

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma

La discussione multidisciplinare *(fattori clinico-biologici decisionali)*

Dott.ssa Eugenia M. Martella

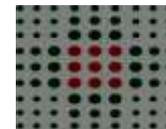
Struttura Complessa di Anatomia ed Istologia Patologica

Dipartimento Diagnostico

La discussione multidisciplinare

(fattori clinico-biologici decisionali)

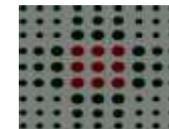
- **La discussione multidisciplinare** di tutti i casi di neoplasia mammaria, sia in fase preoperatoria che postoperatoria per la pianificazione del trattamento, e' una delle **caratteristiche quantitative** che definiscono una Breast Unit a **qualita' certificabile**.
- La discussione multidisciplinare coinvolge quindi tutti i professionisti impegnati nella Breast Unit.
- E' infatti intuitivo che il rischio di errore diminuisca in un contesto di gestione collegiale dei casi, in cui piu' professionisti impegnano le loro professionalita'.
- Alcuni studi hanno segnalato un incremento della sopravvivenza a 5 anni del 18% per pazienti con carcinoma mammario seguite da un centro di senologia a qualita' certificata rispetto a quelle seguite in ospedali generali.



La discussione multidisciplinare

(fattori clinico-biologici decisionali)

La discussione multidisciplinare e' quindi il momento in cui l'evidenza clinica si combina con le caratteristiche individuali della paziente, al fine di definire il trattamento il piu' personalizzato possibile.



La discussione multidisciplinare

(fattori clinico-biologici decisionali)

I fattori clinico-biologici decisionali chiave che definiscono un carcinoma mammario sono:

-Stato recettoriale (Recettori Estrogenico e progesteronico)

Espressione di HER 2

Indice di proliferazione

Estensione del tumore (T)

Stato linfonodale (N)

Grado istologico del tumore (G)

Istotipo

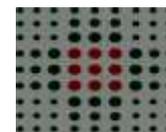
Invasione vascolare peritumorale (LVI)

Stato dei margini

Il che significa che vi sono oltre 50 diverse combinazioni possibili di questi parametri, in grado di generare altrettanti "profili" diversi che richiedono a loro volta trattamenti diversi e personalizzati. Tutte queste informazioni sono contenute nel referto istopatologico.

La discussione multidisciplinare *(fattori clinico-biologici decisionali)*

Un referto istopatologico efficace deve contenere tutte le informazioni utili a tutti i professionisti del team multidisciplinare.



La discussione multidisciplinare

(fattori clinico-biologici decisionali)

FASE PREOPERATORIA: il team multidisciplinare discute ai fini della scelta dell'intervento migliore o per una terapia neoadiuvante

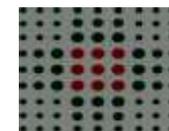
AGOBIOPSIE CON TRU-CUT

AGOBIOPSIE CON MAMMOTOME

(ER, PgR, ki67, G, Istotipo)

FASE POSTOPERATORIA. :team multidisciplinare decide collegialmente la terapia adiuvante e/o di un eventuale reintervento.

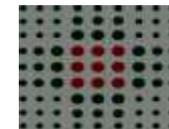
PEZZO CHIRURGICO (T, N, LVI, margini)



La discussione multidisciplinare

(fattori clinico-biologici decisionali)

In base allo stato recettoriale (ER e PgR), all'espressione di HER2 e dell'indice di proliferazione (Ki 67) possiamo definire almeno quattro sottotipi di tumore mammario, con diversi fattori di rischio, differente decorso clinico e diversa risposta alla terapia, su cui definire strategie terapeutiche differenti.



La discussione multidisciplinare

(fattori clinico-biologici decisionali)

Luminali A: recettore estrogenico positivo e recettore progestinico positivo (>20%) , HER2 negativo , bassa attività proliferativa (Ki67<20%)

Luminal B:

Luminali B/HER2 negativi: recettore estrogenico positivo e/o recettore progestinico positivo (< 20%), HER2 negativo, alta attività proliferativa (ki67 superiore o uguale al 20%)

Luminali B/HER2 positivi: recettori ormonali positivi, HER2 iperespresso (3+ all'immunoistochimica o amplificato in FISH), qualsiasi valore di attività proliferativa.

Pure HER2+: HER2 iperespresso ed entrambi i recettori ormonali negativi.

Tripli negativi: assenza di espressione dei recettori ormonali e negatività di HER2

