

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Lezioni di Oncologia

Oncologia

Clinica e teoria

Prof Antonio Frassoldati
Oncologia Clinica – AOU di Ferrara

Donna, 54 anni

▶ IN ANAMNESI:

- ▶ Menarca a 12 anni
- ▶ Nullipara
- ▶ Menopausa a 52 anni
- ▶ ECOG PS 0
- ▶ poliallergica (allergie alimentari e non farmacoallergie)
- ▶ ipertensione arteriosa in trattamento, IMA nel 2014 trattato con PTCA, Morbo di Crohn

→ **Maggio 2016:** insorgenza di lesione cutanea eritematosa con successiva comparsa di lesioni vescicolo-crostose estese all'emitorace anteriore dx.



COSA FARE??

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- Manifestazione allergica
- Manifestazione cutanea da malattia autoimmune
- Herpes Zooster
- Malattia infettiva batterica
- Neoplasia mammaria

-
- **ESAMI LABORATORISTICI:** negativi, compresi l'autoimmunità
 - **VISITA INFETTIVOLOGICA Ottobre 2016:** alla terapia antivirale topica viene aggiunta terapia antivirale sistemica
 - **VISITA DERMATOLOGICA Novembre 2016:** Esiti crostosi di verosimile Herpes Zoster all'emitorace dx con coesistenza di infiltrazione sottocutanea della mammella omolaterale che appare indurita con capezzolo retratto.
 - **INDICAZIONE a BIOPSIA CUTANEA e VISITA ONCOLOGICA**



▶ A Novembre 2016 **VISITA ONCOLOGICA**

VISITA ONCOLOGICA:



▶ **ESAME OBIETTIVO:** mammella dx di consistenza aumentata, completamente sostituita, linfadenopatie palpabili in sede ascellare bilateralmente di circa 2 cm di consistenza aumentata, non mobili rispetto ai piani sottostanti.

▶ **BIOPSIA CUTANEA:**

→ Cute con infiltrazione dermo-epidermica da carcinoma mammario di tipo non specifico, G3, ER 98%, PGR 98%, MIB-1: 75%, Her2 NEU 3+

NEOPLASIA DELLA MAMMELLA

- ▶ Il carcinoma mammario è la **neoplasia più diagnosticata** nelle donne con un trend di **incidenza in Italia in leggero aumento (+ 0,3% per anno)** mentre è **diminuita la mortalità (- 0,8% per anno)**
- ▶ La sopravvivenza a 5 anni in Italia è pari all'**87%**

FATTORI DI RISCHIO

- ▶ **Età alla diagnosi:** l'incidenza aumenta fino agli anni della menopausa poi rallenta con un plateau e riprende la crescita dopo i 60 anni
- ▶ **Fattori riproduttivi:** menarca precoce, menopausa tardiva, nulliparità
- ▶ **Fattori ormonali:** terapia ormonale sostitutiva, contraccezione orale
- ▶ **Fattori dietetici e metabolici:** obesità e sindrome metabolica
- ▶ **Pregressa radioterapia (a livello toracico) e precedenti displasie o neoplasie mammarie**
- ▶ **Familiarità ed Ereditarietà:** mutazione di BRCA1-BRCA2, mutazioni del gene ATM o del gene CHEK2, Mutazione del gene PALB2, Sindrome di Li-Fraumeni, Sindrome di Cowden, Atassia-teleangectasia, sindrome di Peutz-Jeghers.

SCREENING

➤ POPOLAZIONE GENERALE

- Fascia d'età 50-74 anni: mammografia raccomandata ogni due anni
- Fascia d'età 45-49 anni: mammografia con cadenza annuale

➤ DONNE AD ALTO RISCHIO

- *Dai 25 anni o 10 anni prima dell'età d'insorgenza del tumore nel familiare più giovane*: ecografia mammaria e mammografia annuale
- *RM con mdc annuale ed ecografia mammaria semestrale* nelle donne con mutazione BRCA1 o BRCA2, Sindrome di Li-Fraumeni, Sindrome di Cowden, pregressa RT toracica fra i 10 e i 30 anni di età

TUMORI EPITELIALI

Carcinoma microinvasivo

Carcinoma mammario infiltrante

- Carcinoma infiltrante di tipo non specifico (NST)
- Carcinoma lobulare infiltrante
- Carcinoma tubulare
- Carcinoma cribriforme
- Carcinoma mucinoso
- Carcinoma con caratteristiche midollari
- Carcinoma con differenziazione apocrina
- Carcinoma infiltrante micropapillare
- Carcinoma apocrino
- Carcinoma con differenziazione ad anello con sigillo
- Carcinoma metaplastico di tipo non speciale

Tipi rari

- Carcinoma con caratteristiche neuroendocrine
- Carcinoma secretorio
- Carcinoma papillare invasivo
- Carcinoma a cellule aciniche
- Carcinoma mucoepidermoidale
- Carcinoma polimorfo
- Carcinoma oncocitico
- Carcinoma ricco in lipidi
- Carcinoma a cellule chiare ricche di glicogeno
- Carcinoma sebaceo
- Tumori tipo ghiandole salivari/annessi cutanei

Tumori epiteliali- mioepiteliali

Precursori

- Carcinoma duttale in situ
- Neoplasia lobulare
- Carcinoma lobulare in situ
 - Carcinoma lobulare in situ classico
 - Carcinoma lobulare in situ pleomorfo
- Iperplasia lobulare atipica

Lesioni proliferative intraduttali

- Iperplasia duttale usuale
- Lesioni con cellule a colonna comprendenti l'atipia epiteliale piatta
- Iperplasia duttale atipica

Lesioni papillari

- Papilloma intraduttale
- Carcinoma papillare intraduttale
- Carcinoma papillare incapsulato
- Carcinoma papillare solido

Proliferazioni epiteliali benigne

- Adenosi sclerosante
- Adenosi apocrina
- Adenosi microghiandolare
- Radial scars/lesione sclerosante complessa
- Adenomi

TUMORI MESENCHIMALI

(ad esempio: angiosarcoma, ecc)

TUMORI FIBROEPITELIALI

- Fibroadenoma
- Tumori fillodi (benigno, borderline, maligno)
- Amartoma

TUMORI DEL CAPEZZOLO

- Adenoma del capezzolo
- Tumore siringomatoso
- Malattia di Paget del capezzolo

TUMORI METASTATICI

TUMORI DELLA MAMMELLA MASCHILE

- Ginecomastia
- Carcinoma invasivo
- Carcinoma in situ

QUADRI CLINICI

- Carcinoma infiammatorio
- Carcinoma mammario bilaterale

CLASSIFICAZIONE FENOTIPICA

	ER	PgR	HER2	Ki67
Luminali A	+	+	-	< 20%
Luminali B Her2 negativi	+	<20%	-	>20%
Luminali B Her2 positivi	+	+	+	>20%
Her2 positivi (non luminali)	-	-	+	
Triplo negativi	-	-	-	> 20%

