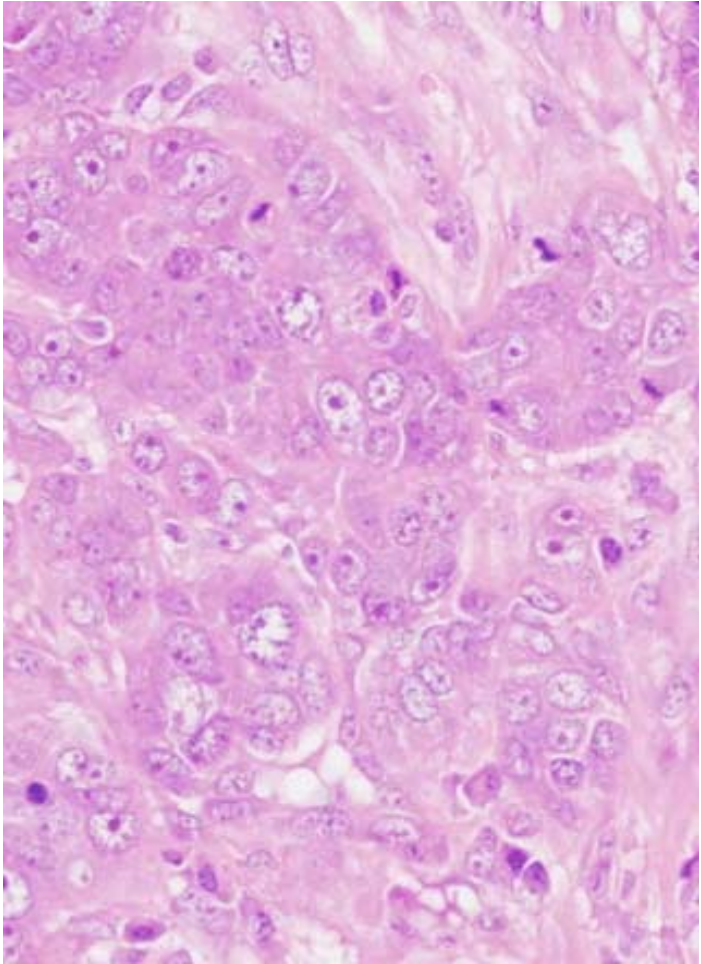
Defining Features	ER-positive, HER2-negative		HER2-Positive (ER-Positive or Negative ⁺)	ER-Negative [†] HER2-Negative
Frequency	~40-55% (Low proliferation)	~10% (High proliferation)	~20%	~15%
Included special histologic types	Well or moderately differentiated lobular, tubular, mucinous	Poorly differentiated lobular	Some apocrine	Medullary, [‡] adenoid cystic, [‡] secretory, [‡] metaplastic
Typical patient groups	Older women, men, cancers detected by mammographic screening	<i>BRCA2</i> mutation carriers	Young women, non-white women, <i>TP53</i> mutation carriers (ER positive)	Young women, <i>BRCA1</i> mutation carriers, African American and Hispanic women
Metastatic pattern	Bone (70%), more common than visceral (25%) or brain (<10%)	Bone (80%) more common than visceral (30%) or brain (10%)	Bone (70%), visceral (45%), and brain (30%) are all common	Bone (40%), visceral (35%), brain (25%) are all common
Relapse pattern	Late, >10 years, long survival possible with metastases	Intermediate	Usually short, <10 years, survival with metastases rare	Usually short, <5 years, survival with metastases rare
Complete response to chemotherapy	<10%	~10%	ER positive—15% ER negative—>30%	~30%

CARCINOMA INFILTRANTE

- “No special type. Rappresenta circa il 70% dei carcinomi infiltranti.

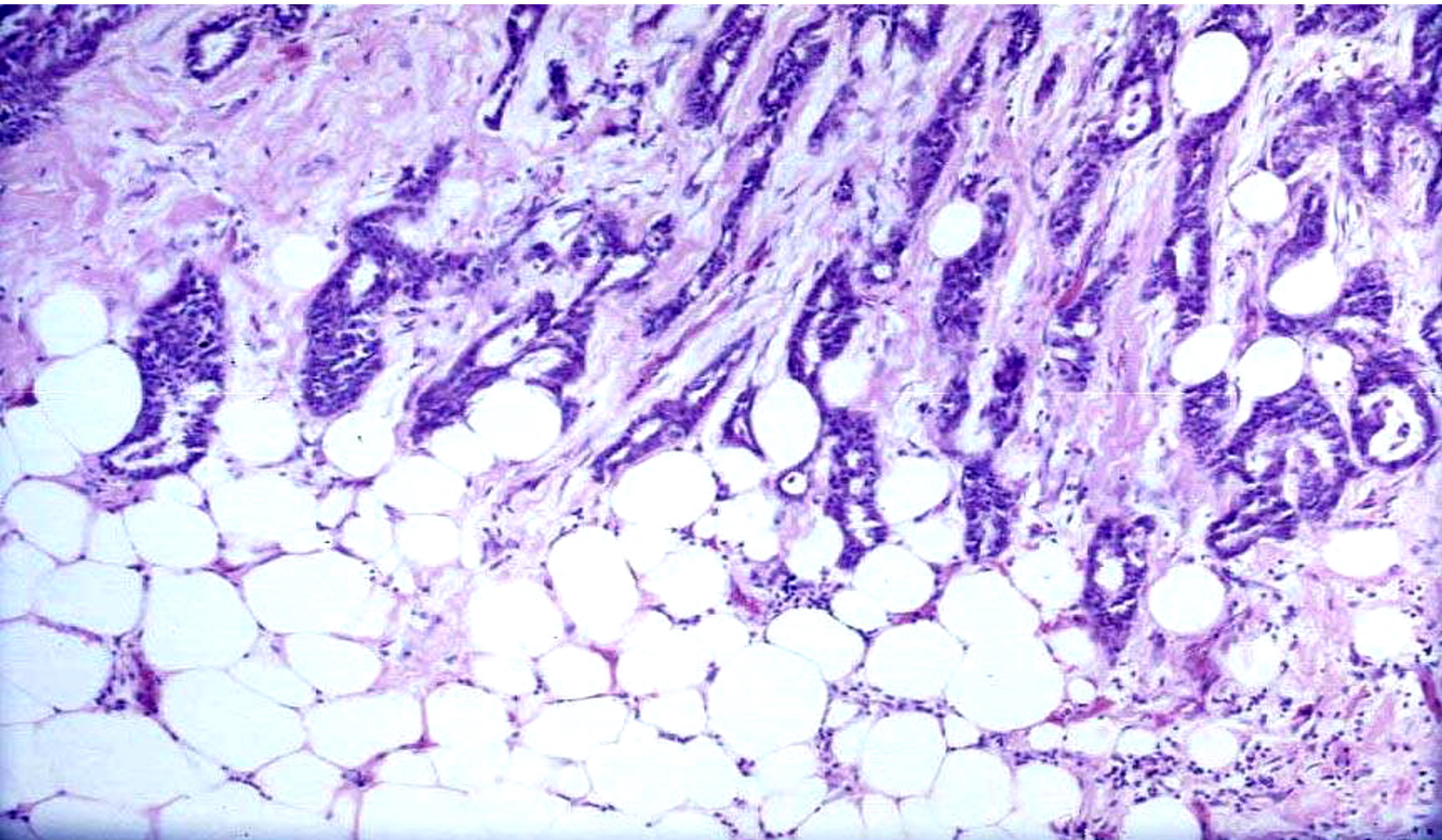


Grado 1: si distinguono strutture duttali, le mitosi sono scarse, i nuclei sono leggermente aumentati di dimensioni, con nucleoli poco evidenti



Carcinoma infiltrante, NST, Grado 3: non si distinguono strutture duttali, le mitosi sono numerose, i nuclei sono voluminosi, pleomorfi, con nucleoli evidenti.

Carcinoma duttale infiltrante



CARCINOMI INFILTRANTI “SPECIAL TYPE”

Rappresentano circa il 30% dei carcinomi infiltranti. I più comuni sono:

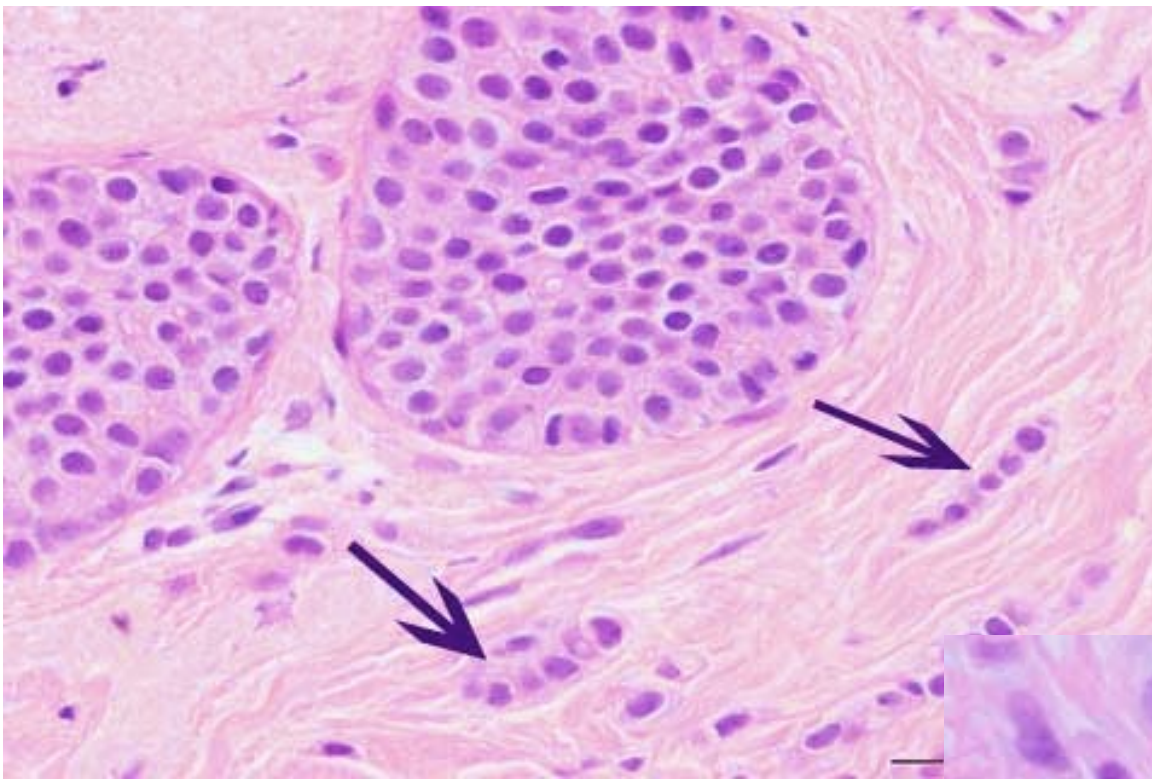
- Carcinoma lobulare infiltrante
- Carcinoma mucinoso
- Carcinoma tubulare
- Carcinoma “medullary type”
- Carcinoma adenoideo cistico (triplo negativo ma con buona prognosi)
- Carcinoma apocrino

LA LISTA COMPLETA E' INFINITA...

