

CARCINOMA IN SITU: BIOPATOLOGIA E TRATTAMENTO

Gruppo di Lavoro

Coordinatori: Claudio Andreoli, Milano e Letterio Runza, Milano

Riccardo Aldi, Lucca - Giovanni Angiolucci, Arezzo - Marina Bortul, Trieste - Luciano Branchini, Castellanza - Rita Ceccherini, Trieste - Wolfgang Gatzemeier, Milano – Alessandro Germano, Mantova - Alessandro D’Amuri, Brindisi – Ildebrando D’Angelo, Cefalù - Luciano Galletto, Savigliano - Roberto Giardini, Milano - Giuseppe La Torre, Rionero in Vulture – Carmine Luciano, Campobasso - Sabato Perrotta, Frattamaggiore - Fabio Ricci, Latina - Daniele Ugo Tari, Caserta - Giovanni Tazzioli, Modena – Alberto Testori, Milano - Cristiana Vidali, Trieste

CARATTERISTICHE MORFOLOGICHE, IMMUNOISTOCHEMICHE E GENETICHE

DCIS di basso grado: è caratterizzato da una proliferazione di cellule monomorfe con nuclei di dimensioni uniformi, presenza di polarizzazione delle cellule, rare figure mitotiche, con un pattern cribriforme e/o solido, presenza di microcalcificazioni. Presenta tipicamente una diffusa ed intensa positività per i recettori per gli estrogeni ed il progesterone, un basso indice di proliferazione (Ki67) e non over-espressione della proteina dell’oncogene HER2 (negativo, score 0/1+). Ha caratteristiche molecolari tipo perdita cromosomica 16q e 17p.

DCIS di grado intermedio è caratterizzato da una proliferazione di cellule con lieve/moderata variabilità delle dimensioni, cromatina visibile e prominenti nucleoli, perdita della polarizzazione delle cellule, presenza di microcalcificazioni, con pattern di crescita prevalentemente solido. Può mostrare una più eterogenea espressione dei fattori biologici: estrogeni, progesterone, Ki67 ed HER2.

DCIS di alto grado è caratterizzato da una proliferazione di cellule con ampia variabilità delle dimensioni, severe atipie cellulari, mitosi, nucleoli evidenti, comedonecrosi, presenza di microcalcificazioni, con pattern di crescita solido, cribriforme, micropapillare. Può dimostrare negatività o positività dei recettori per gli estrogeni e lo stesso per il progesterone, elevato indice di proliferazione (Ki67) e frequentemente overespressione dell’oncogene HER2 (score 2+, score 3+) ed amplificazione del gene (valutata con FISH o CISH/SISH), e presenza di overespressione per mutazione della p53. Ha caratteristiche molecolari tipo instabilità o perdita cromosomica 11q, 14q, 8p, 13q.

DCIS tipo solido papillare è una variante del carcinoma duttale in situ, tipica nelle donne anziane (70-80 anni). Caratterizzato da proliferazione di nidi solidi di cellule ovoidali o fusate con asse fibrovascolare papillare. Le cellule possono avere caratteri di tipo endocrino con citoplasma granulare, cromatina fine ed immunoreattività positiva per sinaptofisina e cromogranina, talora però si possono avere degli aspetti mucinosi sia intra che extracellulare.

DCIS tipo carcinoma papillifero incapsulato/cistico, più frequente nelle donne anziane, presentandosi clinicamente come una lesione palpabile sottoareolare o talora come evidenza radiologica. È caratterizzato da proliferazione papillare intracistica, con cellule colonnari con perdita della componente mio epiteliale, a volte con aspetti apocrini. Talora aree d'invasione possono essere associate. Nella maggioranza dei casi va trattato come carcinoma in situ, però in alcuni casi le marcate atipie citologiche e le focali mitosi fanno sì che questa sottovarietà possa avere una maggiore aggressività e quindi si debba trattare come una lesione infiltrante di pari dimensioni. Ha caratteristiche molecolari dell'LOH nei cromosomi 16q ed 1q. Dai dati di tissue micro array e analisi genomica si sono evidenziate delle anomalie ed aberrazioni del PIK3CA simili ai casi omologhi estrogeno positivi e per grado dei carcinomi invasivi non special type.

Carcinoma lobulare in situ di tipo pleiomorfo è caratterizzato da proliferazione in più del 50% dell'unità dutto-lobulare terminale di elementi cellulari con pleomorfismo, ampio citoplasma talora apocrino, nucleoli evidenti, scarsa coesione cellulare, possono essere presenti comedonecrosi, e talora microcalcificazioni. Dimostra un'ampia variabilità nella positività/negatività dei fattori prognostici (estrogeni, progesterone), elevato indice di proliferazione (Ki67) ed overespressione dell'oncogene HER2, presenza di mutazione della p53, e, laddove presente la differenziazione apocrina, può esserci la positività dei recettori per gli androgeni. Ha caratteristiche molecolari tipo instabilità o perdita cromosomica 16q.