...TORNANDO AL CASO CLINICO

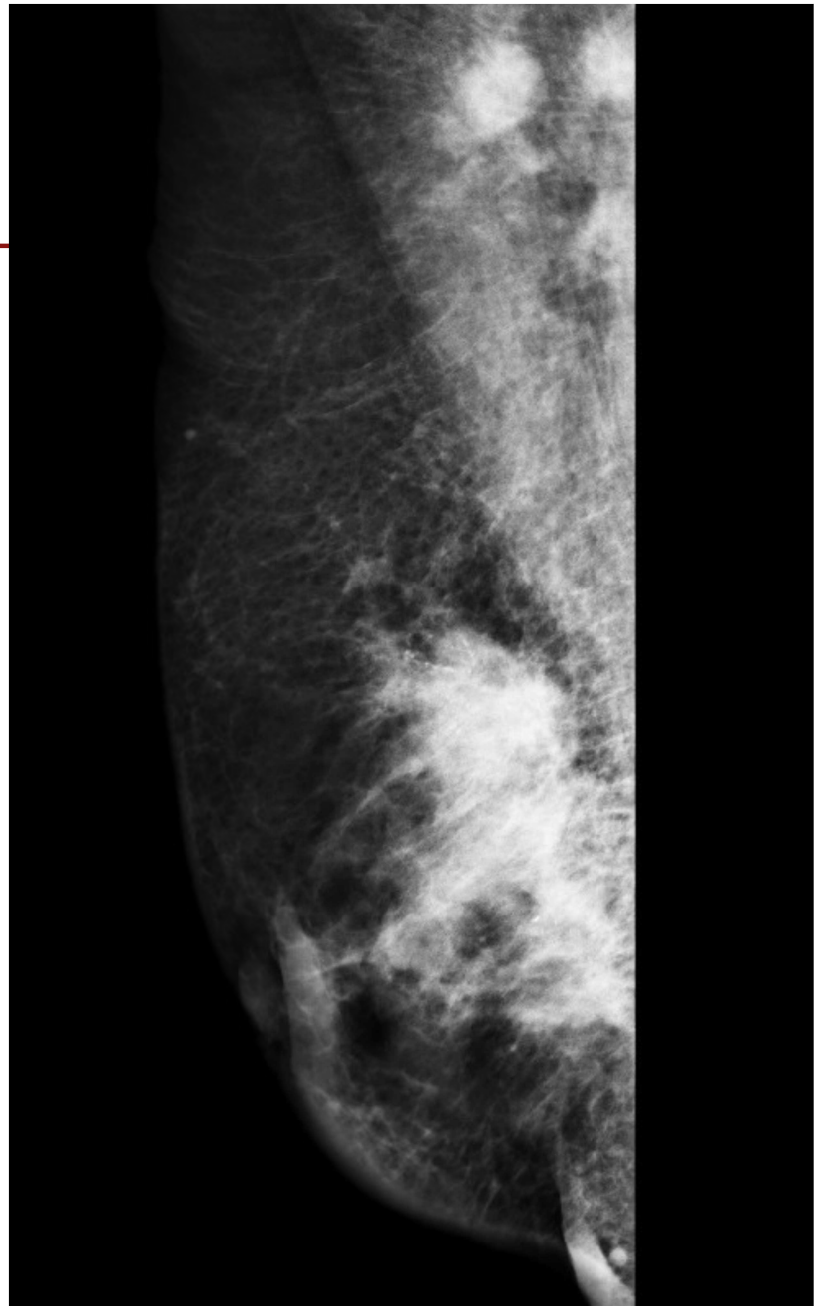
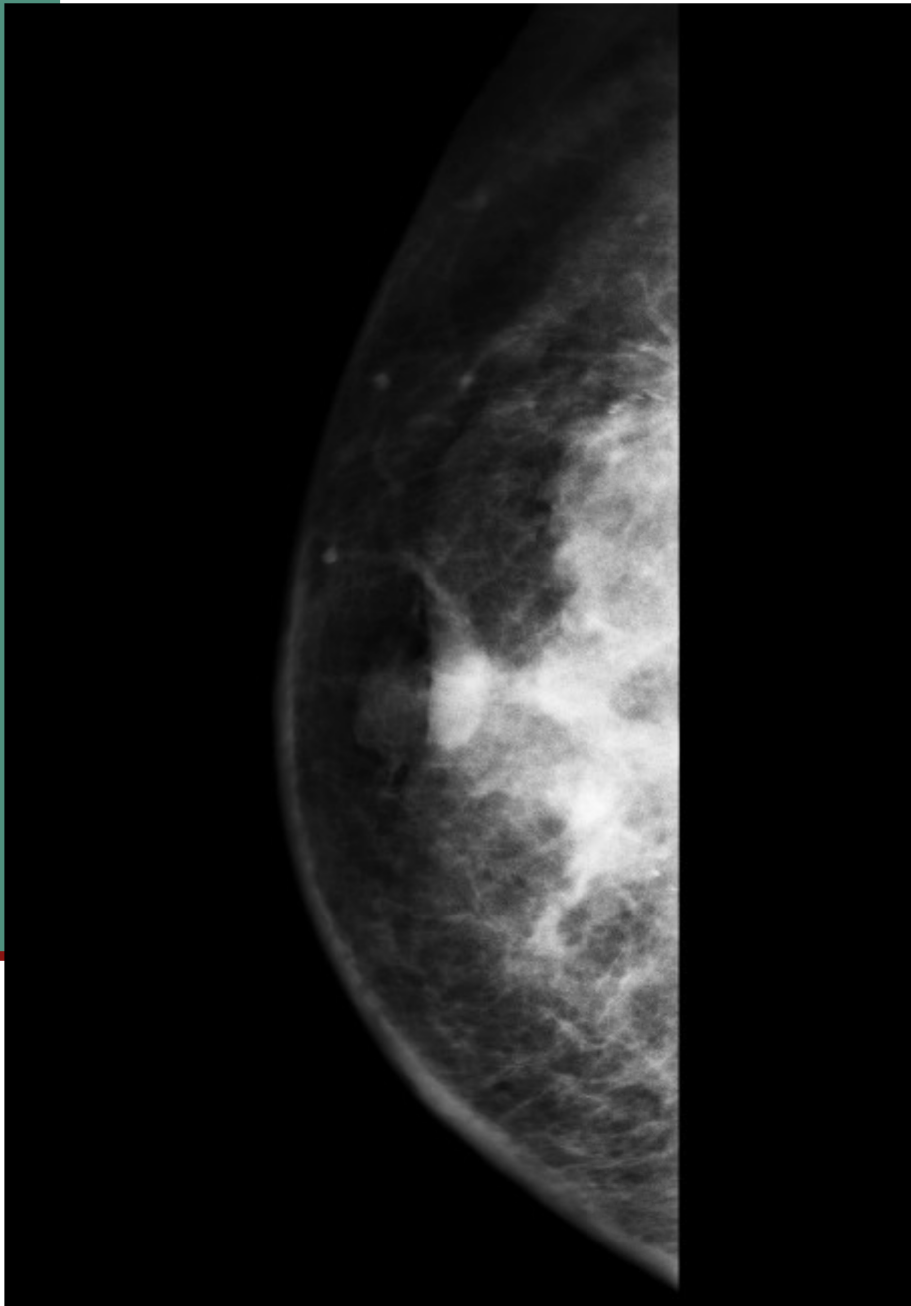
- ▶ **ESAME OBIETTIVO:** mammella dx di consistenza aumentata, completamente sostituita, linfadenopatie in palpabili in sede ascellare bilateralmente di circa 2 cm di consistenza aumentata, non mobili rispetto ai piani sottostanti.