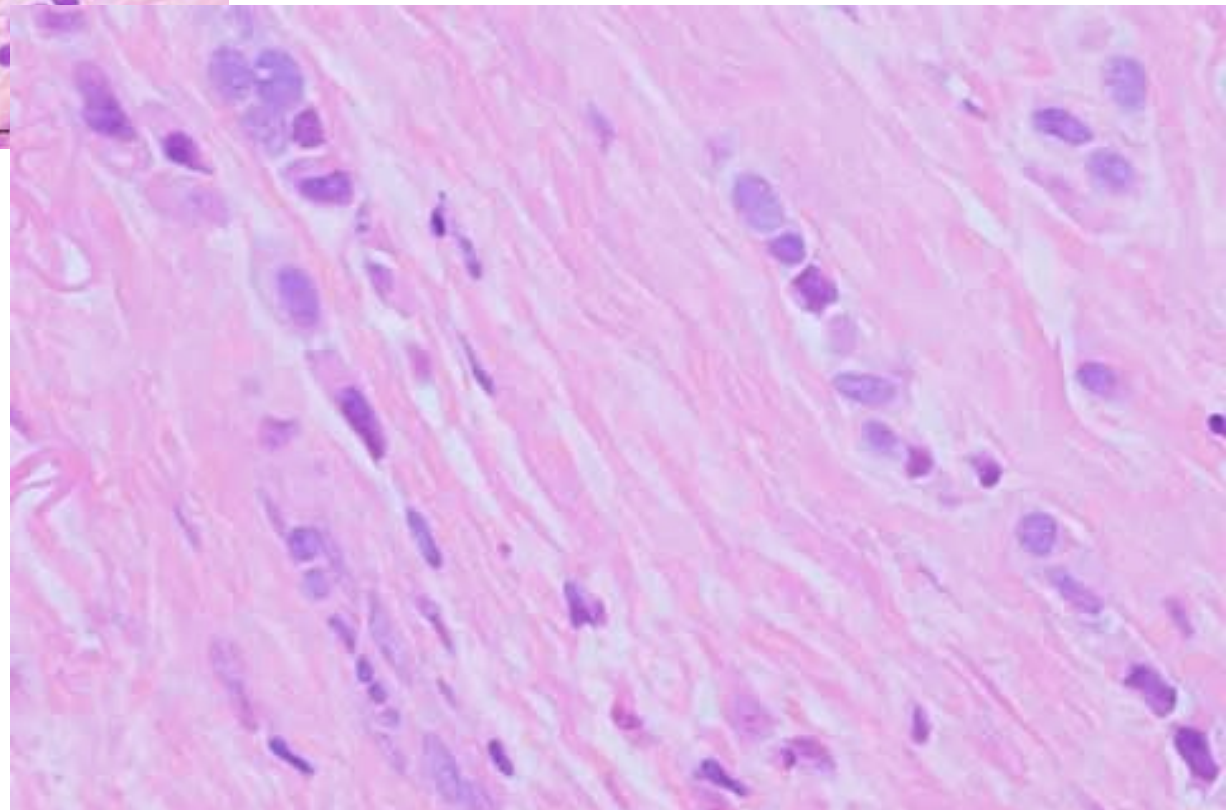
- il carcinoma lobulare, per circa il 5-15%;
- il carcinoma tubulare, per circa il 2-3%;
- il carcinoma cribriforme, per meno dell'1%;
- il carcinoma con aspetti midollari, per meno dell'1%;
- il carcinoma metaplastico, per circa lo 0,2-5%;
- il carcinoma con differenziazione apocrina, per circa il 4%;
- il carcinoma adenoideo-cistico, per meno dello 0,1%;
- il carcinoma mucoepidermoide, per circa lo 0,3%;
- il carcinoma polimorfo, rarissimo;
- il carcinoma mucinoso, per circa il 2%;
- il carcinoma con aspetti neuroendocrini, per meno dell'1%, più frequentemente in età avanzata;
- il carcinoma papillare, raro (dati epidemiologici non disponibili);
- il carcinoma micropapillare, per circa lo 0,9-2%;
- il carcinoma secretorio, per meno dello 0,15%, tipicamente nei bambini, raramente nell'adulto;
- il carcinoma oncocitico, rarissimo;
- il carcinoma sebaceo, rarissimo;
- il carcinoma ricco in lipidi, per meno dell'1,6%;
- il carcinoma a cellule chiare ricco in glicogeno, per circa l'1-3%;
- il carcinoma a cellule aciniche, rarissimo.

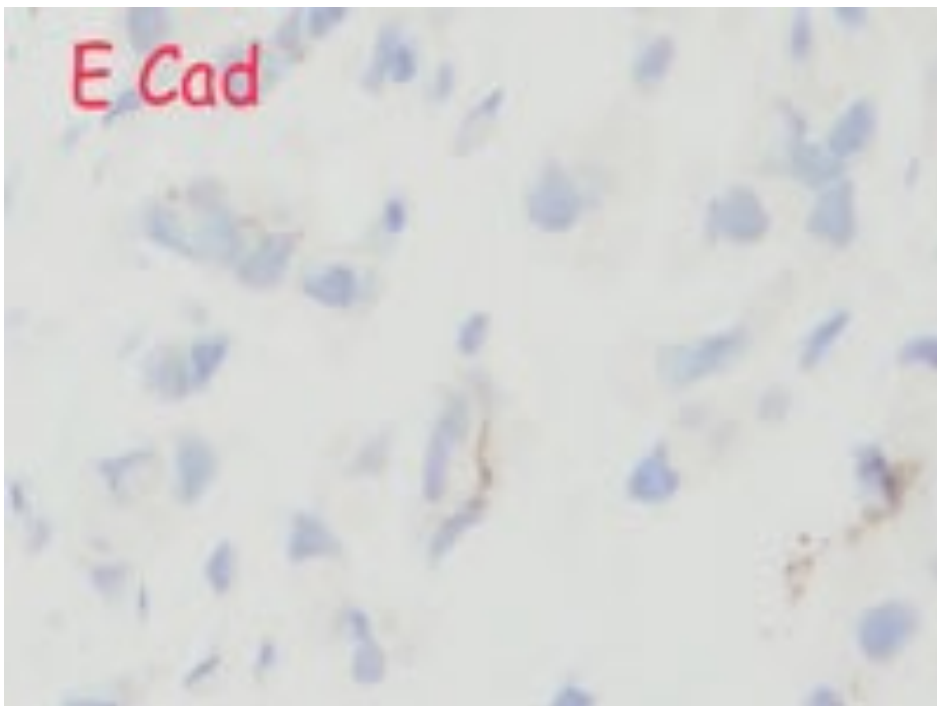
**E' IMPORTANTE
RICORDARE CHE PER LA
MAGGIOR PARTE QUESTI
ISTOTIPI SPECIALI (FATTA
ECCEZIONE PER IL CA
LOBULARE) SO.NO
RARISSIMI**

Ca Lobulare infiltrante. Perdita di E-caderina, con conseguente perdita di coesività delle cellule

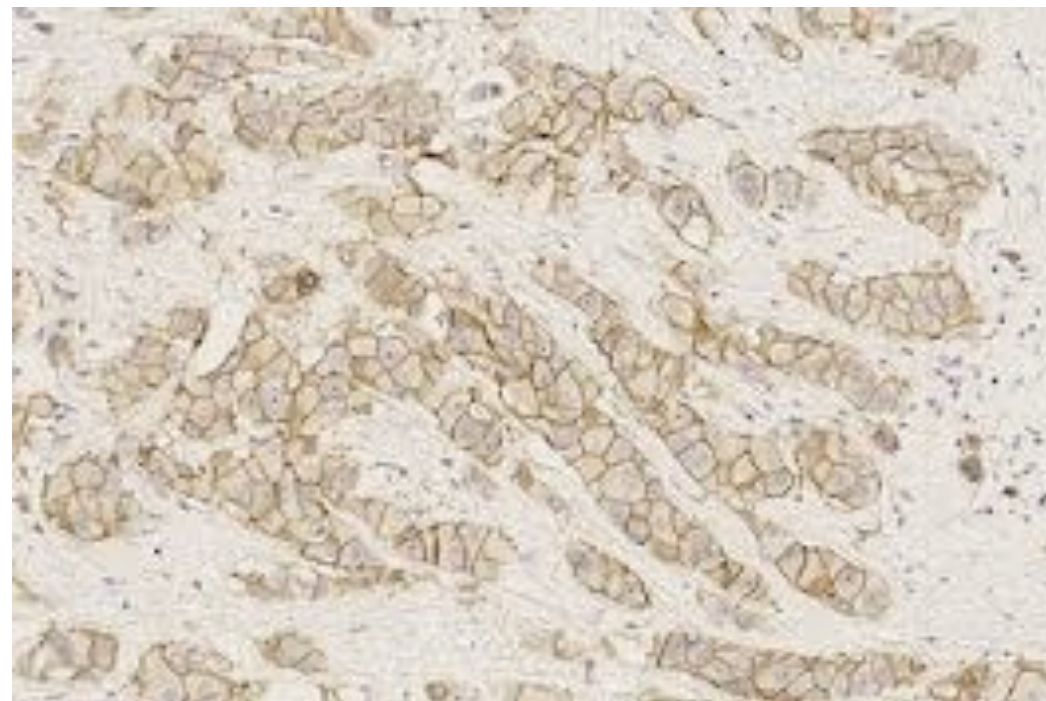


Infiltrazione a filiera singola delle cellule neoplastiche



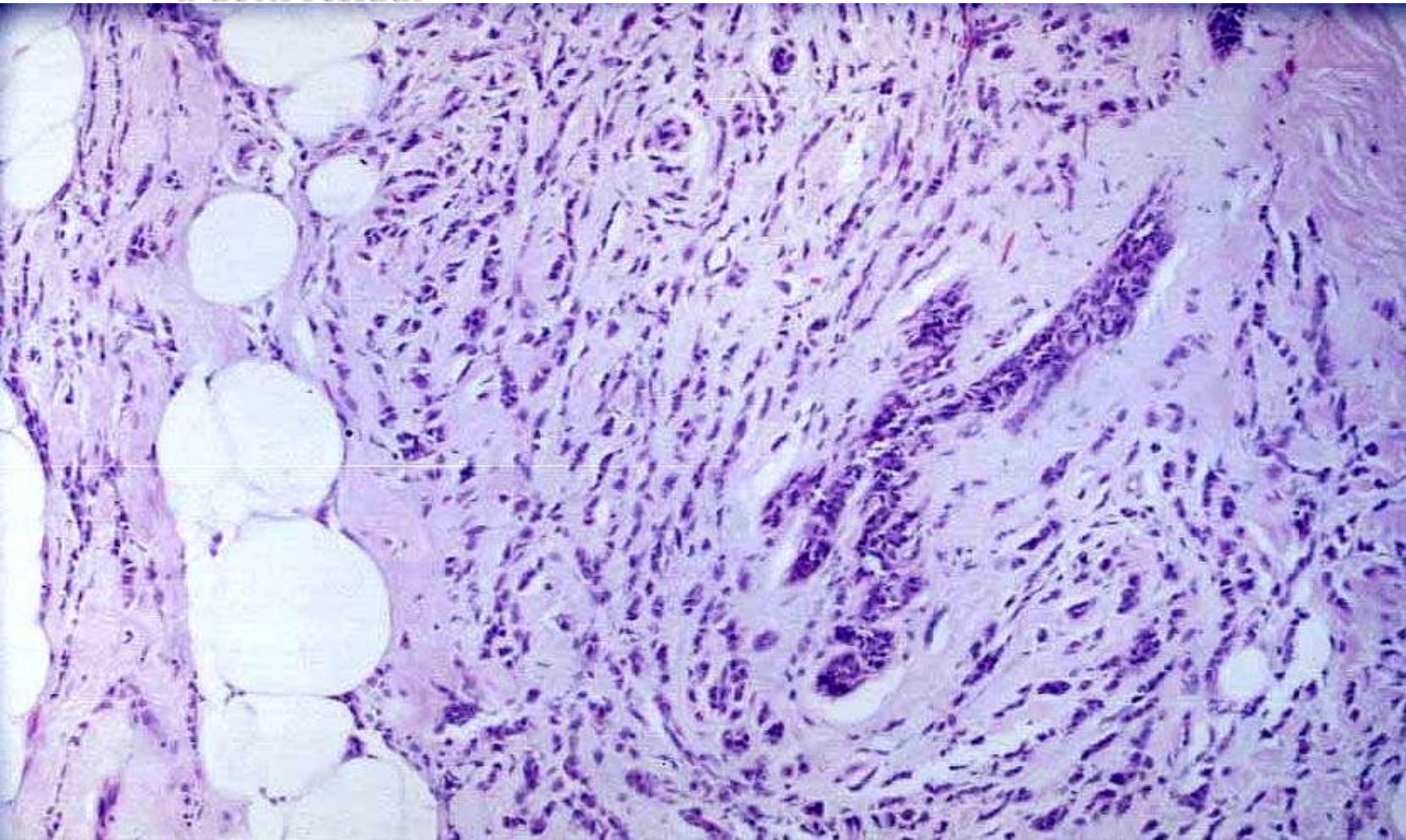


Ca. lobulare infiltrante: negatività della colorazione immunoistochimica per la molecola di adesione E caderina