Complessivamente si stima che, rispetto alla popolazione generale, il rischio di sviluppare successivamente una forma infiltrante sia per il carcinoma in situ maggiore di circa 10 volte.¹⁻⁵

TRATTAMENTO

Chirurgia

I criteri da valutare nella pianificazione della strategia chirurgica per il carcinoma in situ sono sostanzialmente simili a quelli per le forme infiltranti. La scelta fra l'opzione conservativa e mastectomia deve tener conto in primo luogo dell'estensione della lesione e delle dimensioni della mammella nonché di fattori quali: età della paziente e presenza di eventuali comorbilità. L'intervento deve ottenere la radicalità oncologica, così da ridurre al minimo la necessità di un successivo reintervento e, al tempo stesso, offrire il miglior risultato estetico possibile. Queste considerazioni valgono anche per la scelta del trattamento della malattia di Paget del complesso areola-capezzolo non associata alla presenza di una forma carcinoma infiltrante sottostante^{28, 29}.

La mastectomia semplice ± ricostruzione, che assicura un efficace e definitivo controllo locale in oltre il 95% dei casi, è da considerarsi intervento di elezione in presenza di lesioni molto estese, plurifocali con interessamento di più quadranti o in caso di mammelle piccole nelle quali un intervento conservativo comporterebbe comunque un risultato estetico poco soddisfacente oppure in presenza di controindicazioni alla radioterapia postoperatoria. La mastectomia con conservazione del complesso areola-capezzolo è opzione praticabile purché venga verificata la mancata estensione della malattia alla regione retroareolare con un esame istologico intraoperatorio.

La chirurgia conservativa è invece indicata nei casi in cui sia possibile asportare completamente la neoplasia con margini in tessuto sano di almeno 2 millimetri. I dati della letteratura dimostrano infatti che, sotto tale limite, i tassi di recidiva locale (sia in situ che infiltrante) aumentano in modo significativo^{6, 7, 8}. In caso di

marginari sani ma al di sotto dei 2 millimetri la decisione se procedere ad una eventuale ulteriore resezione va presa caso per caso all'interno di una valutazione multidisciplinare. In presenza invece di margini positivi resta indicato un intervento di radicalizzazione da eseguirsi prima di iniziare il successivo trattamento radioterapico. Dopo sola chirurgia conservativa il rischio di recidiva intramammaria nel DCIS (in situ o infiltrante) è molto variabile e condizionato da diversi fattori come: età della paziente, grading, estensione della neoplasia e della resezione.

Per quanto riguarda invece la stadiazione ascellare, visto il rischio estremamente basso di coinvolgimento linfonodale in queste forme, il ricorso alla biopsia del linfonodo sentinella non rappresenta un'indicazione di routine che può essere tuttavia presa in considerazione in lesioni estese diagnosticate alla vacuum assisted biopsy e per le quali non è da escludere la presenza di una componente infiltrante all'esame istologico definitivo^{9,10,11,12,13}. La sottostima della componente invasiva in questi casi riportata in letteratura varia in un range tra il 10 e il 30%. Qualora ritenuta necessaria la biopsia del linfonodo sentinella può naturalmente essere eseguita sia in caso di intervento conservativo che di mastectomia.

Radioterapia

Se da un lato i dati della letteratura derivanti da studi randomizzati e relative metanalisi confermano che il trattamento radiante post-operatorio sia in grado di ridurre il rischio relativo di ripresa locale di circa il 50% a 10 anni, d'altra parte, nessun effetto sulla sopravvivenza globale è stato dimostrato¹⁴. Per questa ragione nei casi a minor rischio di recidiva (malattia unicentrica, non palpabile, di piccole dimensioni (< 25 mm), a grado medio-basso e con margini negativi (\geq a 3 mm) può essere valutata l'omissione della radioterapia^{15,16} o l'eventuale ricorso a un trattamento di radioterapia parziale (parzial breast irradiation – APBI)¹⁷.