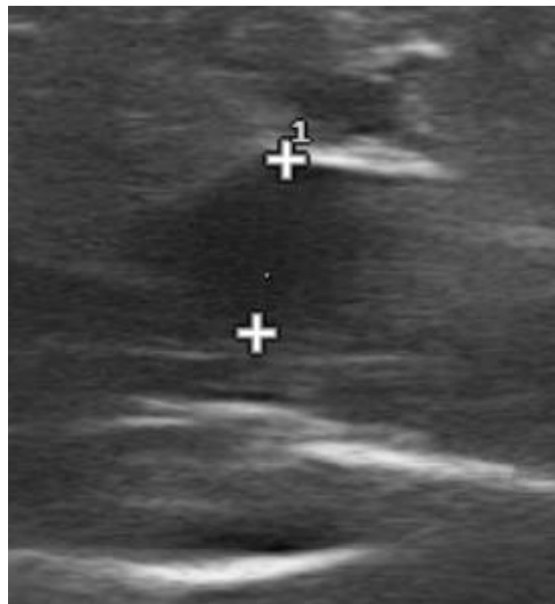
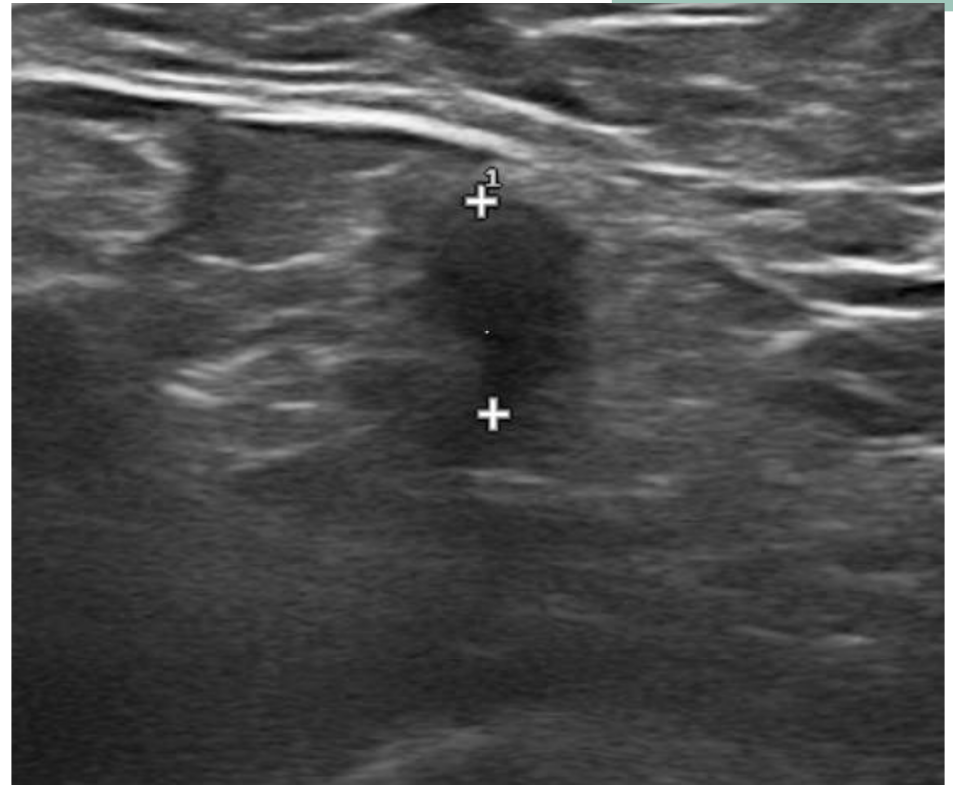
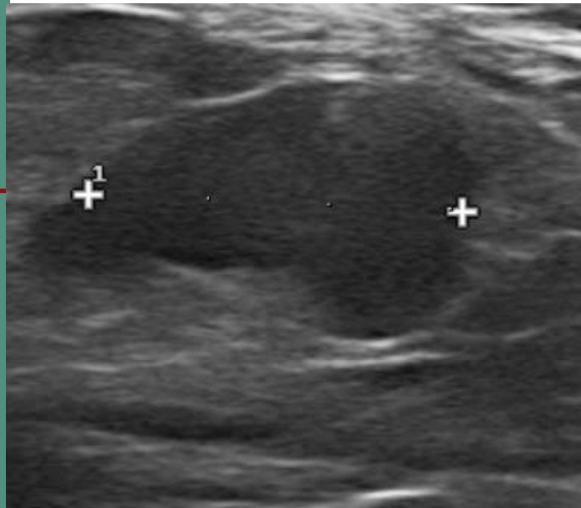
- ▶ **BIOPSIA CUTANEA:**
 - Cute con infiltrazione dermo-epidermica da carcinoma mammario di tipo non specifico, G3, ER 98%, PGR 98%, MIB-1: 75%, Her2 NEU 3+

CASO CLINICO: STADIAZIONE

MAMMOGRAFIA ED ECOGRAFIA MAMMARIA:

- *DESTRA*: tre formazioni linfonodali patologiche sul prolungamento ascellare dx da circa 8 ad 11 mm; nel quadrante superoesterno di destra lesione eteroformata dell'estensione di almeno 16 x 24 mm, contenente microcalcificazioni contestuali a carattere pleomorfo, in presenza in un quadro diffuso ispessimento dei tessuti cutaneo e sottocutaneo, associati alla retrazione del capezzolo; lesioni dubbie a carico del quadrante superointerno di destra, delle dimensioni di circa 5 e 10 mm, ed al passaggio dei quadranti inferiori di tale lato, delle dimensioni approssimative di circa 20 mm.
- *SINISTRA*: nel piano equatoriale esterno e nel quadrante infero-esterno due ulteriori lesioni dubbie delle dimensioni rispettivamente di circa 6 x10 mm e di circa 5 mm, alcune alterazioni a carattere micro - macro cistiche, anche ad aspetto complesso e di ectasia duttale retroareolare; a carico al cavo ascellare di sinistra si apprezzano inoltre almeno 3 linfadenopatie, le maggiori a carattere parzialmente confluyente, delle dimensioni variabili da circa 20 a 10 a 15 mm, con corticale asimmetricamente ispessita ed ilo ancora riconoscibile.