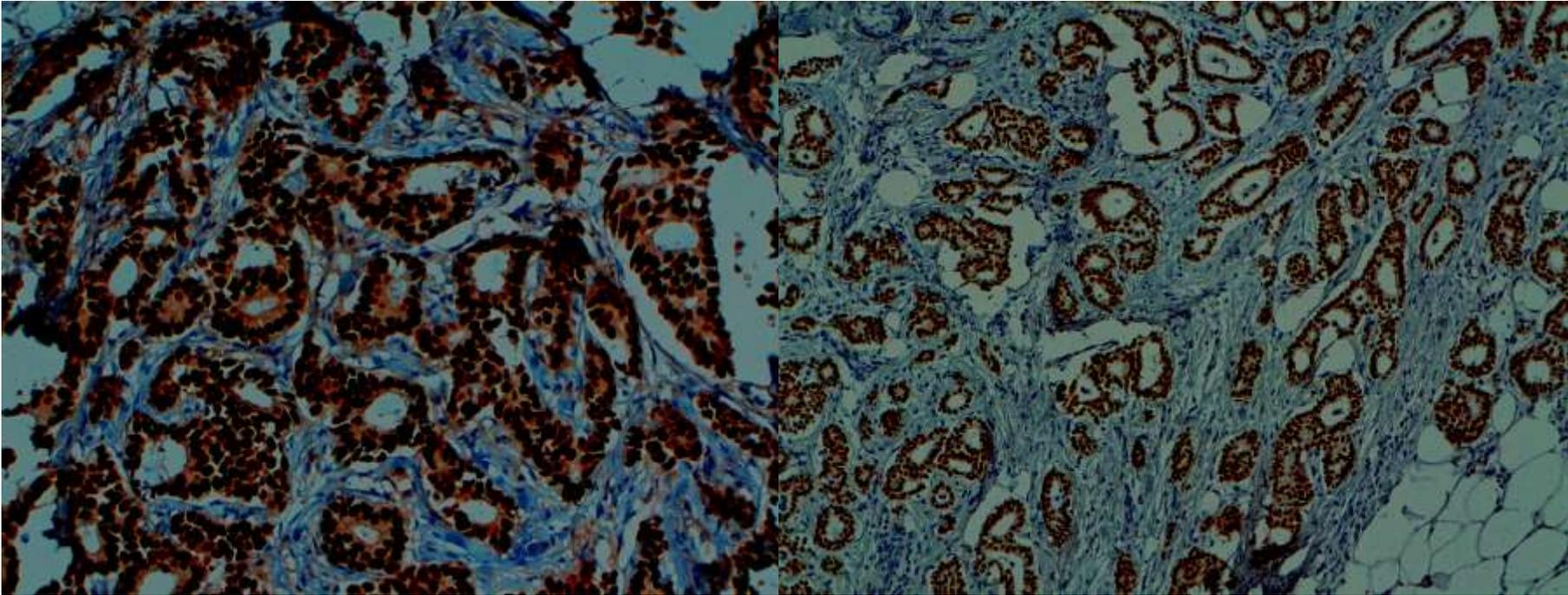
STATO RECETTORIALE

La positività per i Recettori E e Pg viene valutata con metodo immunohistochimico (positività nucleare).

La positività viene attualmente definita dalla presenza di "any detectable estrogen receptor", indipendentemente dalla % di cellule positive.

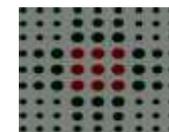
Nei referti viene comunque riportata la % di cellule positive sia per ER che PgR, ai fini della strategia terapeutica.