Terapia medica

Nei casi con recettori per estrogeni positivi può essere preso in considerazione un trattamento adiuvante con Tamoxifen alla dose di 20 mg al dì per 5 anni^{18,19}. La decisione sull'opportunità di proporre la terapia va presa dopo aver attentamente valutato per ogni singolo caso il rapporto tra i possibili benefici attesi e gli effetti collaterali. Infatti gli studi presenti in letteratura dimostrano una riduzione sia del rischio di recidiva invasiva a livello della mammella omolaterale che di carcinoma mammario controlaterale senza tuttavia evidenziare un beneficio in termini di sopravvivenza globale e/o riduzione di mortalità causa specifica. Per quanto riguarda invece gli inibitori dell'aromatasi i dati forniti dagli studi randomizzati in corso sono per il momento ancora limitati e necessitano di ulteriori conferme. al punto che in Italia il loro impiego in pazienti con DCIS non è autorizzato^{20,21,22}.

TRATTAMENTO DELLE RECIDIVE LOCALI

In caso di ripresa locale (sia in situ che infiltrante) dopo chirurgia conservativa nella pianificazione terapeutica vanno valutati i seguenti parametri:

- sede, dimensioni e caratteristiche della recidiva;
- dimensioni della mammella;
- eventuale pregressa radioterapia;
- intervallo temporale tra comparsa della recidiva e il trattamento della malattia primaria;
- età e condizioni generali della paziente.

Qualora il trattamento chirurgico sia stato completato da radioterapia sull'intera mammella, l'indicazione standard è rappresentata dalla mastectomia +/- ricostruzione. In caso di omissione della radioterapia, in alternativa alla mastectomia, può essere proposta un'escissione seguita da radioterapia. La sola chirurgia

può, infine, essere considerata nelle pazienti anziane che, con recidiva locale, sia in situ che infiltrante, a basso rischio, per le quali anche nella malattia primaria l'omissione della radioterapia poteva essere considerata²³. Tutte le opzioni vanno ovviamente valutate in sede multidisciplinare e dettagliatamente spiegate e condivise con le pazienti.

Nel caso in cui la recidiva sia un carcinoma infiltrante e sia intercorso un tempo adeguato dopo la prima radioterapia (almeno 3 anni), potrà essere effettuata una seconda ampia exeresi con asportazione del linfonodo sentinella, seguita da Partial Breast irradiation. La scelta dell'intervento chirurgico dovrà tenere conto delle dimensioni della mammella, del risultato estetico e dell'età della paziente. È stato dimostrato che un intervento di re-escissione seguito da una Partial Breast irradiation è fattibile nel 90% dei casi ed è paragonabile a quello di mastectomia²⁴⁻²⁶.

FOLLOW-UP

Se in anamnesi non sono presenti elementi tali da far presumere l'esistenza di un alto rischio (accertata mutazione BRCA 1 e 2 e p53 o storia familiare sospetta), le pazienti trattate per DCIS vanno considerate come donne a rischio intermedio. Il follow-up successivo all'intervento dovrà quindi prevedere un controllo annuale clinico-strumentale da protrarsi per almeno 10 anni²⁴⁻²⁶.

BIBLIOGRAFIA

1. "Ductal carcinoma in situ of the breast: an update for the pathologist in the era of individualized risk assessment and tailored therapies" Hanna WM, Parra-Herran C, Lu FI et Al - Mod Pathol. 2019 Jul;32(7):896-915. doi: 10.1038/s41379-019-0204-1. Epub 2019 Feb 13. Review. PubMed PMID: 30760859
2. "Ductal carcinoma in situ of breast: update 2019" Badve SS, Gökmen-Polar Y - Pathology. 2019 Oct;51(6):563-569. doi: 10.1016/j.pathol.2019.07.005. Epub 2019 Aug 28. Review. PubMed PMID: 31472981; PubMed Central PMCID: PMC6788802.
3. "The 2019 WHO Classification of Tumours of the Breast. Histopathology" Hoon Tan P, Ellis I, Allison K et Al - 2020 Feb 13. doi: 10.1111/his.14091
4. "Breast Ductal Carcinoma in Situ: Precursor to Invasive Breast Cancer" Coleman WB. Am J Pathol. 2019 May;189(5):942-945. doi: 10.1016/j.ajpath.2019.03.002. PubMed PMID: 31029232.
5. "Ductal Carcinoma in Situ: Current Concepts in Biology, Imaging, and Treatment" Shehata M, Grimm L, Ballantyne N et Al - J Breast Imaging. 2019 Sep;1(3):166-176. doi: 10.1093/jbi/wbz039.
6. "The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Ductal Carcinoma In Situ Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis" Marinovich ML, Azizi L, Macaskill P et Al - Ann Surg Oncol. 2016 Nov 23(12): 3811-3821.
7. "Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question" van Seijen M, Lips EH, Thompson AM et Al - Br J Cancer. 2019 Aug;121(4):285-292. doi: 10.1038/s41416-019-0478-6. Epub 2019 Jul 9. Review. PubMed PMID: 31285590; PubMed Central PMCID: PMC6697179
8. "Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ" Morrow M, Van Zee KJ et Al - Pract Radiat Oncol. 2016 SepOct;6(5):287-95. doi: 10.1016/j.prro.2016.06.011.
9. "Is Sentinel Lymph Node Dissection Warranted for Patients with a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ?" Francis A, Haugen CE, Grimes LM, et Al - Ann Surg Oncol (2015) 22:4270-4279
10. "Role of Sentinel Lymph Node Biopsy and Factors Associated with Invasion in Extensive DCIS of the Breast treated by mastectomy: the Cinnamome Prospective Multicenter Study" Tunon-de-Lara C, Chauvet MP et Al - Ann Surg Oncol 2015 Nov 22 (12)3853-60