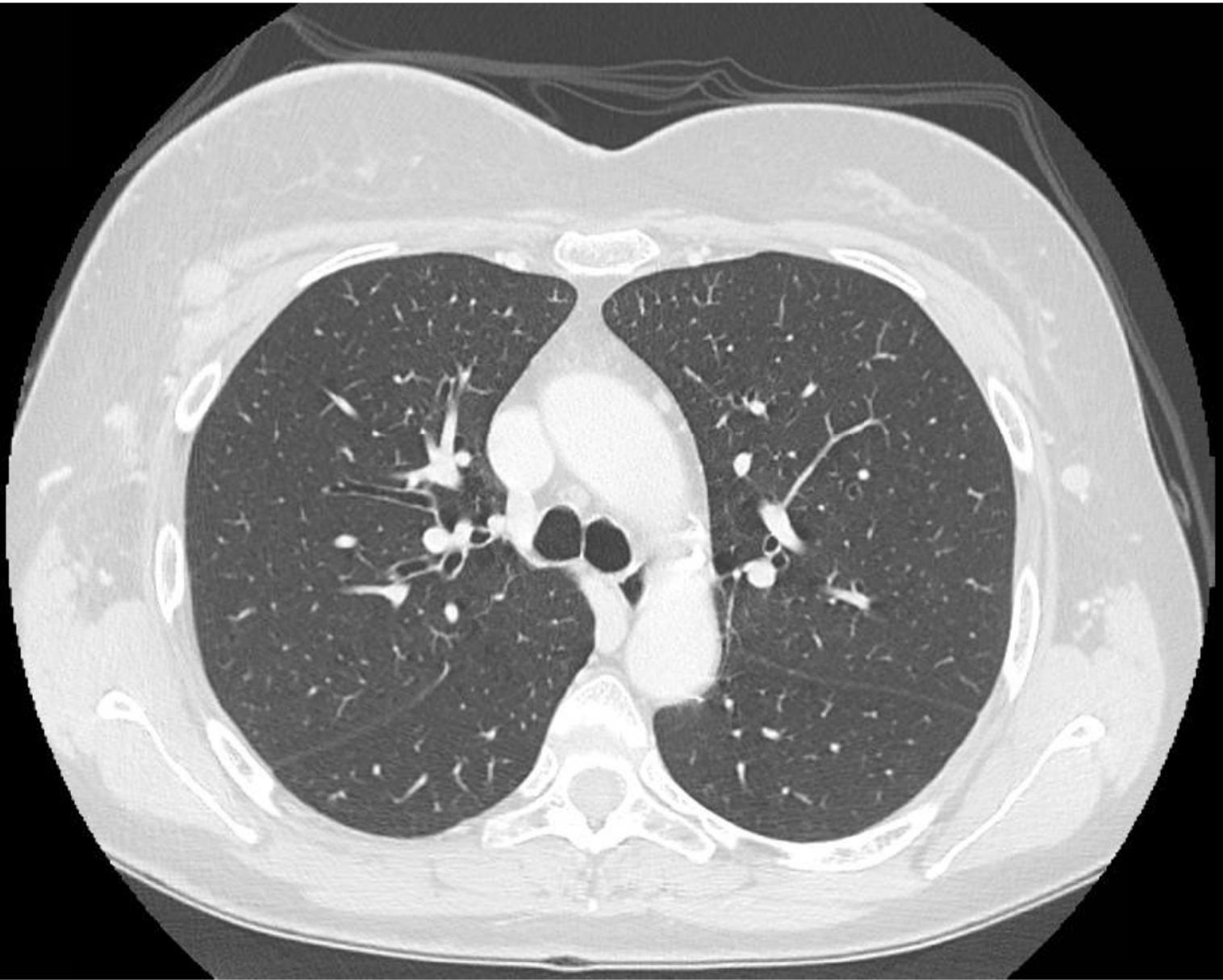


ALTRI ESAMI ???

▶ TC total body:

- In parete toracica e in regione mammaria destra multiple lesioni nodulari solide con focali aspetti di infiltrazione del muscolo pettorale sottostante ed estensione fino in sede cutanea
- Multiple linfadenopatie in sede ascellare bilaterale
- Parenchima polmonare con micronodularità nel segmento apico-dorsale del lobo polmonare superiore di sinistra in sede periscissurale, nel segmento laterale del LI omolaterale, nel segmento anteriore del LS di destra e del segmento laterale del LI di destra. Focali ispessimenti subpleurici bilateralmente.
- Linfogramma sovraclaveare sinistra ed in sede mediastinica

▶ SCINTIGRAFIA OSSEA: Negativa



Linfoadenopatie mediastiniche



Infiltrazione parete toracica e cutanea

STADIAZIONE NEL CARCINOMA MAMMARIO

Esame obiettivo

Esami ematochimici

- **STADI I e II:** Stadiazione preoperatoria con esami strumentali non è raccomandata se non ci sono segni e/o sintomi di malattia sistemica
- **STADIO III e IV:**
 - *TC body (con SNC) con mdc*
 - *Scintigrafia ossea*
 - *RM encefalo con mdc: se sintomi o lesioni riscontrate alla TC*
 - *PET/TC con FDG*

CLASSIFICAZIONE TNM

Tabella 3.2. Classificazione AJCC 2017 (Ottava edizione)

Classificazione clinica

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⁽¹⁾

T1: tumore della dimensione massima fino a 20 mm

T1mi: microinvasione ≤ 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 ≤ 10 mm

T1c: tumore dalla dimensione > 10 mm e ≤ 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)⁽²⁾

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⁽³⁾

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)⁽⁴⁾

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

Tabella 3.2. Classificazione AJCC 2017 (Ottava edizione)

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).

