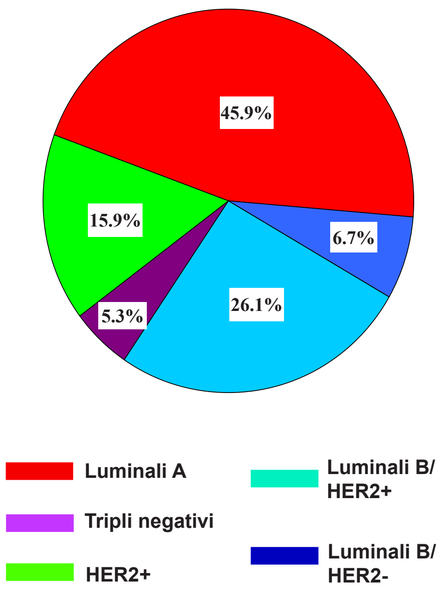
Impatto dei sottotipi molecolari intrinseci in una casistica di carcinomi duttali *in situ* (CDIS) screen-detected: correlazioni clinico-istologiche e prognosi

Davide Balmativola*, **Francesca Montarolo***, Janina Kulka**, Antonio Ponti***, Mariano Tomatis***, Denise Casella***, Paola Armaroli***, Alfonso Frigerio****, Luigia Macrì*, Anna Sapino*, Isabella Castellano*

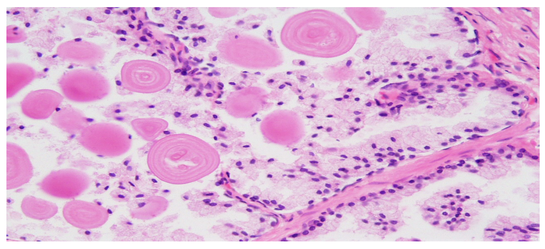
* Istituto di Anatomia Patologica, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino, Torino
** Dipartimento di Patologia II, Semmelweis University, Budapest, Ungheria
*** SCDO Epidemiologia dei tumori, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, Torino
**** Centro Regionale per lo Screening Mammografico / SSCVD Senologia di Screening,, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, Torino

OBIETTIVI: l'utilizzo della classificazione molecolare nei carcinomi duttali *in situ* (CDIS) è dibattuto e non è noto il suo significato nei CDIS screen-detected (SD-CDIS). Scopo del lavoro è: (i) riclassificare una serie di SD-DCIS con lungo follow-up, secondo i criteri di St.Gallen 2013; (ii) correlare tali dati con le caratteristiche clinico-istologiche e con la prognosi.

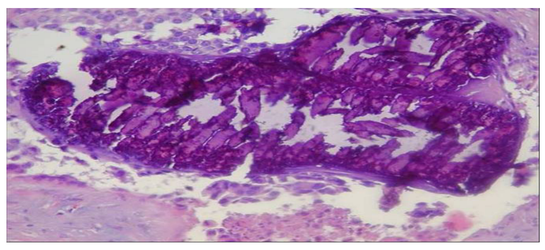
METODI: in seguito all'approvazione da parte del comitato etico locale, sono stati raccolti 338 casi consecutivi di SD-DCIS operati tra il 1993 e il 2008. Di questi, 283 sono stati sottoposti ad immunoistochimica per il recettore degli Estrogeni (ER) e del Progesterone (PgR), per HER2 e per l'indice proliferativo (Ki67, clone MIB1); sulla base dei risultati di queste immunocolorazioni i casi sono stati suddivisi nei sottotipi molecolari secondo la classificazione dei sottotipi molecolari intrinseci di St. Gallen 2013. Sono quindi stati raccolti dati morfologici, clinici ed il follow-up. Sono state effettuate analisi statistiche valutando infine la sopravvivenza specifica di malattia (DSS), la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da malattia (DFS).