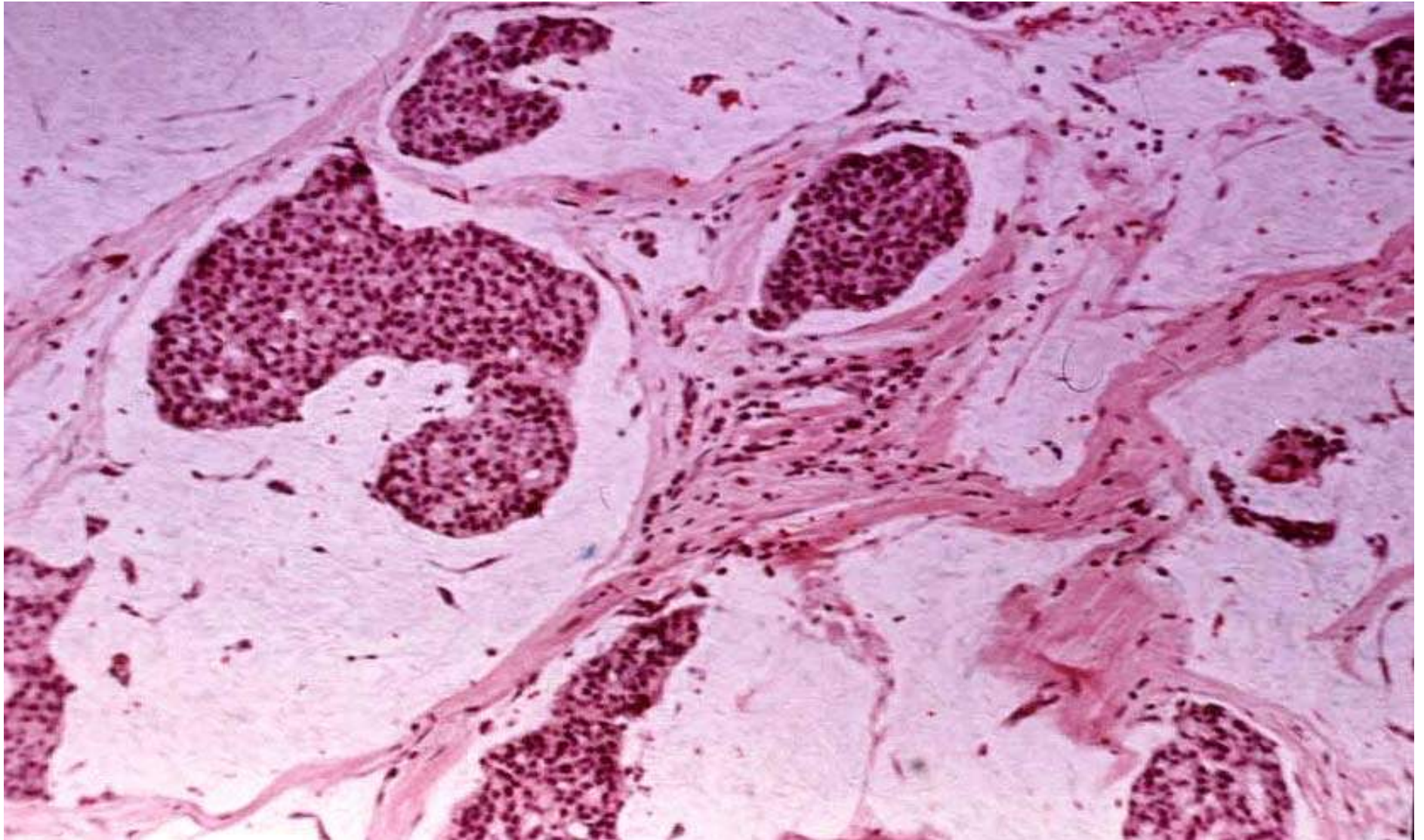
Colorazione positiva nel carcinoma infiltrante NST

Carcinoma lobulare infiltrante: infiltrazione concentrica intorno a dotti residui

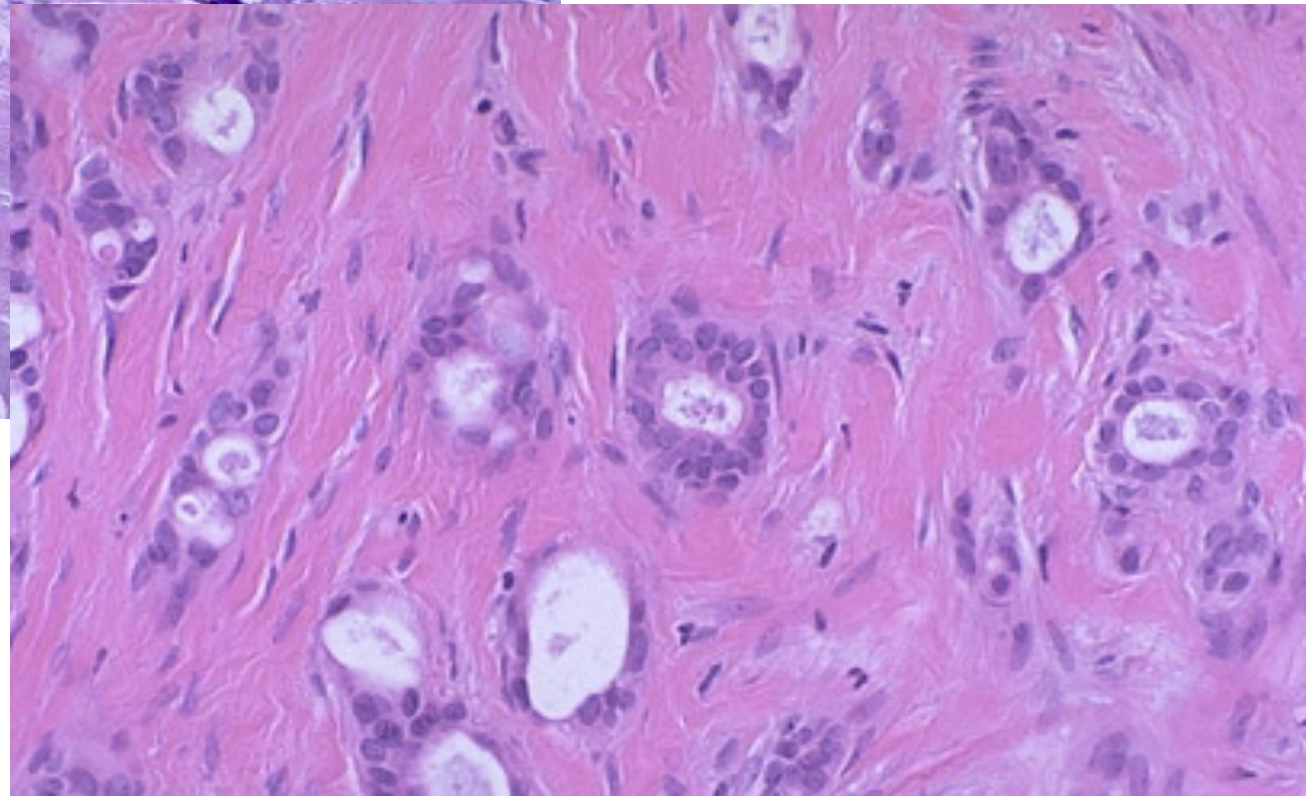
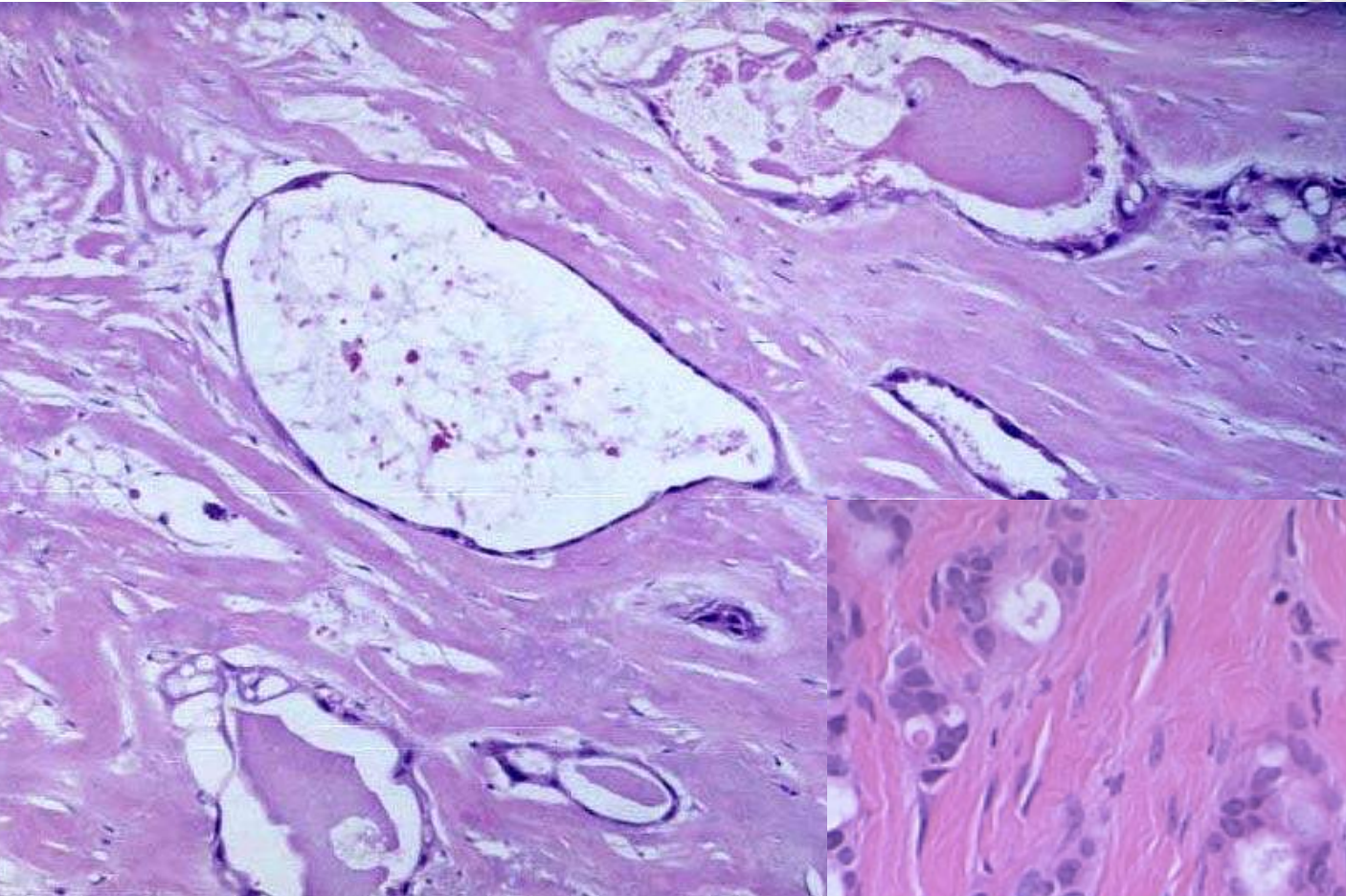


- **Il carcinoma lobulare in situ è multicentrico nel 70% dei casi e bilaterale nel 30-40%**
- **invasivo e bilaterale nel 25-30% dei casi**
- **Il Carcinoma Lobulare spesso non viene diagnosticato alla mammografia perché non presenta calcificazioni**