CLASSIFICAZIONE IN STADI

Tabella 3.3- 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

*T1 include T1mic

** I tumori T0 e T1 con sole micrometastasi linfonodali, sono esclusi dallo stadio II A e classificati come stadio I B.

-M0 comprende M0(i+).

-La designazione pM0 non è valida; qualsiasi M0 dovrebbe essere clinica.

-Se una paziente si presenta con M1 prima di una terapia sistemica neoadiuvante, lo stadio è considerato IV e rimane IV indipendentemente dalla risposta alla terapia neoadiuvante.

-La designazione di stadio può cambiare se esami diagnostici per immagine rivelano la presenza di metastasi a distanza, a condizione che siano stati eseguiti entro quattro mesi dalla diagnosi in assenza di progressione di malattia e che la paziente non abbia ricevuto terapia neoadiuvante.

-I prefissi "yc" ed "yp" applicati alla classificazione T e alla classificazione N indicano la stadiazione dopo terapia neoadiuvante. Nessun gruppo di stadio è assegnato nel caso di ottenimento di una risposta completa patologica (ad esempio ypT0ypN0cM0).

FATTORI PROGNOSTICI e PREDITTIVI

- **Dimensioni del tumore e multifocalità**
- **Stato dei linfonodi ascellari**
- **Grado istologico:** G3 fattore prognostico sfavorevole
- **Attività proliferativa:** Ki67 > 20% prognosi sfavorevole
- **Tipo istologico:** istotipi tubulari, midollare, adenoide cistico e apocrino hanno prognosi favorevole;
- **Invasione vascolare**
- **Stato di Her2:** la sovraespressione o amplificazione è fattore prognostico sfavorevole, ma predittivo di risposta ai trattamenti anti Her2
- **Stato dei recettori ormonali:** l'espressione è fattore prognostico favorevole e predittivo di risposta alla terapia ormonale
- **Età della paziente** (<35 anni prognosi peggiore)
- **Linfociti intratumorali:** presenza di infiltrato linfocitario stromale intratumorale è un fattore prognostico favorevole

... CASO CLINICO

▶ **DIAGNOSI: Carcinoma mammario NST
ER+/HER2+, Stadio IV**

▶ **Avviata terapia di I linea:**

**Trastuzumab+Pertuzumab+Docetaxel per
6 cicli**

Rivalutazione clinica...



- Rivalutazione strumentale a Maggio 2017: **STABILITA'** di malattia: Terapia di mantenimento:
Trastuzumab + Pertuzumab +Terapia ormonale con Letrozolo
- Successiva rivalutazione a Novembre 2017:
PROGRESSIONE di malattia a livello mammario, cutaneo e della parete toracica.
- ▶ **Avviato trattamento di II linea con TDM-1 (attualmente in corso)**

..stato attuale



TERAPIA CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO HER2+

HER2+ ER-/
malattia aggressiva
HER2+ ER+

HER2+ ER+ Post
menopausa: se non
indicata chemioterapia

I LINEA

- Taxani+Trastuzumab+Pertuzumab
- Trastuzumab + Chemioterapia

II LINEA

- TDM-1
- Trastuzumab + Chemioterapia

III LINEA

- Lapatinib+Capecitabina
- TDM-1
- Trastuzumab + Chemioterapia

Inibitore
dell'Aromatasi +
Trastuzumab o
Lapatinib

TERAPIA CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO HER2- ER+

HER2- ER+ **PREMENOPAUSA**,
MALATTIA INDOLENTE

I LINEA

- Tamoxifene + LHRH analogo

II LINEA

- AI+ LHRH analogo
- Inibitore delle cicline + Fulvestrant + LHRH analogo

III LINEA

- AI di classe diversa + LHRH analogo
- Progestinico

HER2- ER+ **PREMENOPAUSA**,
MALATTIA AGRESSIVA

- Inibitore delle cicline + Letrozolo/Fulvestrant
- Antracicline
- Taxani
- Bevacizumab+Taxolo
- Carbolatino+Taxolo (BRCA mutate)
- Capecitabina
- Eribulina
- Vinorelbina

Ormonoterapia di mantenimento

TERAPIA CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO HER2- ER+

HER2- ER+
POSTMENOPAUSA,
MALATTIA INDOLENTE

I LINEA

- Fulvestrant
- Anastrozolo/Letrozolo
- Exemestane
- Letrozolo/
Fulvestrant+Inibitori delle
ciclina

II LINEA

- Everolimus + Exemestane
- Fulvestrant
- Fulvestrant + Inibitori delle
ciclina

HER2- ER+ POSTMENOPAUSA,
MALATTIA AGRESSIVA

- Inibitore delle ciclina +
Letrozolo/Fulvestrant
- Antracicline
- Taxani
- Bevacizumab+Taxolo
- Carboplatino+Taxolo (BRCA
mutate)
- Capecitabina
- Eribulina
- Vinorelbina