Stato recettoriale: luminal A

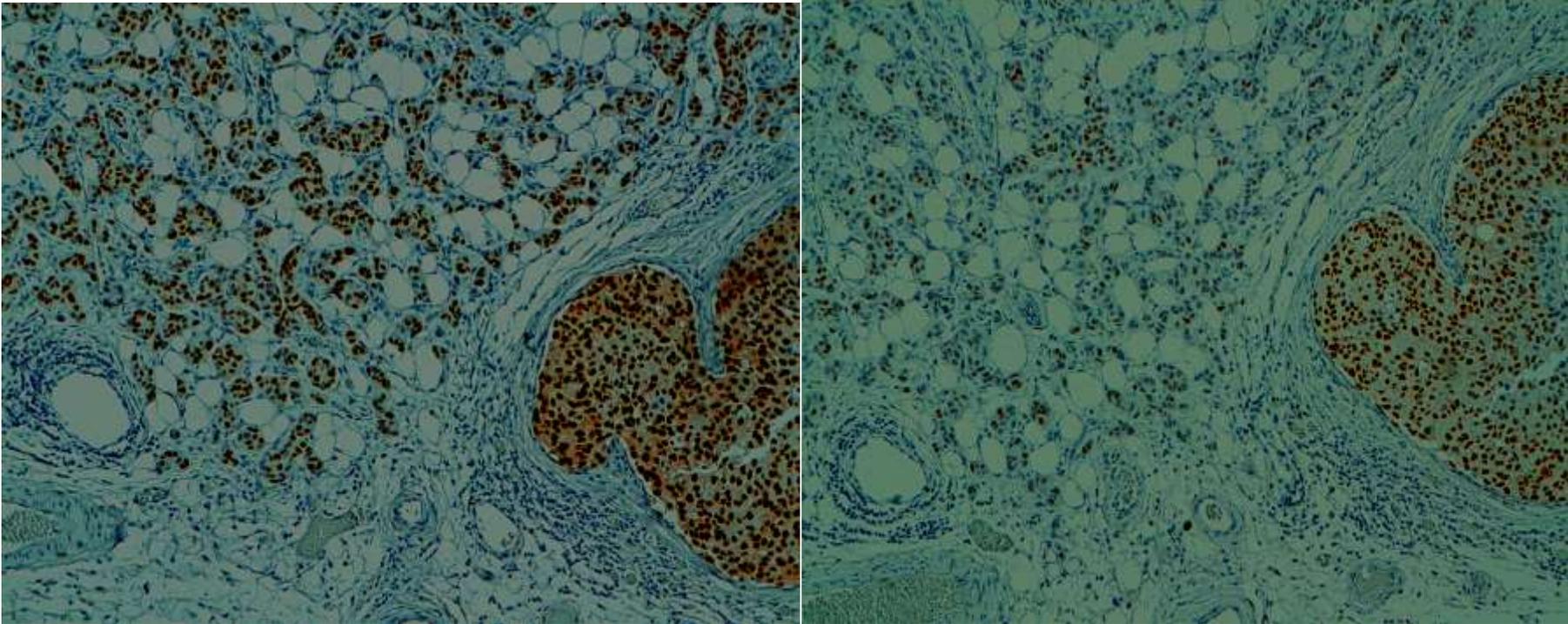


ER: 100%

PgR: 100%



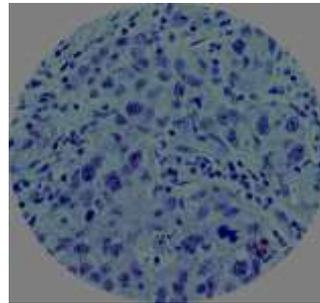
Stato recettoriale: Luminale B



ER: 60%

PgR: 15%

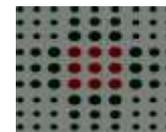
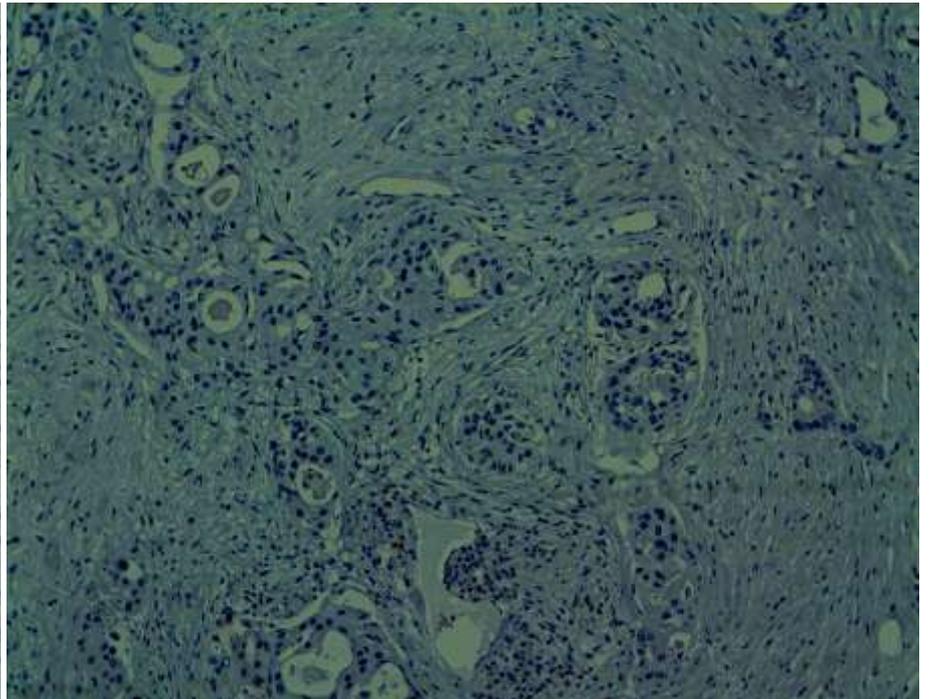
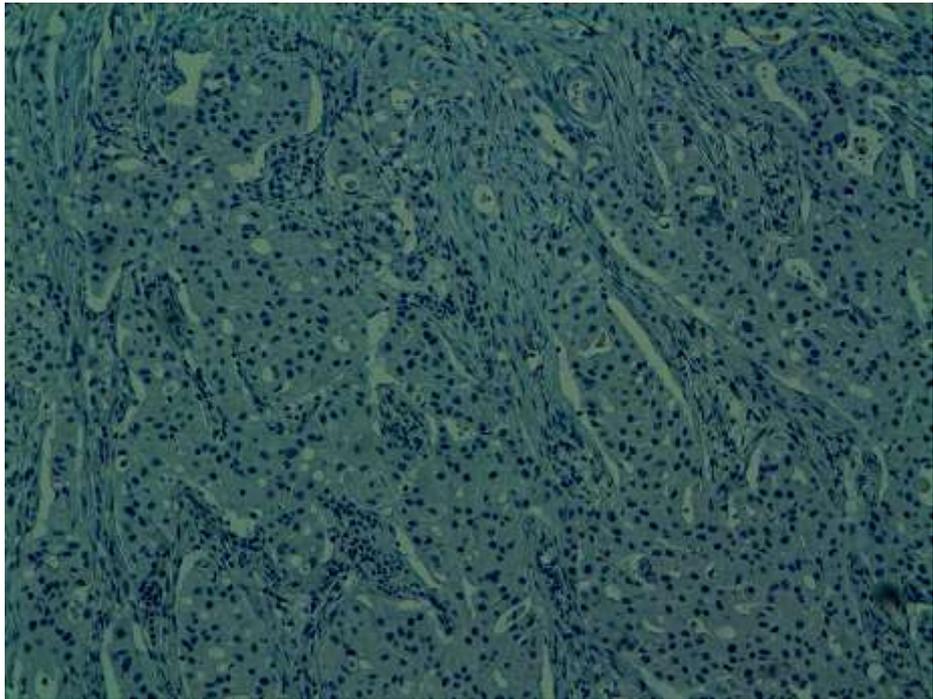
Triplo negativo



ER negativo

Her-2 negativo

PgR negativo



ESPRESSIONE DI HER-2

The human epidermal growth factor receptor 2 gene *ERBB2* (comunemente denominato HER2) risulta amplificato in circa il 18-20% dei ca. mammari.

Immunoistochimica (positività di membrana):

(score 0/1/2/3)

Ibridizzazione in situ in fluorescenza (FISH):

rapporto copie geneHER2 /cromosoma 17

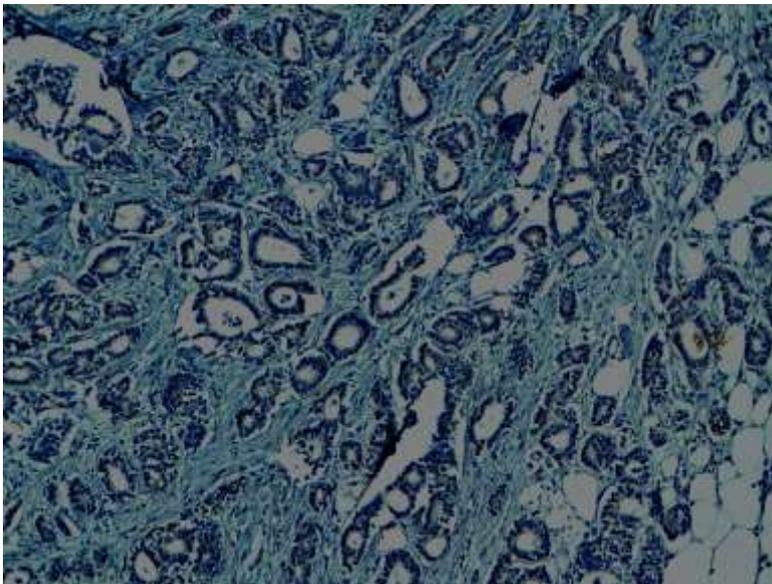
Media HER-2 neu/nucleo

(Linee guida ASCO/CAP 2013)

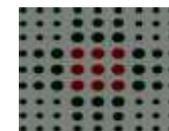
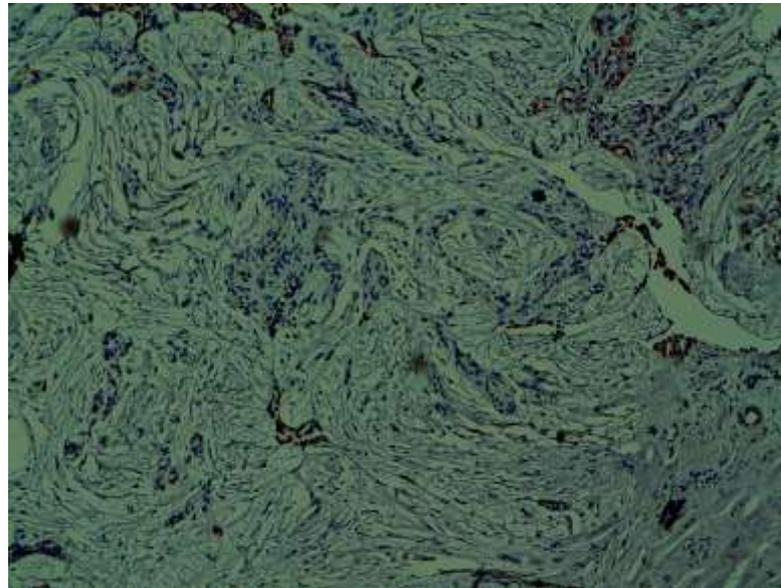
HER2(0/+) immunoistochimica