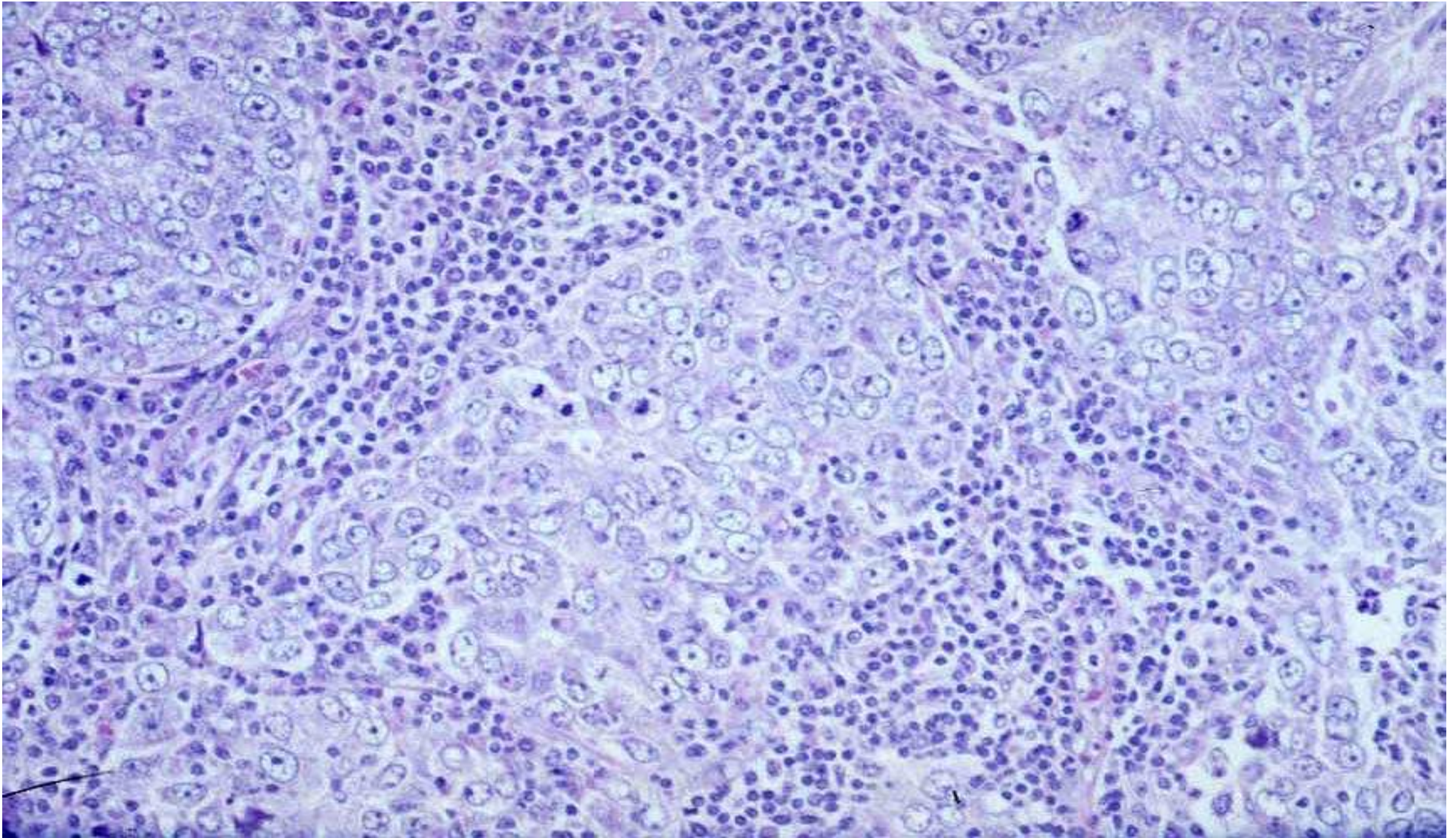
Carcinoma Mucinoso



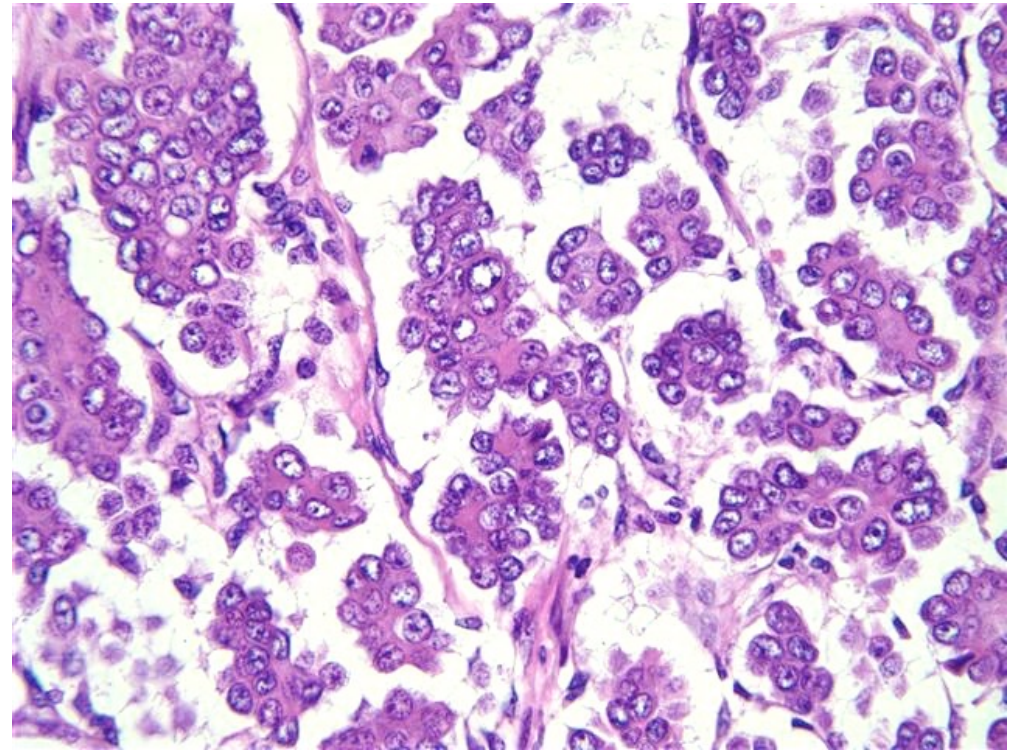
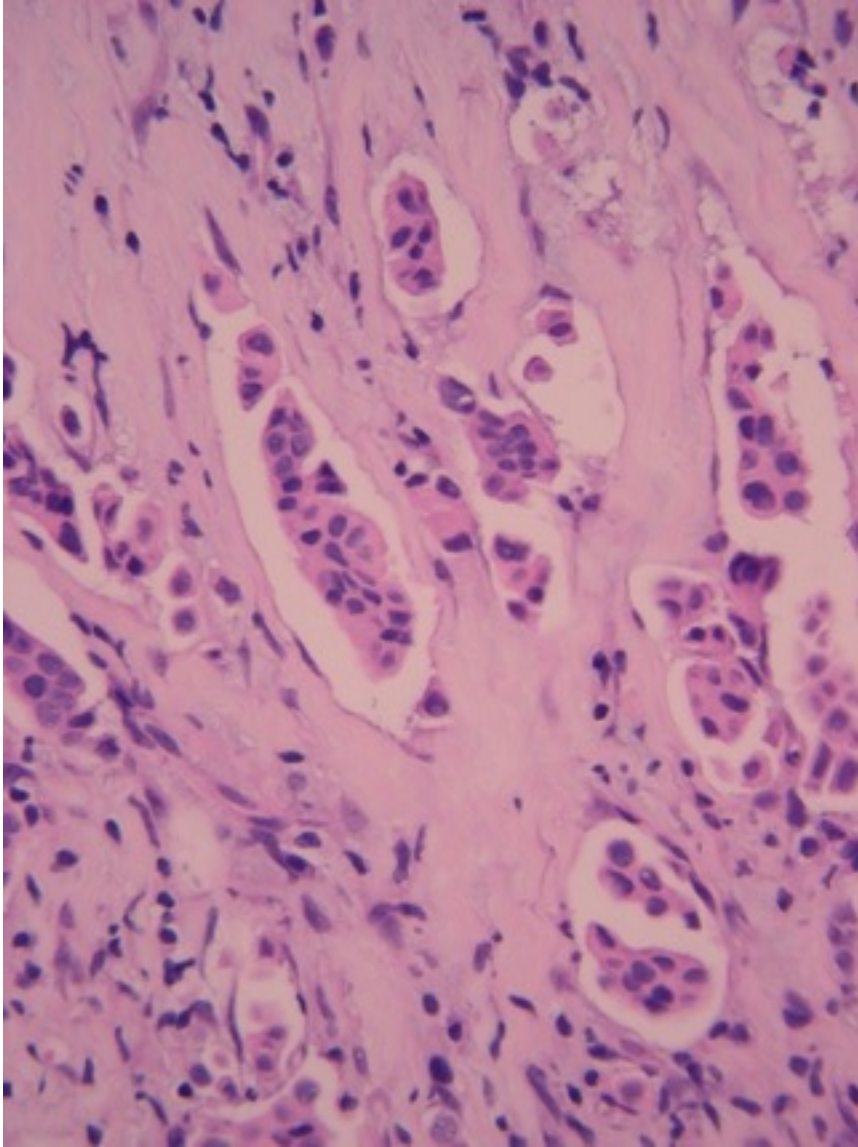
Carcinoma Tubulare



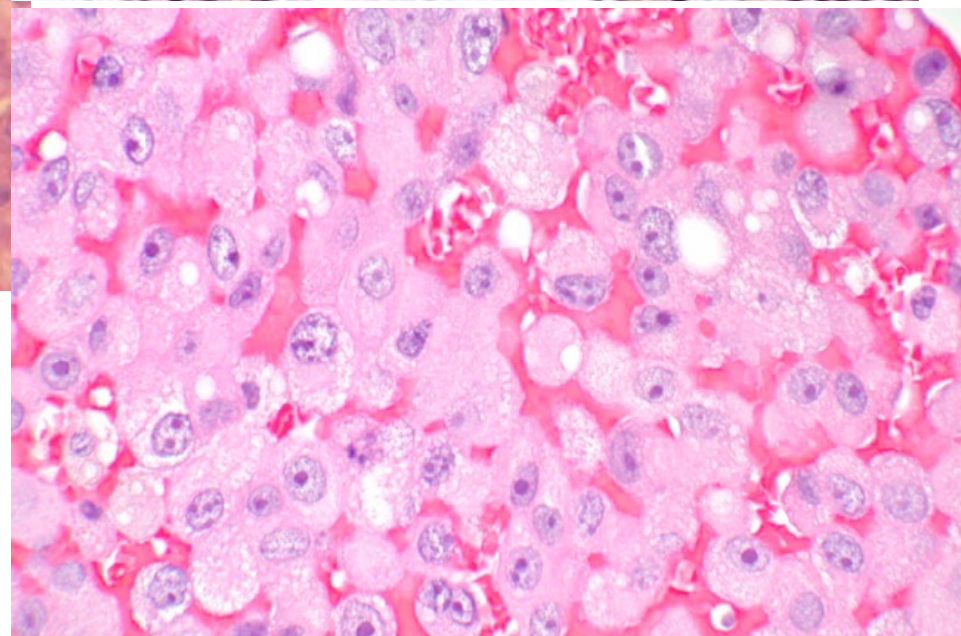
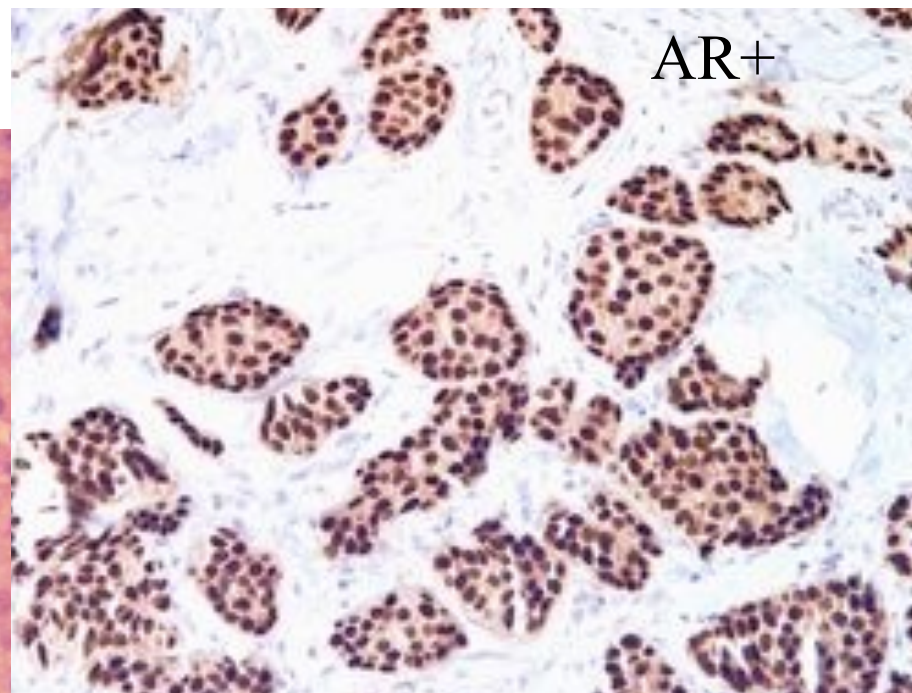
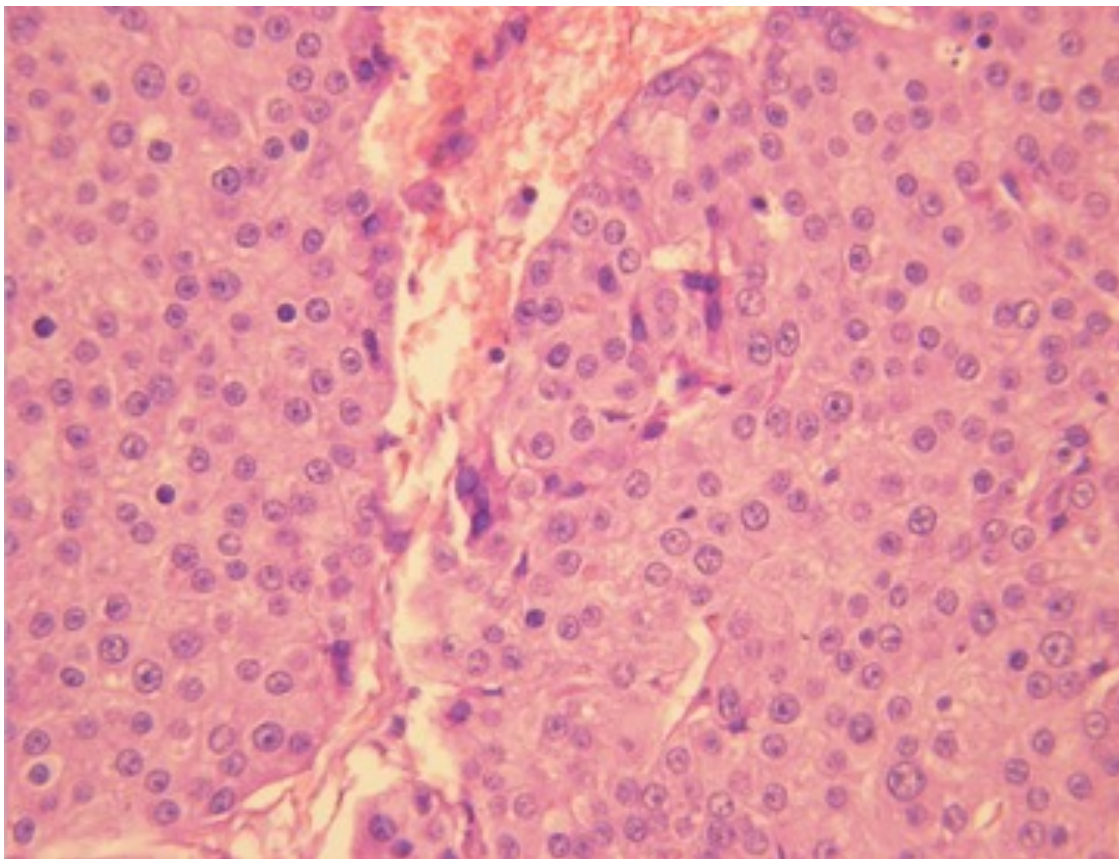
Carcinoma “medullary type”