Ormonoterapia di mantenimento

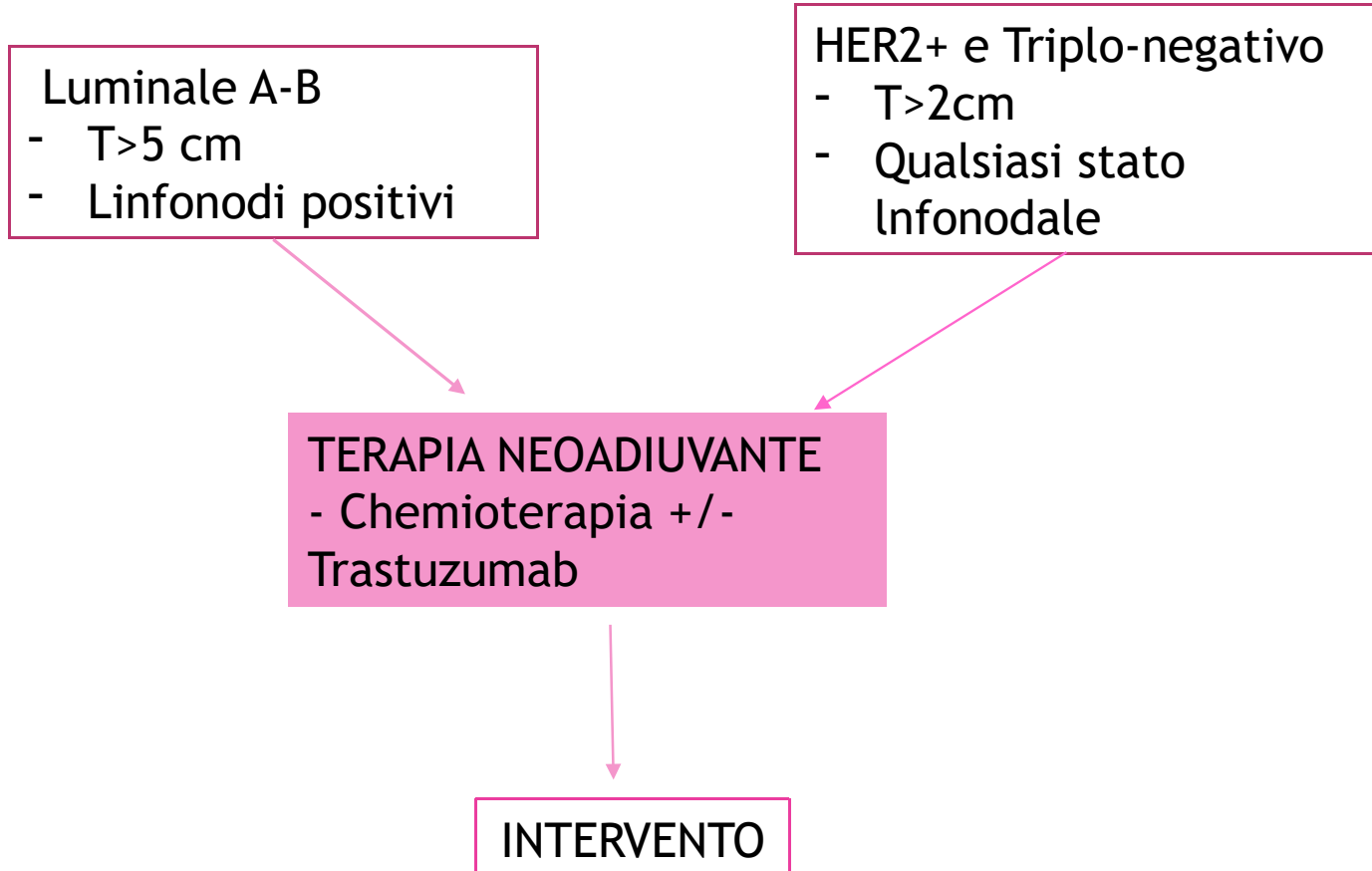
TERAPIA CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO TRIPLO-NEGATIVO

TRIPLO NEGATIVO

```
graph TD; A[TRIPLO NEGATIVO] --> B["- Antracicline<br>- Taxani<br>- Bevacizumab+Taxolo<br>- Carbolatino+Taxolo (BRCA mutata)<br>- Capecitabina<br>- Eribulina<br>- Vinorelbina"]; style B fill:#f080f0
```

- Antracicline
- Taxani
- Bevacizumab+Taxolo
- Carbolatino+Taxolo (BRCA mutata)
- Capecitabina
- Eribulina
- Vinorelbina

TERAPIA CARCINOMA MAMMARIO INFILTRANTE NON METASTATICO



TERAPIA ADIUVANTE CARCINOMA MAMMARIO OPERATO ER+ PgR+ HER2+

Intervento

- pN>1
oppure
-pN 0 e pT>10 mm

Chemioterapia +Trastuzumab
seguita da terapia Ormonale per
almeno 5 anni

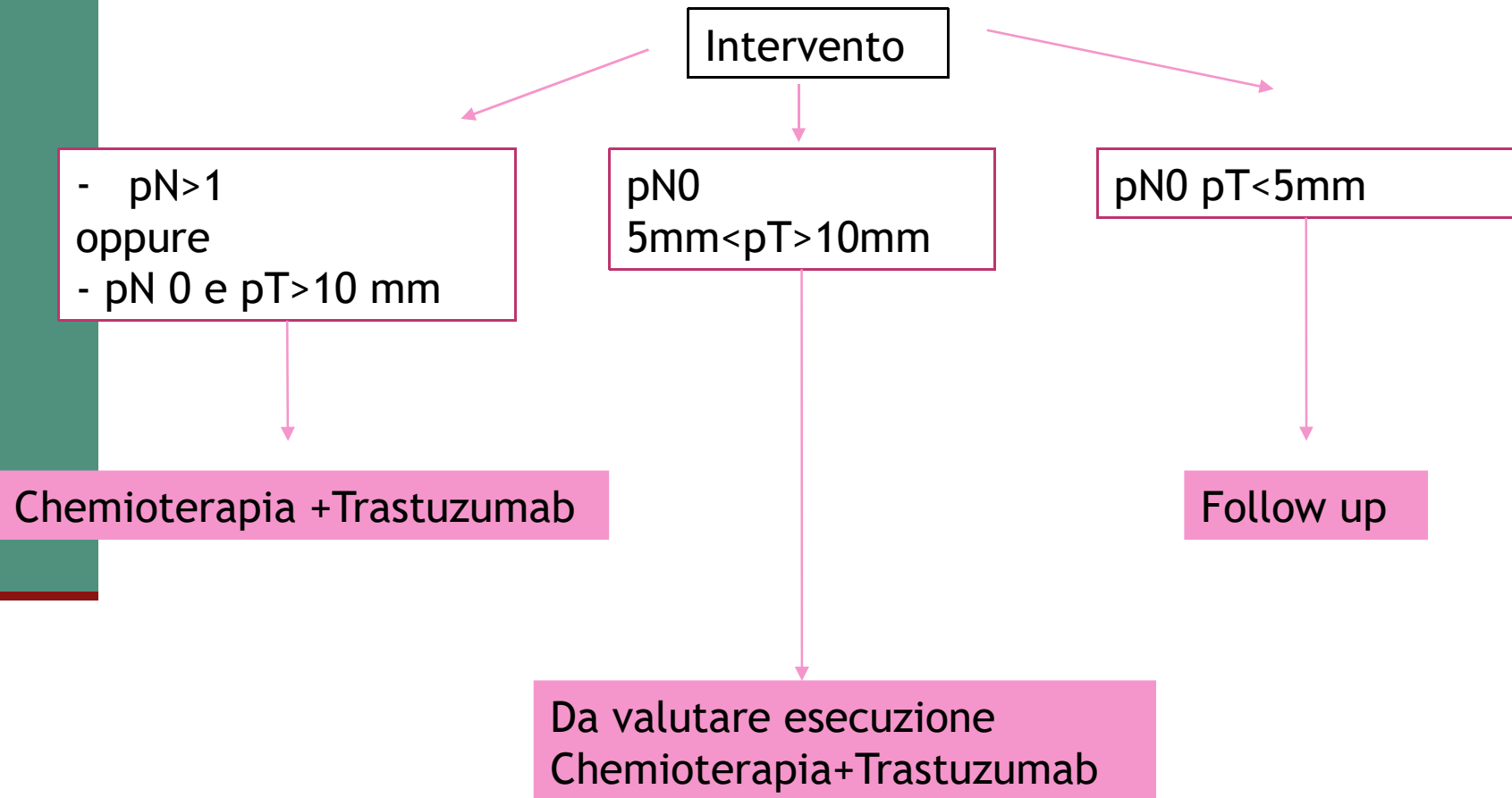
pN0
5mm<pT>10mm

Terapia Ormonale per almeno 5
anni, da valutare esecuzione
Chemioterapia+Trastuzumab