HER 2 Negativo: nessuna positività o positività (+) di membrana debole ed incompleta in meno del 10% delle cellule neoplastiche: no terapia anti Her 2

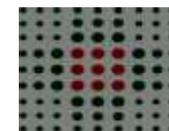
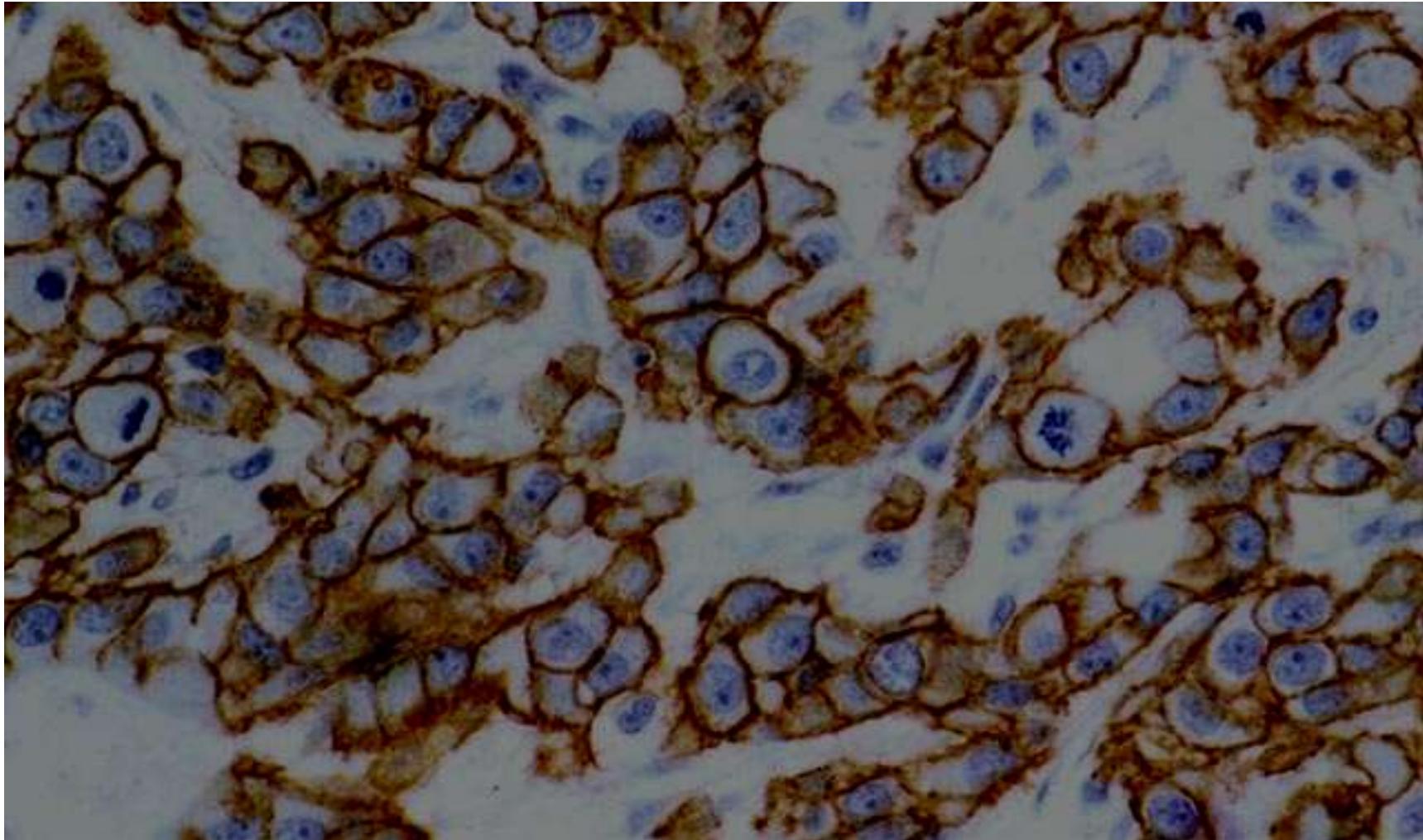
Her- 2: 0



Her 2: 1+



HER 2 Positivo (3+): intensa e completa positività di membrana = o >10% delle cellule neoplastiche: si terapia anti Her 2