Carcinoma micropapillare



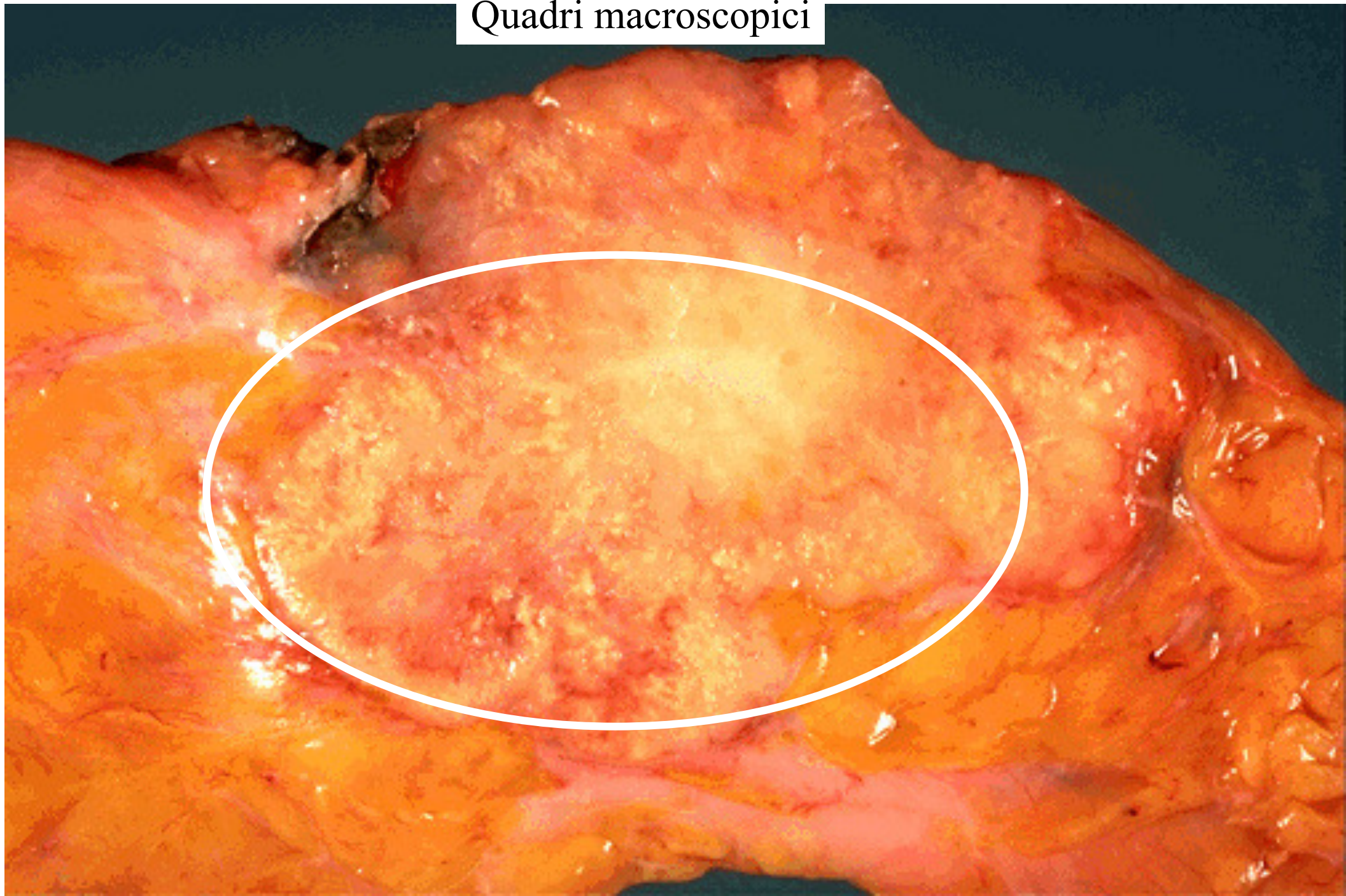
Carcinoma apocrino



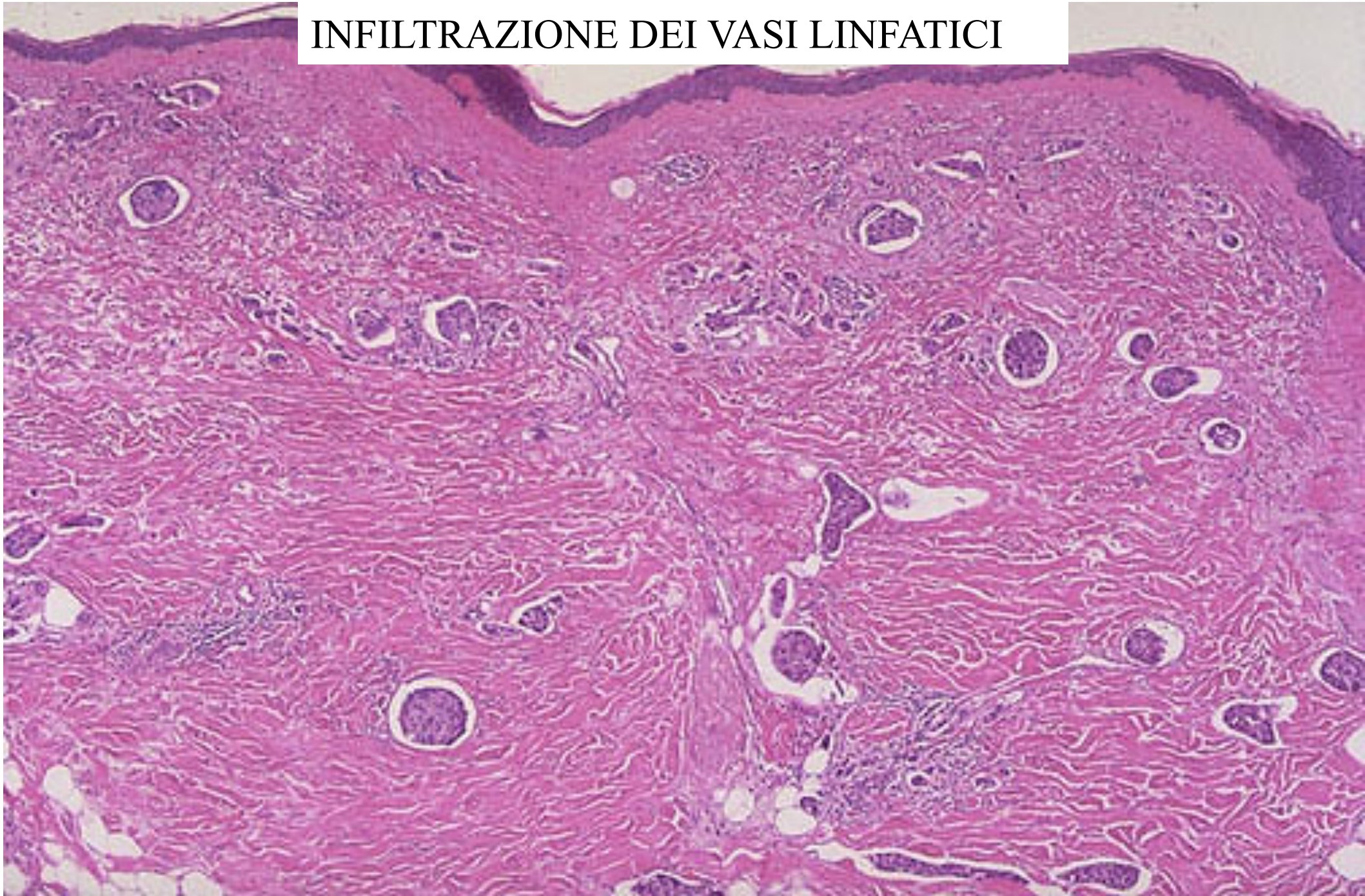
Quadri macroscopici



Quadri macroscopici



INFILTRAZIONE DEI VASI LINFATICI



CUTE A BUCCIA D'ARANCIA



FATTORI PROGNOSTICI

- Dimensioni del tumore
- Stato dei linfonodi ascellari
- Grado istologico
- Tipo istologico (Alcuni carcinomi special type, come il ca. tubulare, sono associati a prognosi migliore)
- Età della paziente (< 35 anni: prognosi peggiore)
- Classificazione molecolare

Stadiazione

TNM

Tumore primitivo (T):

Tx: tumore primitivo non definibile

T0: tumore primitivo non evidenziabile

Tis: carcinoma in situ:

Tis (DCIS) Carcinoma duttale in situ

Tis (LCIS) Carcinoma lobulare in situ

Tis (Paget) Malattia di Paget del capezzolo senza che sia evidenziabile il tumore

T1: tumore della dimensione massima fino a 2 cm

T1mic: microinvasione della dimensione massima di 0.1 cm

T1a: tumore dalla dimensione compresa tra 0.1 cm e 0.5 cm

T1b: tumore dalla dimensione compresa tra 0.5 cm e 1.0 cm

T1c: tumore dalla dimensione compresa tra 1.0 cm e 2.0 cm

T2: tumore superiore a 2.0 cm ma non superiore a 5.0 cm nella dimensione massima

T3: tumore superiore a 5.0 cm nella dimensione massima

T4: tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica o alla cute

T4a: estensione alla parete toracica

T4b: edema (inclusa cute a buccia d'arancia) o ulcerazione della cute o noduli cutanei satelliti situati nella stessa mammella

T4c: presenza contemporanea delle caratteristiche di 4a e 4b

T4d : carcinoma infiammatorio*

*Nota: il carcinoma infiammatorio è un'entità clinico-patologica caratterizzata da un diffuso indurimento infiammatorio della cute della mammella con bordo erisipeloide, di solito senza una massa palpabile.