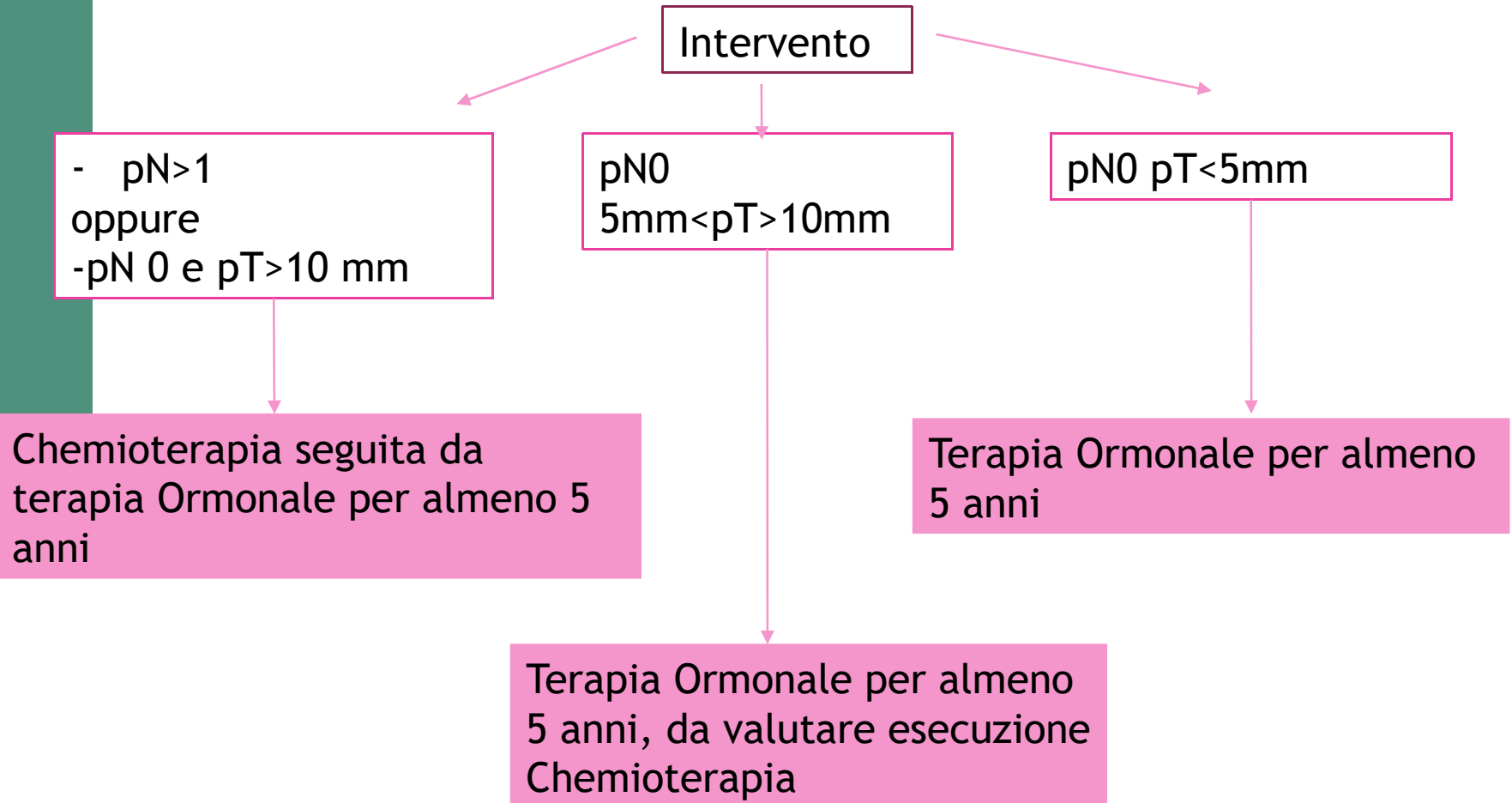
pN0 pT<5mm

Terapia Ormonale per almeno
5 anni

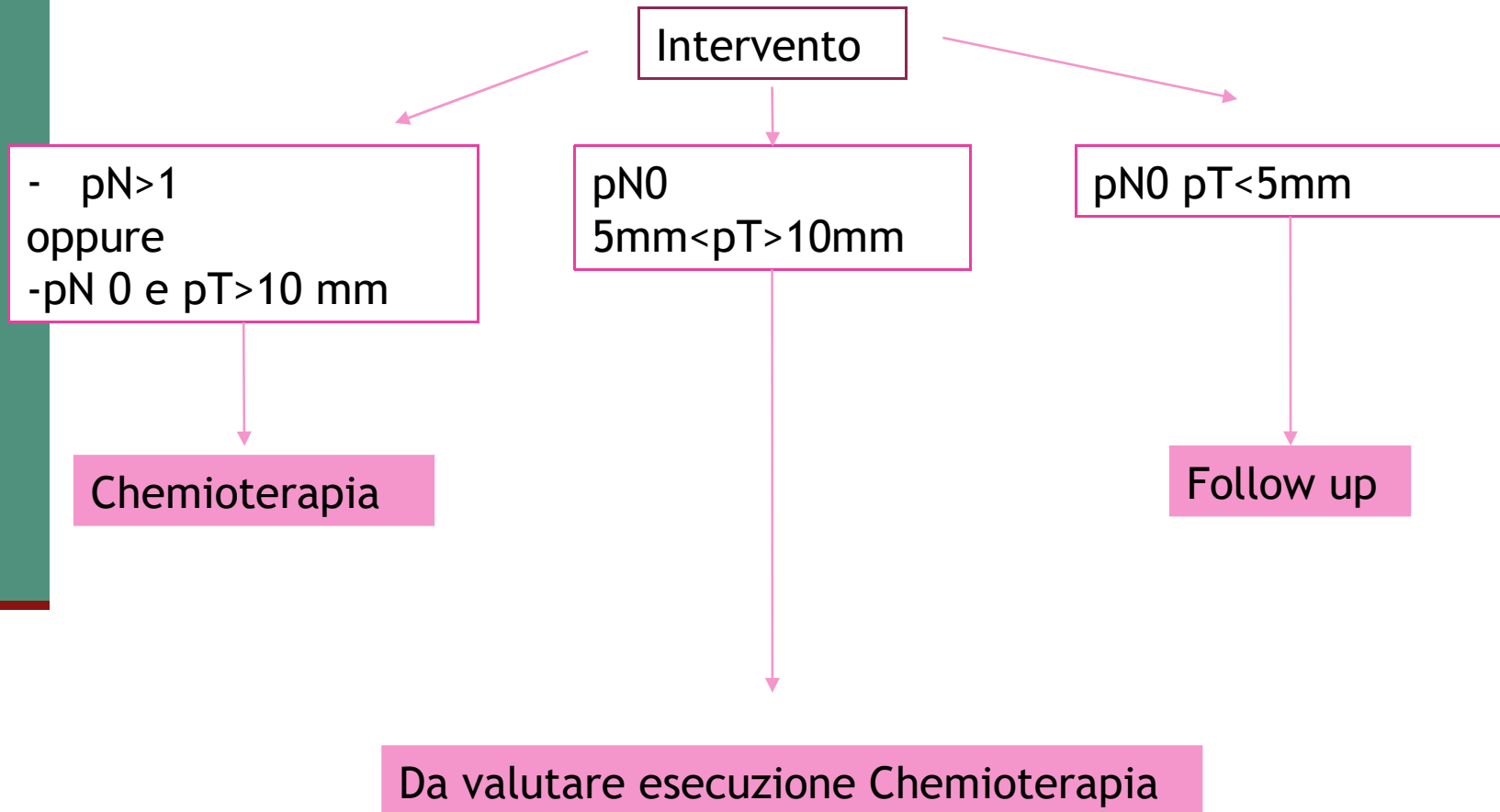
TERAPIA ADIUVANTE CARCINOMA MAMMARIO OPERATO ER- PgR- HER2+