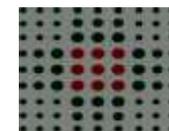


Her 2 Equivoco (2+) immunoinstochimica

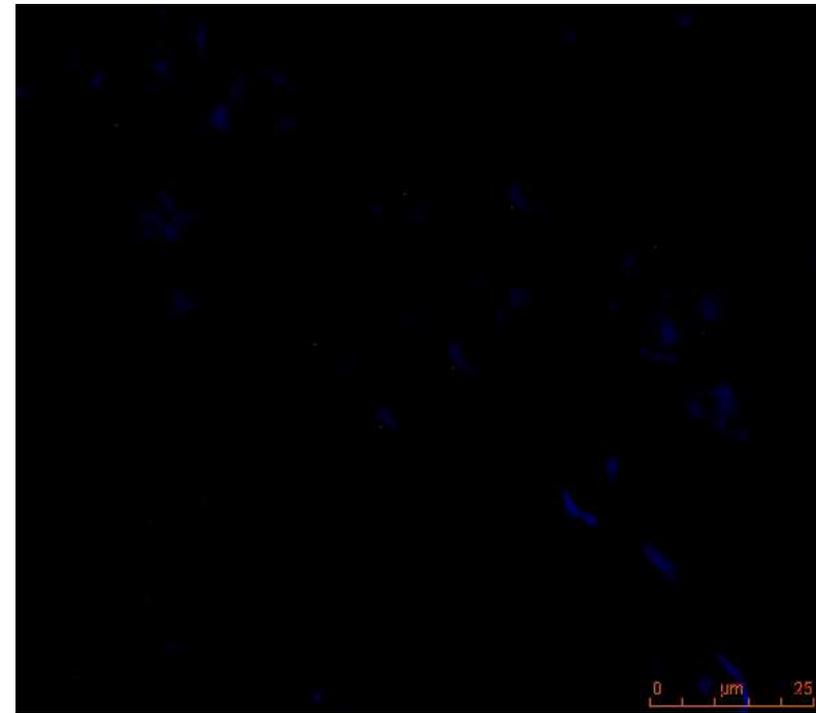
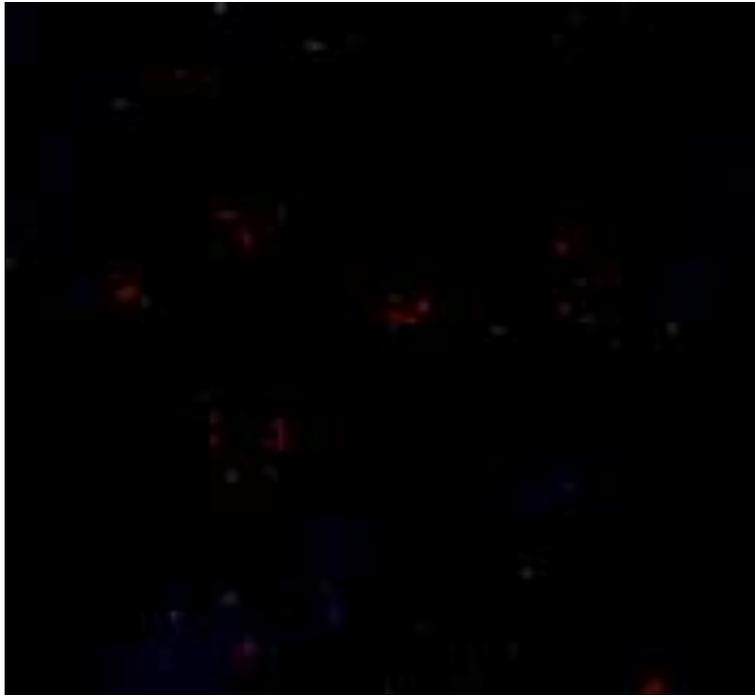
Her 2 Equivoco (2+): positività di membrana completa, ma non uniforme o di intensità lieve in almeno il 10% delle cellule neoplastiche.

In questi casi è necessaria l'indagine FISH per la ricerca dell'eventuale l'amplificazione genica: amplificazione genica di HER2 è data dal:

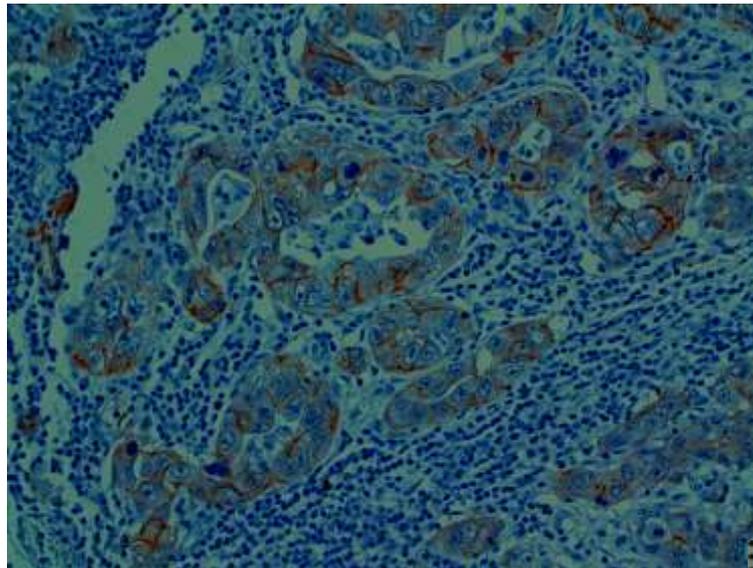
- rapporto copie geneHER2 /cromosoma 17 : superiore o uguale a 2 e/o
- Media HER-2 neu/nucleo: superiore o uguale a 6



Her 2 Equivoco (2+)