Stadiazione

Classificazione patologica (pN):

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

pN0: non metastasi nei linfonodi regionali

pN0 (i-): non metastasi nei linfonodi regionali, IHC negativa

pN0 (i+): non metastasi nei linfonodi regionali, IHC positiva, no cluster IHC > 0.2 mm

pN0 (mol-): non metastasi nei linfonodi regionali, PCR negativa

pN0 (mol+): non metastasi nei linfonodi regionali, PCR positiva

pN1mi: micrometastasi (delle dimensioni massime comprese tra 0,2 e 2 mm)

pN1: metastasi in 1-3 linfonodi ascellari omolaterali, e/o linfonodi mammari interni omolaterali con metastasi microscopica rilevata valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabile

pN1a: metastasi in 1-3 linfonodi ascellari, includendo almeno un linfonodo delle dimensioni massime > 2 mm

pN1b: linfonodi mammari interni con metastasi microscopica rilevata valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabile

pN1c: metastasi in 1-3 linfonodi ascellari e linfonodi mammari interni con metastasi microscopica rilevata valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabile

pN2: metastasi in 4-9 linfonodi ascellari omolaterali, o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili in assenza di metastasi in linfonodi ascellari

pN2a: metastasi in 4-9 linfonodi ascellari, includendo almeno un linfonodo delle dimensioni massime > 2 mm

pN2b: metastasi clinicamente rilevabile in linfonodi mammari interni in assenza di metastasi in linfonodi ascellari

pN3: metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi sottoclavicolari omolaterali; o metastasi clinicamente rilevabili in linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di metastasi in uno o più linfonodi ascellari; o in > 3 linfonodi ascellari con metastasi microscopiche, clinicamente negative, in linfonodi mammari interni; o in linfonodi sovraclaveari omolaterali

pN3a: metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali (almeno uno delle dimensioni massime > 2 mm); o metastasi in linfonodi sottoclavicolari

pN3b: metastasi clinicamente rilevabili in linfonodi mammari interni in presenza di metastasi in linfonodi ascellari; o metastasi in > 3 linfonodi ascellari e linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche rilevate valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili

pN3c: metastasi in linfonodo(i) sovraclaveare(i)

a non clinicamente rilevabile=non rilevabile mediante esame clinico o diagnostica per immagini (esclusa la linfo-scintigrafia)

b clinicamente rilevabile=rilevato mediante esame clinico o diagnostica per immagini o macroscopicamente visibile dal punto di vista anatomopatologico

VALUTAZIONE DELLA BIOLOGIA DEL TUMORE

Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013

A. Goldhirsch^{1*}, E. P. Winer², A. S. Coates³, R. D. Gelber⁴, M. Piccart-Gebhart⁵, B. Thürlimann⁶ & H.-J. Senn⁷ Panel members[†]

It is no longer tenable to consider breast cancer as a single disease. Subtypes can be defined by genetic array testing [1–3] or approximations to this classification using immunohistochemistry [4–7]. These subtypes have different epidemiological risk factors [8, 9], different natural histories [10–12], and different responses to systemic and local therapies

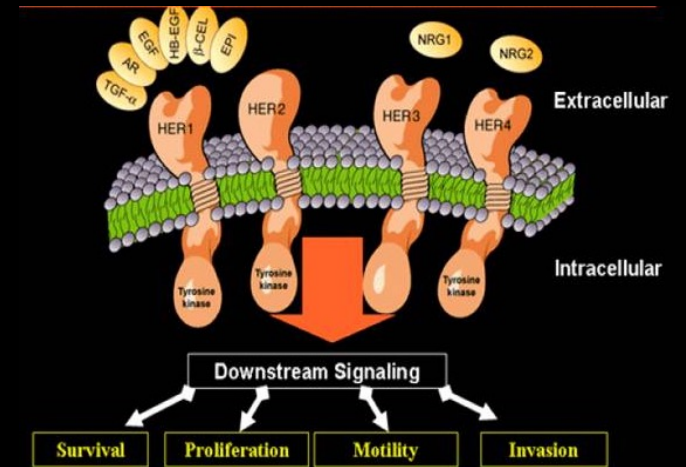
L'istotipo ha un'importanza relativa, ben più importanti per la prognosi e la programmazione terapeutica sono lo stadio e le caratteristiche biologiche del tumore.

Most important ancillary tests for patients with invasive breast cancer in 2019

ER, PR, HER2

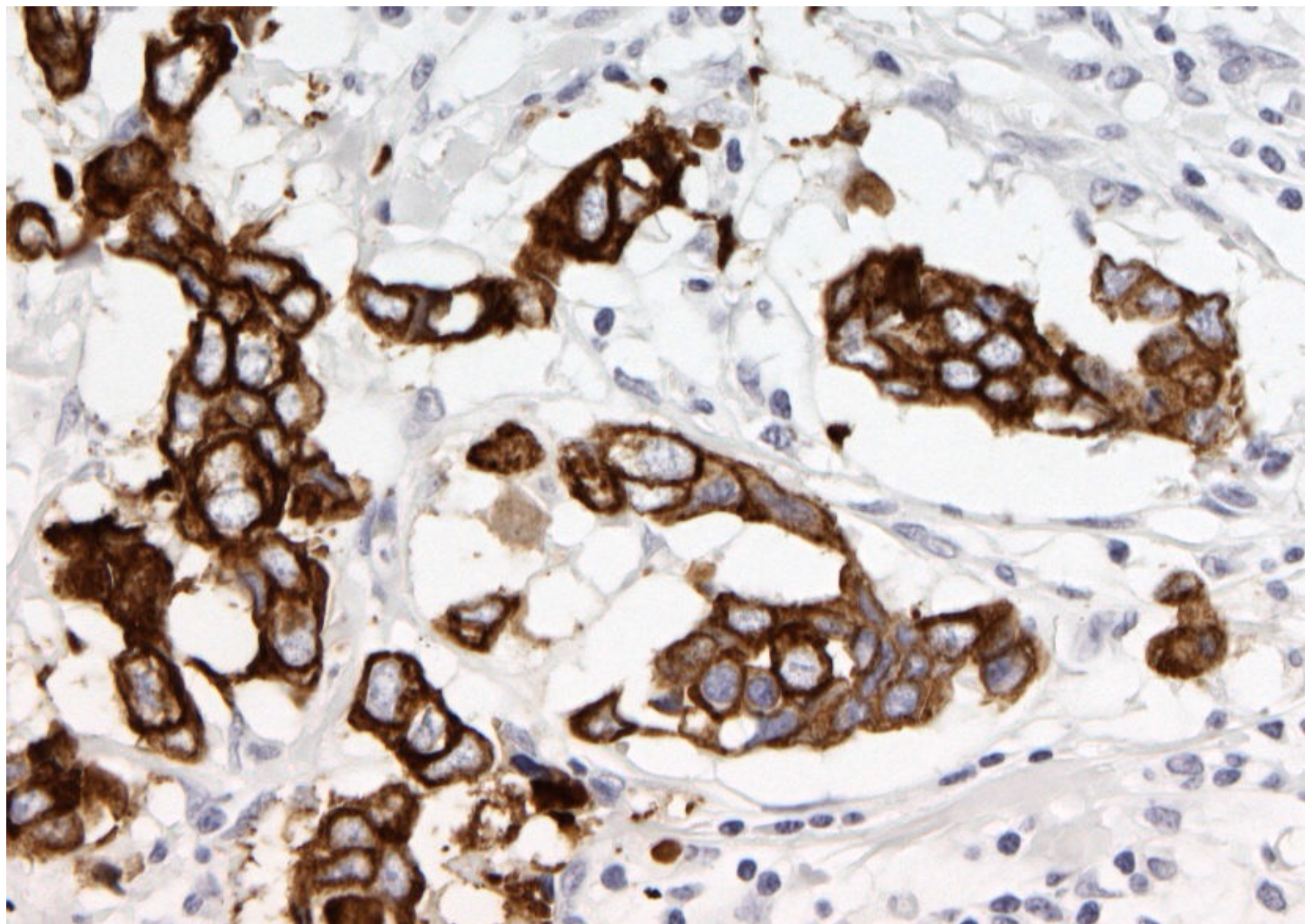
HER2

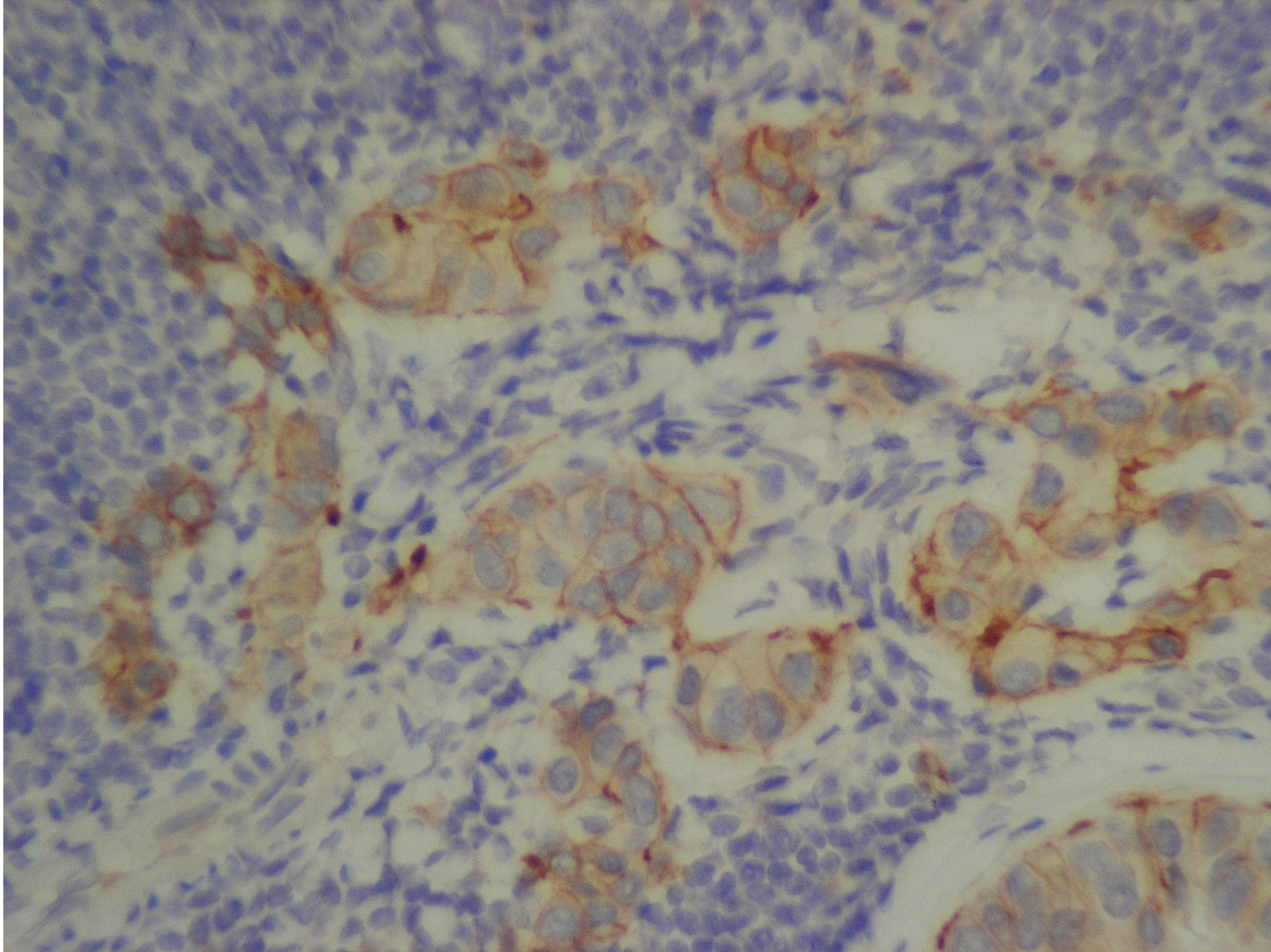
Her2 is one of four related transmembrane epidermal growth factor receptors with intrinsic tyrosine kinase activity. When these receptors form homo- or heterodimers after ligand binding, downstream kinase signaling promotes proliferation through a MAP kinase pathway and blocks apoptosis through AKT-dependent mechanisms. Overexpression of Her2 can lead to unabated kinase activity through either autodimerization or proteolysis.