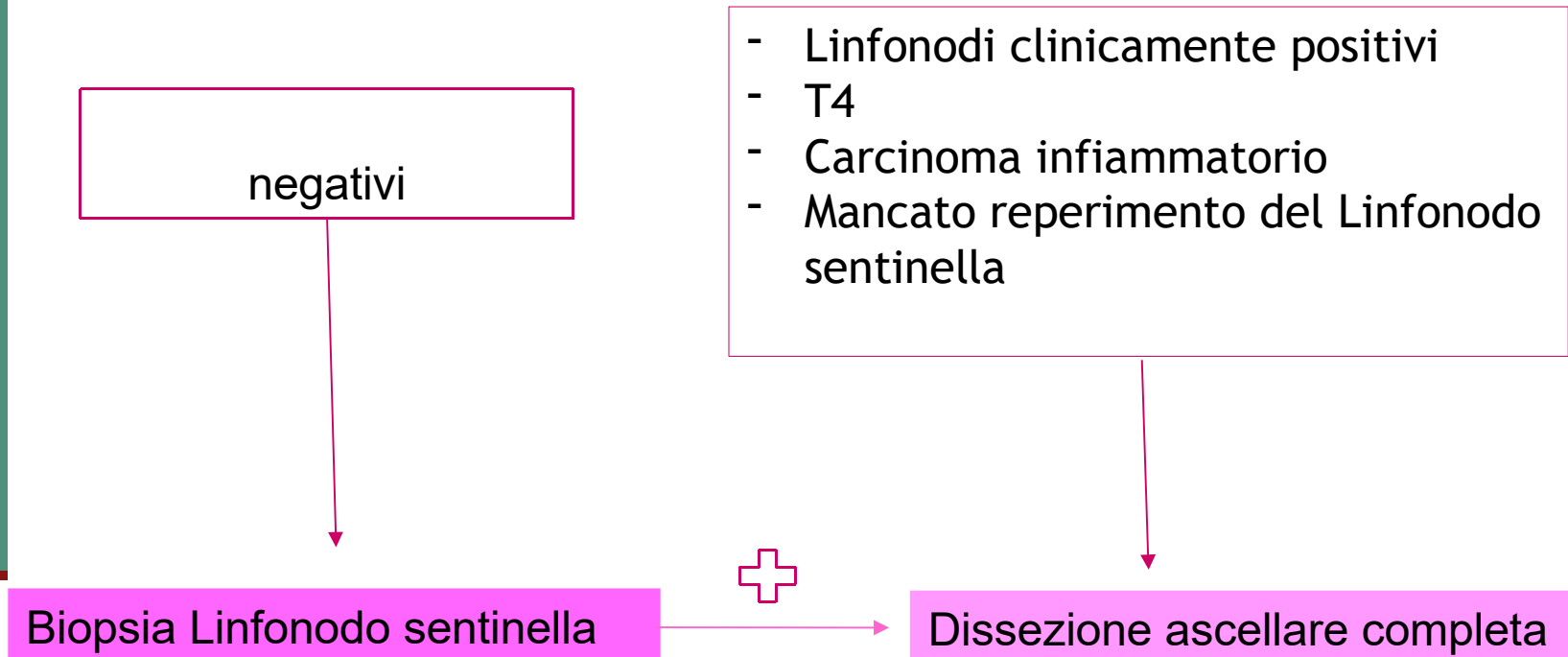
TERAPIA ADIUVANTE CARCINOMA MAMMARIO OPERATO ER+ PgR+ HER2-



TERAPIA CARCINOMA MAMMARIO OPERATO TRIPLO NEGATIVO



CARCINOMA OPERABILE: LINFONODI ASCELLARI



Radioterapia adiuvante

RADIOTERAPIA PARZIALE DELLA MAMMELLA

- Chirurgia conservativa
- T>5cm
- pN>1 con qualsiasi T

RADIOTERAPIA LINFONODI REGIONALI




- pT3-pT4
- pT1-2 e pN>1

RADIOTERAPIA PARETE TORACICA dopo mastectomia

- T>5cm
- T4
- pN>1

CONTROINDICAZIONI ALLA RADIOTERAPIA

ASSOLUTE:

-  Gravidanza
-  Impossibilità di mantenere una posizione di trattamento adeguata
-  Malattie del collagene in fase attiva

■ RELATIVE:

- Malattie del collagene in fase non attiva
- Precedente RT locale
- Volume mammario non ottimale per

FOLLOW UP

- ▶ **Esame Clinico:** Ogni 3-6 mesi per i primi tre anni, poi ogni 6-12 mesi nei successivi due anni e poi annuale
- ▶ **Mammografia:** entro un anno dalla mammografia diagnostica e poi una volta all'anno
- ▶ **RM mammario** solo nelle donne portatrici di mutazione BRCA 1-2
- ▶ **Rx torace-Ecografia addome-Marcatori tumorali:** in pazienti asintomatiche non vi è evidenza di beneficio nella loro esecuzione.