FISH: Positiva
(Amplificato)
Si terapia anti Her 2

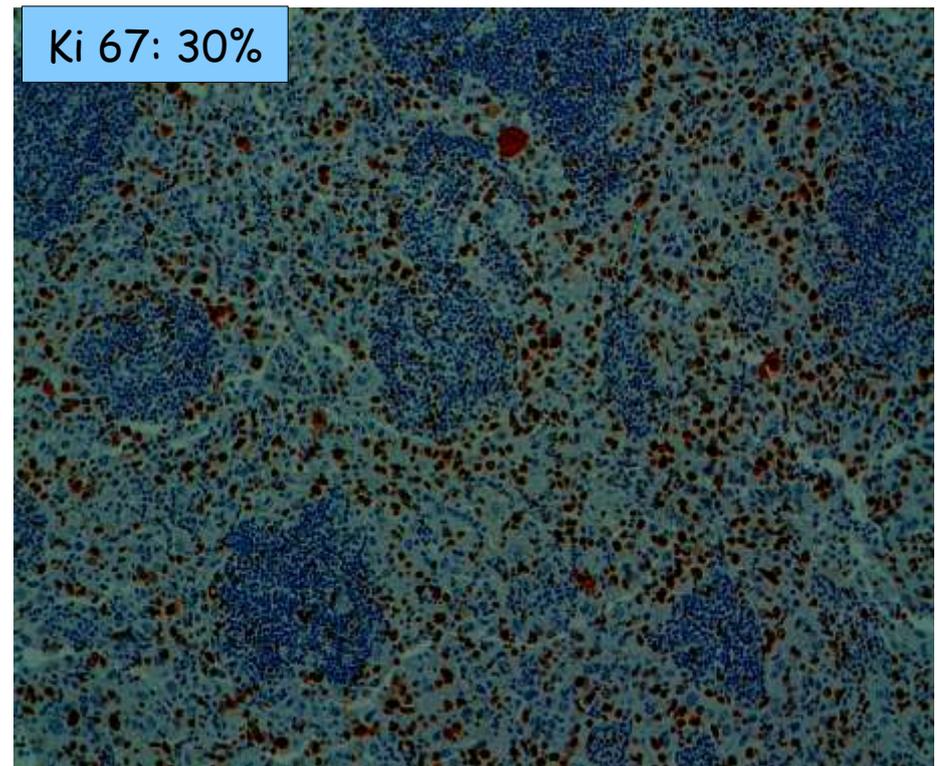
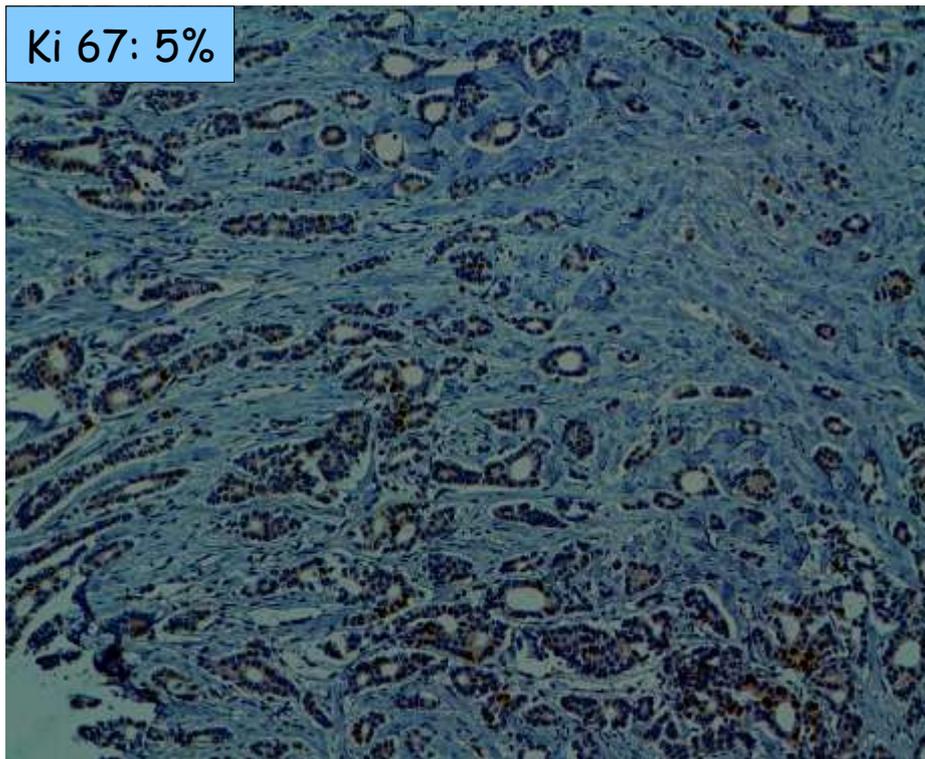


FISH Negativa
(Non Amplificato)
No terapia anti Her 2

Her 2: 2+immunoistochimica

Indice di proliferazione

Viene misurato convenzionalmente come indice di marcatura immunohistochimica per KI 67, proteina nucleare espressa in tutte le fasi attive del ciclo cellulare.



La discussione multidisciplinare (*fattori clinico-biologici decisionali*)

Terapia endocrina: Tutti i casi ER+

Terapia anti-HER2 : HER2 positivi

Chemioterapia :

HER2 positivi (in associazione alla Terapia anti-HER2)

Tripli negativi

ER+ HER2-, con terapia endocrina in base al rischio

La discussione multidisciplinare

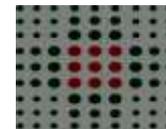
(fattori clinico-biologici decisionali)

Estensione del tumore (T)

Stato linfonodale (N)

Grado istologico del tumore (G)

Invasione vascolare peritumorale (LVI)



La discussione multidisciplinare (*fattori clinico-biologici decisionali*)

ESTENSIONE DEL TUMORE (T) (sec. AJCC 8th ed.)

pT1 dimensioni fino a 2cm

pT1mic. Microinvasione \leq 0,1cm.;

pT1a: Maggiore di 0,1 sino a 0,5;

pT1b: Maggiore di 0,5 sino a 1

pT1c: Maggiore di 1 sino a 2

pT2: Maggiore di 2 cm. sino a 5 cm.

pT3: Maggiore di 5 cm.

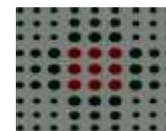
pT4: qualsiasi T che si estende alla parete toracica o alla cute

pT4a: estensione parete toracica

pT4b: estensione cutanea

pT4c: pT4a+pT4b

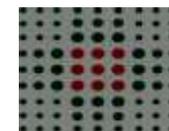
pT4a: carcinoma infiammatorio



STATO LINFONODALE (N):

La biopsia del Linfonodo sentinella (BLS) è un metodo estremamente sensibile e specifico per predire se la neoplasia mammaria primitiva darà metastasi ai linfonodi locoregionali e rappresenta lo standard terapeutico per le pazienti con carcinoma mammario con linfonodi clinicamente negativi o con linfonodi clinicamente sospetti ma con agoaspirato negativo.

Diversi studi randomizzati indicano che la BLS è una metodica efficace, adeguata per la stadiazione e comporta una forte riduzione della morbidità rispetto alla linfadenectomia ascellare.



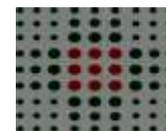
STATO LINFONODALE (N): LINFONODO SENTINELLA

La tecnica del linfonodo sentinella permette
l'identificazione di

macrometastasi (>2mm.),

Micrometastasi (dimensioni comprese tra 0,2 e 2mm)

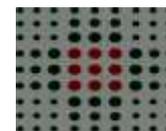
cellule tumorali isolate (<0,2mm.)