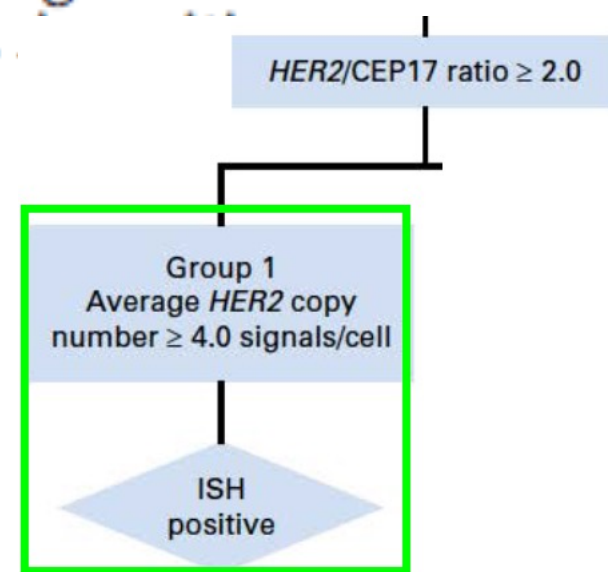
Adapted from Tzahar and Yarden. *Biochim Biophys Acta*. 1998;

Her2 overexpression occurs as a consequence of gene amplification; this is usually demonstrated by immunohistochemical staining showing increased membrane protein expression and is confirmed by fluorescence in situ hybridization (FISH) showing the replicated gene sequence. Of interest, although Her2 overexpression occurs with some frequency in breast cancer, it is only rarely seen in other malignancies.

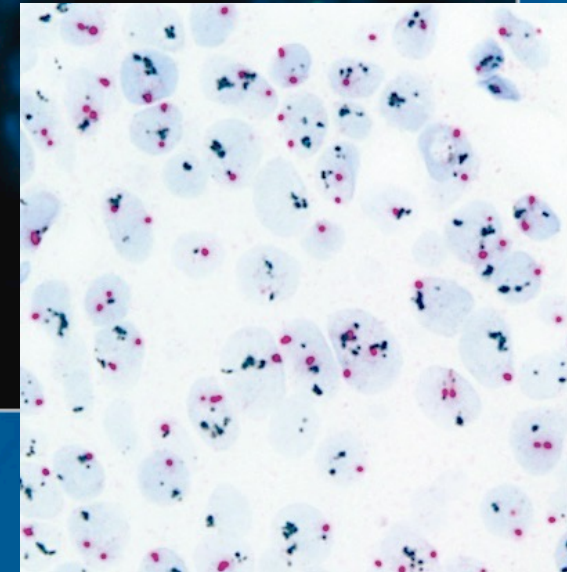
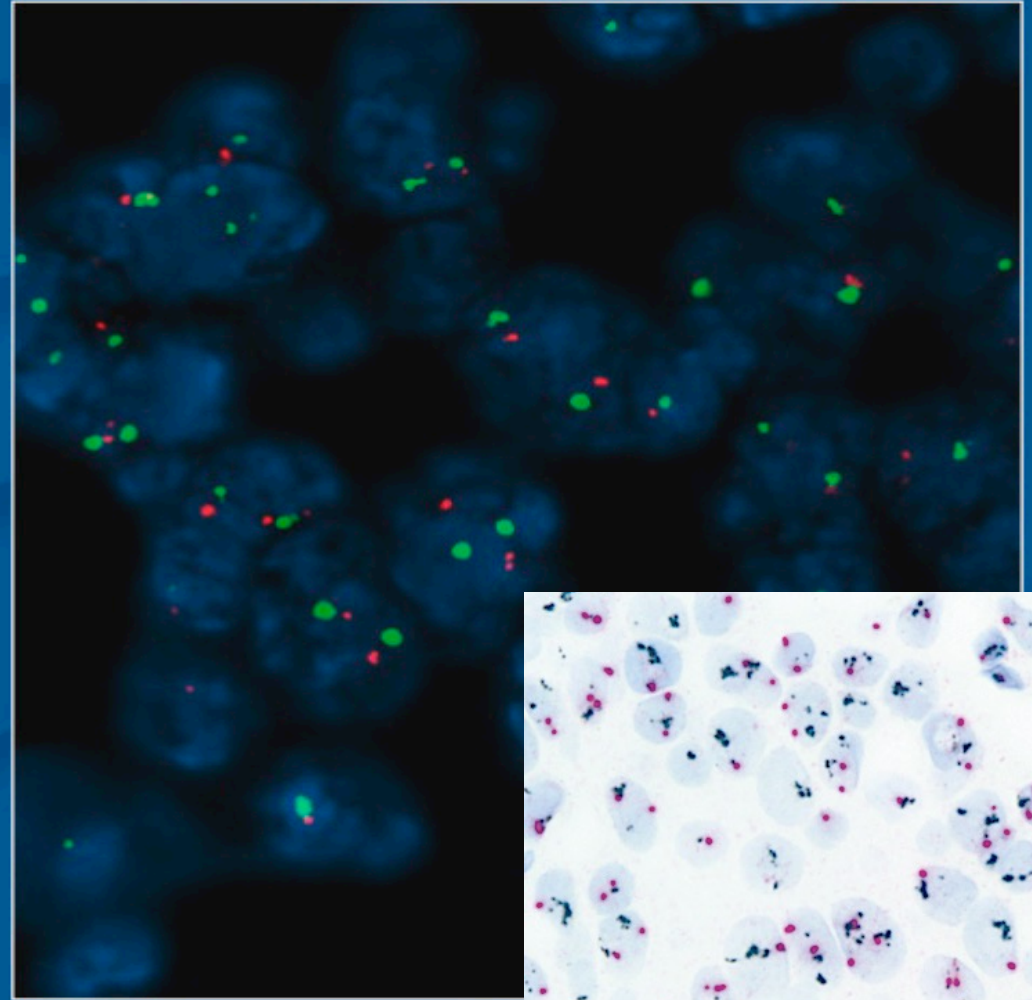
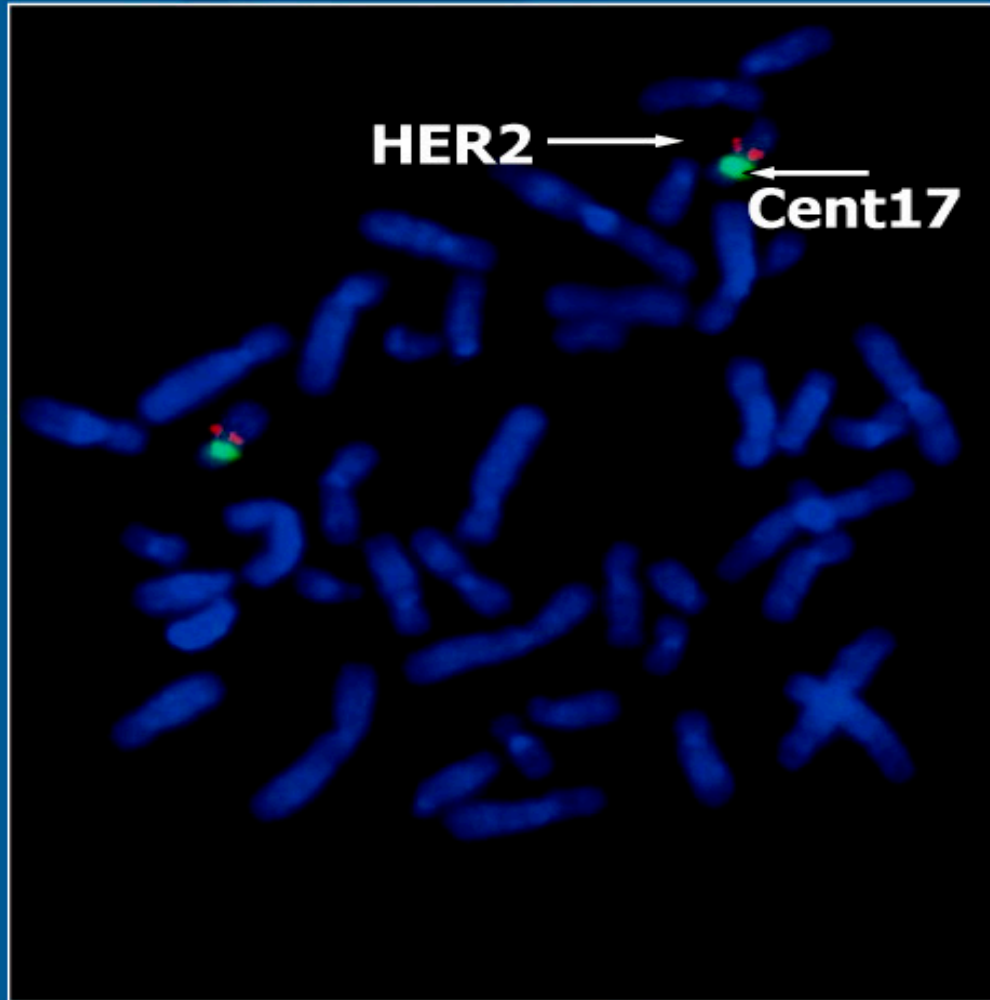




To improve the accuracy of HER-2 testing, the American Society of Clinical Oncology and the College of American Pathologists set out guidelines for laboratories to follow, including recommendations for specimen handling, assay exclusion, and reporting criteria.⁴⁹ A positive HER-2 result is IHC staining of 3+, defined as uniform, intense membrane staining of more than 30% of invasive tumor cells. No further testing is needed for invasive cancers that stain definitely positive (3+) or negative (0, 1+); however, “equivocal” (2+) cases should be examined for gene amplification by fluorescence in situ hybridization.

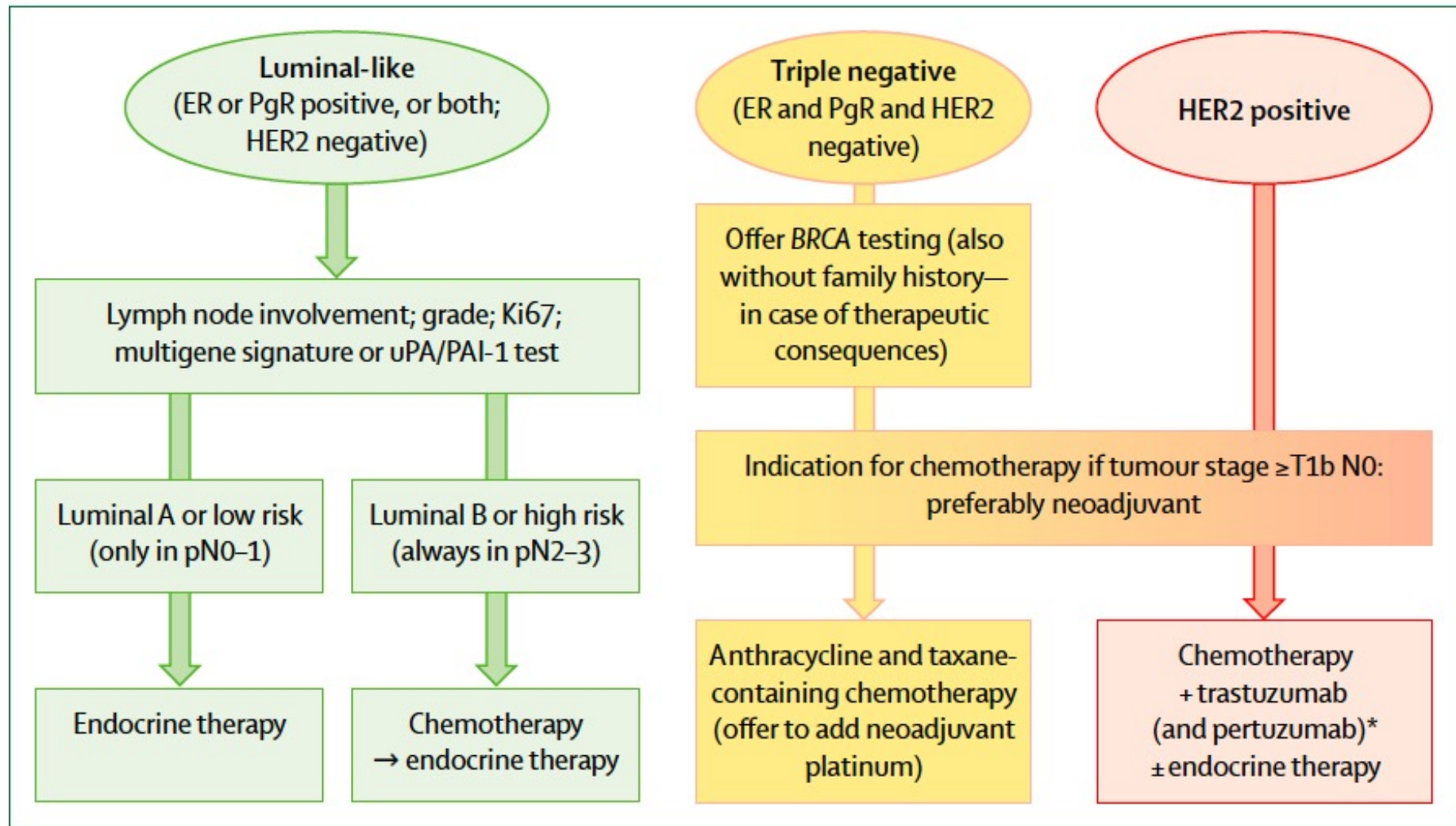


Dual-color FISH



Recognition of Her2 overexpression in a subset of breast cancers led to the development of a monoclonal antibody, trastuzumab, which can block Her2 dimerization or cleavage. Trastuzumab also may promote Her2 internalization and degradation, or kill tumors through antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. If there is no Her2 overexpression, the monoclonal antibody provides no particular benefit. Regardless of the mechanism, patients receiving a course of the monoclonal antibody in addition to standard chemotherapies show almost 50% better response rates, with significantly improved disease-free and overall survival. Indeed, trastuzumab was the *first* monoclonal antibody to prolong life for patients with epithelial malignancies.