11. "Axillary evaluation is not warranted in patients preoperatively diagnosed with ductal carcinoma in situ by core needle biopsy" Si J, Guo R, Huang N, Xiu et Al - Cancer Med. 2019 Dec;8(18):7586-7593. doi: 10.1002/cam4.2623.
12. "Sentinel lymph node biopsy in patients affected by breast ductal carcinoma in situ with and without microinvasion: Retrospective observational study" Bertozzi S, Cedolini C, Londero AP et Al - Medicine (Baltimore). 2019 Jan;98(1): e13831. doi: 10.1097/MD.00000000000013831. PubMed PMID: 30608397; PubMed Central PMCID: PMC6344146.
13. "Axillary evaluation is not warranted in patients preoperatively diagnosed with ductal carcinoma in situ by core needle biopsy" Si J, Guo R, Huang N, Xiu et Al - Cancer Med. 2019 Dec;8(18):7586-7593. doi: 10.1002/cam4.2623.
14. "Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast" Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Correa, C., McGale, P., Taylor, C. et Al - 2010. J Natl Cancer Inst Monogr. 41:162-77.
15. "Randomized trial evaluating radiation following surgical excision for «good risk» DCIS: 12-year report from NRG/RTOG 9804" McCormick, B. - Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018. 102 (5) :1603.
16. "Surgical excision without radiation for ductal carcinoma in situ of the breast: 12-year results from the ECOGACRIN E5194 study" Solin, L.J., Gray, R., Hughes, L.L., et Al - J Clin Oncol. 2015. 33(33): 3938-3944.
17. Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an ASTRO evidence-based consensus statement. Correa C, Harris EE , Leonardi MC et Al. Pract Radiat Oncol. 2017. 7:73-79.
18. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B et Al – J Natl Cancer Inst. 2011 Mar 16; 103(6): 478-488.
19. "Tamoxifen added to radiotherapy and surgery for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast: a meta-analysis of 2 randomized trials" Petrelli F, Barni S. Radiother Oncol 2011; 100: 195-199.
20. "Anastrozole versus tamoxifen for prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomized controlled trial" Forbes JF, Sestak I, Howell A et Al. - Lancet 2016; 387: 866-873.
21. "Phase II Single-Arm Study of Preoperative Letrozole for Estrogen Receptor-Positive Postmenopausal Ductal Carcinoma In Situ: CALGB 40903 (Alliance)" Hwang ES, Hyslop T, Hendrix LH et Al. - J Clin Oncol. 2020 Mar 3;JCO1900510. doi: 10.1200/JCO.19.00510. PubMed PMID: 32125937.
22. "Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial" Lancet. 2020 Jan 11;395(10218):117-122. doi:10.1016/S0140-6736(19)32955-1. Epub 2019 Dec 12. Erratum in: Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):496. PubMed PMID: 31839281; PubMed Central PMCID: PMC6961114.
23. Characterization and Treatment of Local Recurrence Following Breast Conservation for Ductal Carcinoma In Situ. Greenberg CC, Habel LA, Hughes ME et Al. Ann Surg Oncol. 2014; 21(12): 3766-3773.
24. "Long-term outcomes of breast-conserving therapy for women with ductal carcinoma in situ" Warren LEG, Chen YH, Halasz LM, Brock JE et Al - Breast Cancer Res Treat. 2019 Dec;178(3):607-615. doi: 10.1007/s10549-019-05428-0. Epub 2019 Sep 6. PubMed PMID: 31493031.
25. "Breast Cancer Follow-Up and Management After Primary Treatment: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update" Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E et. Al - J Clin Oncol 2012; 31:961-965. (2012)
- 26.** "Mortality After Invasive Second Breast Cancers Following Prior Radiotherapy for DCIS" Li PC, Zhang Z, Cronin AM, Punglia RS. J Natl Compr Canc Netw. 2019 Nov;17(11):1367-1371. doi: 10.6004/jnccn.2019.7323. PubMed PMID: 31693983.