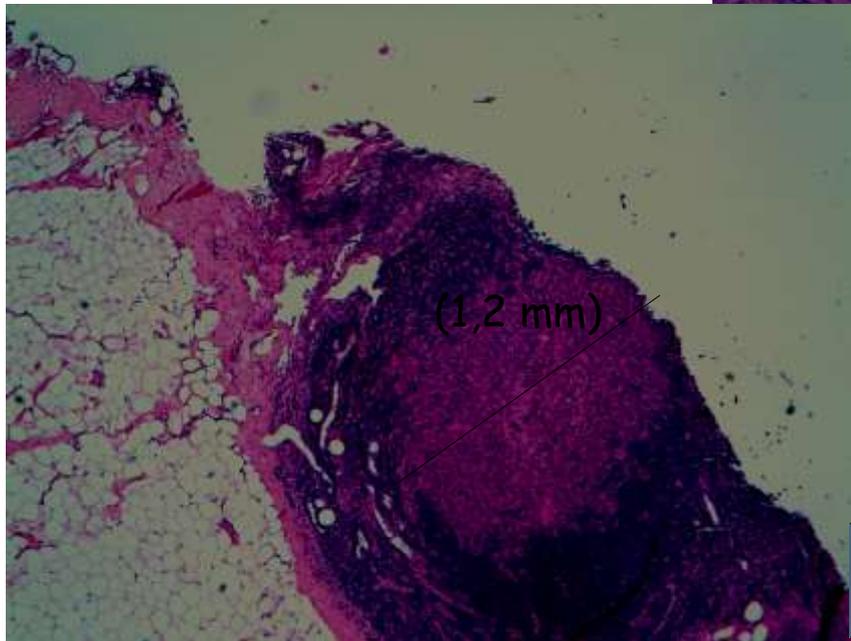
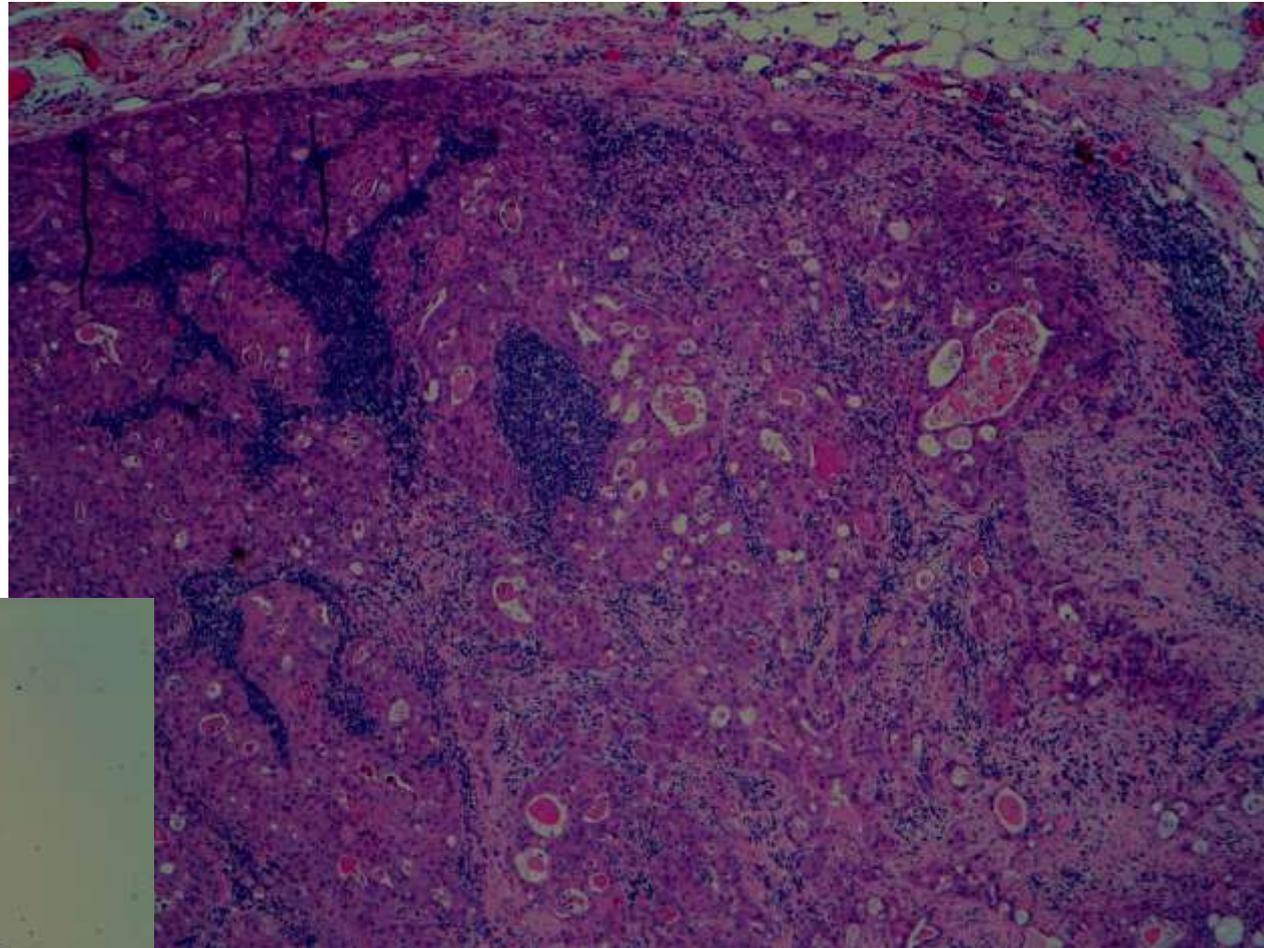
STATO LINFONODALE (N): LINFONODO SENTINELLA

Presso la Breast Unit dell' Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma lo studio del linfonodo sentinella viene eseguito con esame intraoperatorio al congelatore; in questo modo il chirurgo puo' procedere alla linfadenectomia ascellare in un unico tempo, in caso di positivita' per **MACROMETASTASI**, con vantaggio per la paziente, guadagno di tempo e costi.

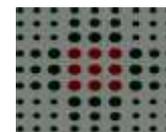
La linfadenectomia ascellare non e' piu' indicata in caso di **MICROMETASTASI** in quanto le evidenze scientifiche hanno ampiamente dimostrato che cio' non modifica la prognosi.



macrometastasi



Micrometastasi (<2 mm)



La discussione multidisciplinare (*fattori clinico-biologici decisionali*)

STATO LINFONODALE (N) (sec. AJCC 8th ed.)