Cardiotoxicity is the only significant side effect, developing in about 4% of patients; it is attributable to the role that Her2 signaling apparently plays in myocardial damage repair. The one other limitation of trastuzumab is that it does not cross the blood-brain barrier; the central nervous system thus becomes a sanctuary for metastatic disease. Fortunately, small molecule oral Her2-specific tyrosine kinase inhibitors (lapatinib) are in the pipeline.



Analisi di profili di espressione genica: possono fornire indicazioni circa la prognosi di pazienti con diagnosi precoce di carcinoma mammario?

Oncotype Dx: è un saggio di RT-PCR che misura l'espressione di 21 geni a partire dall'RNA estratto da tessuto fissato in formalina ed incluso in paraffina. Il saggio è formulato per predire il rischio di recidiva in donne con tumori ER positivi, linfonodi ascellari negativi con stadio I-II. Le donne che hanno un basso indice di recidiva predetto da questo test possono evitare di fare la chemioterapia in aggiunta alla terapia ormonale, anche se l'espressione degli estrogeni sul tessuto non è altissima. Approvato FDA, il suo uso è ritenuto "ragionevole" dall'ASCO.

MammaPrint: si basa sul profilo di espressione di 70 geni, valutato tramite microarrays su tessuto fresco/congelato che deve contenere almeno il 30% di tumore. E' stato effettuato su donne con carcinoma mammario e linfonodi negativi, e sembra che riesca a separare le pazienti con prognosi molto buona e pessima. Approvato FDA, l'ASCO ritiene che servano dati da ulteriori studi per provarne in via definitiva la validità.

Commercially Available Multigene Prognostic Tests

Assay	Endorsed by	Endorsed Use
OncotypeDX 21-gene recurrence score	ASCO, NCCN, St Galen	ER+, estimate risk of recurrence, select for adjuvant chemotherapy
Prosigna PAM-50 risk of recurrence score	ASCO, NCCN, St Galen	ER+, estimate risk of recurrence, select for adjuvant chemotherapy
Breast Cancer Index (BCI)	ASCO, St Galen	ER+, estimate risk of recurrence, select for adjuvant chemotherapy
EndoPredict	ASCO, Galen	ER+, estimate risk of recurrence, select for adjuvant chemotherapy
MammaPrint	St Galen	ER+, estimate risk of recurrence, select for adjuvant chemotherapy

Modified from von Wahle, 2016

The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis

Josh J. Carlson · Joshua A. Roth

Breast Cancer Res Treat, 2013

Table 5 Pooled mean proportion of physicians changing adjuvant chemotherapy recommendation after ODX testing (vs. clinical-pathological factors only)

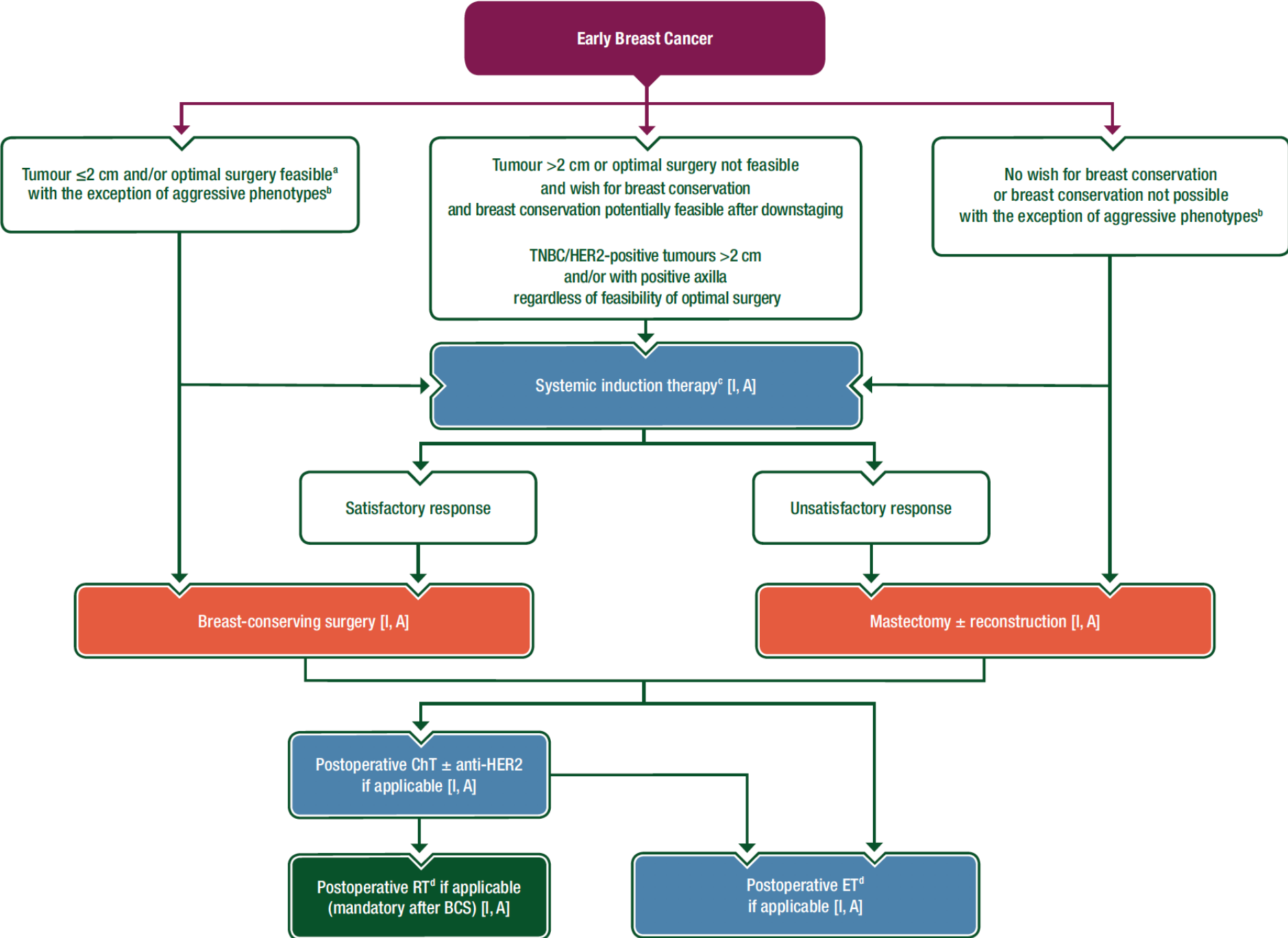
Study	% Changing ACT recommendation after ODX test	Study weight
Ademuyiwa et al. [23]	38.0	0.19
de Boer et al. [42]	22.8	0.07
Holt [43]	26.8	0.10
Joh et al. [28]	24.9	0.11
Klang et al. [30]	40.0	0.26
Lo et al. [31]	31.5	0.06
Rezai et al. [44]	30.3	0.17
Tatarian et al. [35]	42.9	0.04
Pooled mean	33.4	–

•8 studies
•1437 pts

Table 1. Diagnostic work-up for early breast cancer

Assessment of general health status	History Menopausal status Physical examination Full blood count Liver, renal and cardiac (in patients planned for anthracycline and/or trastuzumab treatment) function tests, alkaline phosphatase and calcium
Assessment of primary tumour	Physical examination Mammography Breast US Breast MRI in selected cases Core biopsy with pathology determination of histology, grade, ER, PgR, HER2 and Ki67
Assessment of regional lymph nodes	Physical examination US US-guided biopsy if suspicious
Assessment of metastatic disease	Physical examination Other tests are not routinely recommended, unless high tumour burden, aggressive biology or when symptoms suggestive of metastases are present

ER, oestrogen receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; MRI, magnetic resonance imaging; PgR, progesterone receptor; US, ultrasound.



Early Breast Cancer

Tumour ≤ 2 cm and/or optimal surgery feasible^a
with the exception of aggressive phenotypes^b

Tumour > 2 cm or optimal surgery not feasible
and wish for breast conservation
and breast conservation potentially feasible after downstaging

TNBC/HER2-positive tumours > 2 cm
and/or with positive axilla
regardless of feasibility of optimal surgery

No wish for breast conservation
or breast conservation not possible
with the exception of aggressive phenotypes^b

Systemic induction therapy^c [I, A]

Satisfactory response

Unsatisfactory response

Breast-conserving surgery [I, A]

Mastectomy \pm reconstruction [I, A]

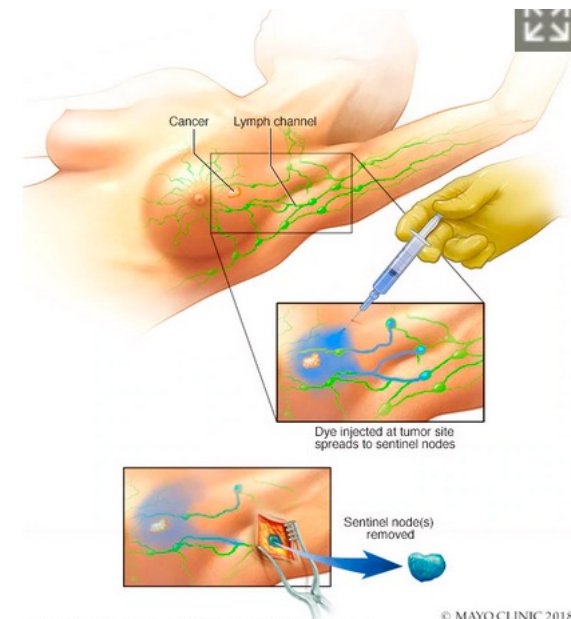
**Postoperative ChT \pm anti-HER2
if applicable [I, A]**

**Postoperative RT^d if applicable
(mandatory after BCS) [I, A]**

**Postoperative ET^d
if applicable [I, A]**

SURGERY: SENTINEL LYMPH NODE

In early breast cancer (diameter 2-3 cm) with clinically negative lymph nodes, the procedure of sentinel lymph node identification is mandatory. The sentinel node is the first lymph node into which a tumor drains. Sentinel node biopsy involves injecting a tracer material that helps the surgeon locate the node during surgery. The sentinel node is removed and analyzed in the pathology laboratory. The standard surgical procedure for early breast cancer nowadays is quadrantectomy with sentinel node biopsy.



LA MALATTIA METASTATICA

Valutazione da parte del patologo del campione bioptico prelevato dalla sede metastatica.

Guideline statement	LoE/GoR	Consensus
Biopsy guidelines		
A biopsy (preferably providing histology) of a metastatic lesion should be carried out, if easily accessible, to confirm diagnosis particularly when metastasis is diagnosed for the first time.	I/B	98%
Biological markers (especially HR and HER2) should be reassessed at least once in the metastatic setting, if clinically feasible. Depending on the metastatic site (e.g. bone tissue), technical considerations need to be discussed with the pathologist.	I/B	98%
If the results of tumour biology in the metastatic lesion differ from the primary tumour, it is currently unknown which result should be used for treatment decision making. Since a clinical trial addressing this issue is difficult to undertake, we recommend considering the use of targeted therapy (ET and/or anti-HER2 therapy) when receptors are positive in at least one biopsy, regardless of timing.	Expert opinion/ B	87%

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer

P. Schmid, S. Adams, H.S. Rugo, A. Schneeweiss, C.H. Barrios, H. Iwata, V. Diéras, R. Hegg, S.-A. Im, G. Shaw Wright, V. Henschel, L. Molinero, S.Y. Chui, R. Funke, A. Husain, E.P. Winer, S. Loi, and L.A. Emens, for the IMpassion130 Trial Investigators*

Uncommon Tumors

- **angiosarcoma**
- **fibrosarcoma**
- **liposarcoma**
- **metastatic tumors**
 - lymphoma**
 - melanoma**
 - carcinoma (lung, endometrium)**