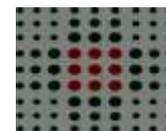
pN0 : Linf. Negativo

pN1(mi): Micrometastasi (dimensioni comprese tra 0,2 e 2 mm)

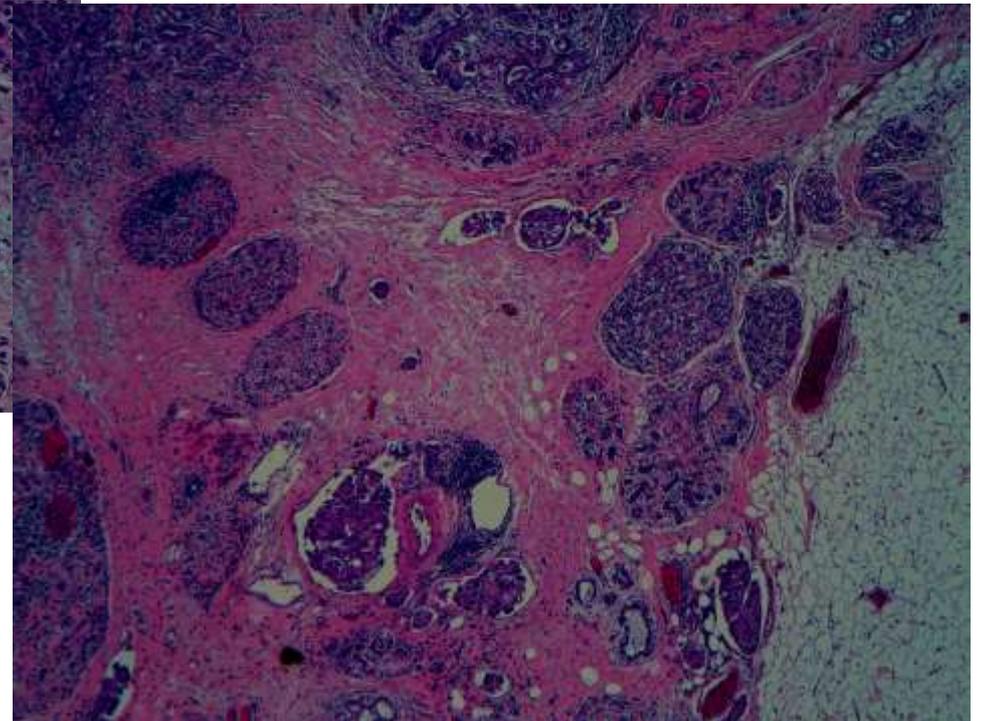
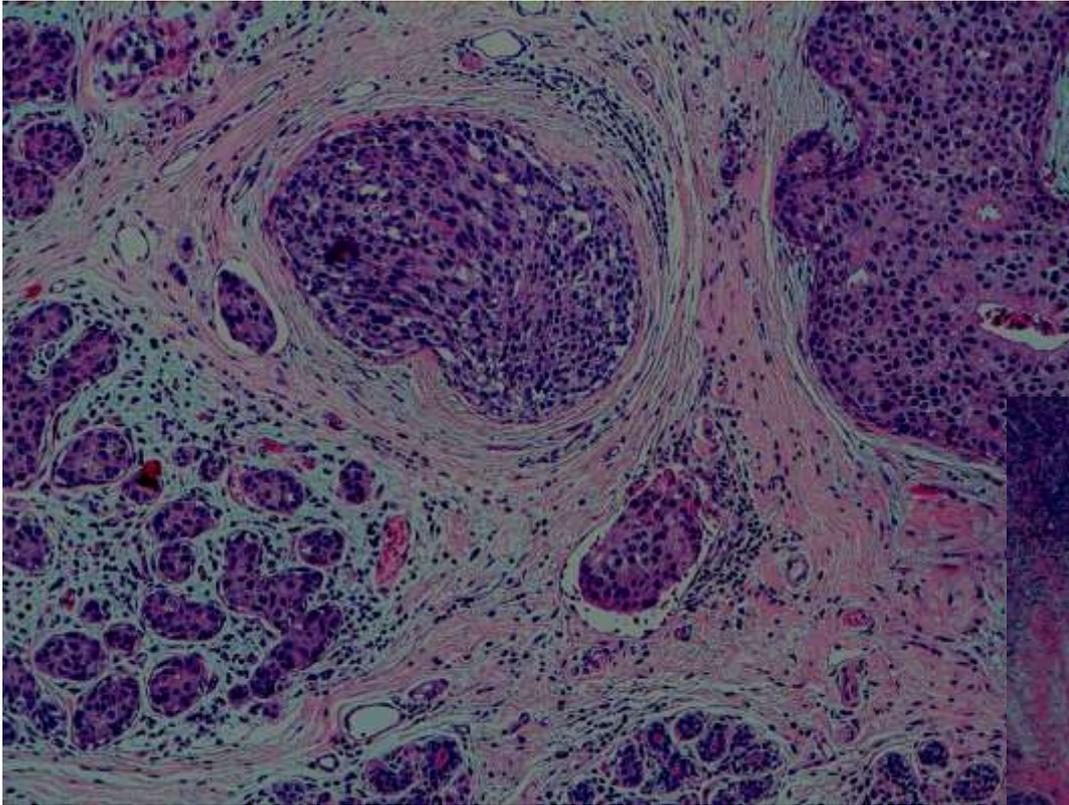
pN1: 1-3 linfonodi ascellari e/o metastasi microscopica nei LMI omolat.

pN2: 4-9 linfonodi ascellari o metastasi clinicamente apparente nei LMI omolat.

pN3: >10 linfonodi ascellari e/o met. linf.infraclaveare, o met. clinicamente apparente nei LMI omolat con 1o+ linf. Asc.



Invasione vascolare (LVI)



LVI

CONCLUSIONI

Nel passato cura del carcinoma mammario coincideva con la chirurgia dello stesso.

Oggi la consapevolezza della complessità ed eterogeneità della malattia ha portato alla multidisciplinarietà della sua gestione ed è quindi impossibile avere un unico interlocutore.

Il cambiamento culturale sotteso alla introduzione dei centri di senologia non potrà che migliorare la prognosi di questa malattia in molte donne.

Fondamentale è il ruolo del medico di famiglia che dovrebbe essere punto centrale di riferimento tra la paziente e il team multidisciplinare