CALCIFICAZIONI PSAMMOMATOSE



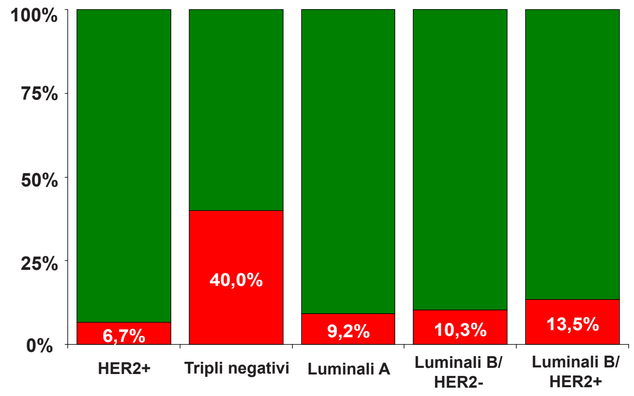
CALCIFICAZIONI GROSSOLANE A STAMPO



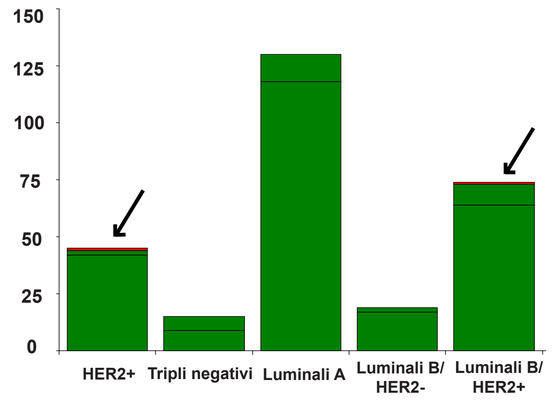
	Tutti n=338	Luminali A n=130, (%)	Luminali B/Her2- n=19, (%)	Luminali B/Her2+ n=74, (%)	HER2+ n=45, (%)	Tripli negativi n=15, (%)	Non classificati n=55, (%)	p-value*
% tutti	n=338	(38,5)	(5,6)	(21,9)	(13,3)	(4,4)	(16,3)	
% classificati	n=283	(45,9)	(6,7)	(26,1)	(15,9)	(5,3)	-	
Età media, anni	59,45	59,38	59,74	59,15	59,47	63,19	58,88	
<60	178 (52,7%)	66 (50,8%)	9 (47,4%)	39 (52,7%)	22 (48,9%)	6 (40%)	36 (65,5%)	0,922
³60	160 (47,3%)	64 (49,2%)	10 (52,6%)	35 (47,3%)	23 (51,1%)	9 (60%)	19 (34,5%)	
Diametro tumorale								
< 1.0	113 (33,4%)	50 (38,5%)	6 (31,6%)	22 (29,7%)	11 (24,4%)	3 (20%)	21 (38,2%)	
1.0 - 2.9	176 (52,1%)	65 (50%)	10 (52,6%)	43 (58,1%)	22 (48,9%)	10 (66,7%)	26 (47,3%)	0,253
3.0+	49 (14,5%)	15 (11,5%)	3 (15,8%)	9 (12,2%)	12 (26,7%)	2 (13,3%)	8 (14,5%)	
Grado								
Grado 1	101 (29,9%)	72 (55,4%)	3 (15,8%)	8 (10,8%)	0 (0%)	0 (0%)	18 (32,7%)	
Grado 2	100 (29,6%)	39 (30%)	12 (63,2%)	26 (35,1%)	2 (4,4%)	3 (20%)	18 (32,7%)	**<0.001**
Grado 3	137 (40,5%)	19 (14,6%)	4 (21,1%)	40 (54,1%)	43 (95,6%)	12 (80%)	19 (34,5%)	
Tipo di chirurgia								
conservativa	288 (85,2%)	118 (90,8%)	15 (78,9%)	66 (89,2%)	31 (68,9%)	11 (73,3%)	47 (85,5%)	**0,003**
mastectomia	50 (14,8%)	12 (9,2%)	4 (21,1%)	8 (10,8%)	14 (31,1%)	4 (26,7%)	8 (14,5%)	
Radioterapia								
No §	70 (27,1%)	28 (26,7%)	1 (11,1%)	11 (18,3%)	16 (43,2%)	4 (30,8%)	10 (29,4%)	0,074
Si §	188 (72,9%)	77 (73,3%)	8 (88,9%)	49 (81,7%)	21 (56,8%)	9 (69,2%)	24 (70,6%)	
Sconosciuto	80 (23,7%)	25 (19,2%)	10 (52,6%)	14 (18,9%)	8 (17,8%)	2 (13,3%)	21 (38,2%)	
Terapia ormonale								
No §	94 (69,6%)	40 (70,2%)	1 (25%)	21 (58,3%)	14 (77,8%)	7 (87,5%)	11 (91,7%)	0,127
Si §	41 (30,4%)	17 (29,8%)	3 (75%)	15 (41,7%)	4 (22,2%)	1 (12,5%)	1 (8,3%)	
Sconosciuto	202 (59,8%)	72 (55,4%)	15 (78,9%)	38 (51,4%)	27 (60%)	7 (46,7%)	43 (78,2%)	
Necrosi								
No	103 (30,5%)	59 (45,4%)	3 (15,8%)	16 (21,6%)	3 (6,7%)	3 (20%)	19 (34,5%)	**<0.001**
Si	235 (69,5%)	71 (54,6%)	16 (84,2%)	58 (78,4%)	42 (93,3%)	12 (80%)	36 (65,5%)	
Microinvasione								
Assente	267 (79%)	112 (86,2%)	14 (73,7%)	58 (78,4%)	30 (66,7%)	12 (80%)	41 (74,5%)	
Dubbia	12 (3,6%)	2 (1,5%)	0 (0%)	5 (6,8%)	1 (2,2%)	1 (6,7%)	3 (5,5%)	0,052
Presente	59 (17,5%)	16 (12,3%)	5 (26,3%)	11 (14,9%)	14 (31,1%)	2 (13,3%)	11 (20%)	
Microcalcificazioni								
No §	3 (1%)	2 (1,8%)	0 (0%)	1 (1,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Psammomatose §	82 (27,5%)	41 (37,3%)	2 (11,8%)	15 (22,7%)	4 (9,8%)	2 (13,3%)	18 (36,7%)	
A pietra rotta §	68 (22,8%)	14 (12,7%)	6 (35,3%)	17 (25,8%)	15 (36,6%)	2 (13,3%)	14 (28,6%)	
Grossolane §	43 (14,4%)	15 (13,6%)	0 (0%)	9 (13,6%)	8 (19,5%)	8 (53,3%)	3 (6,1%)	**<0.001**
Granulari §	40 (13,4%)	15 (13,6%)	1 (5,9%)	6 (9,1%)	7 (17,1%)	3 (20%)	8 (16,3%)	
Cristalliformi §	9 (3%)	1 (0,9%)	2 (11,8%)	3 (4,5%)	1 (2,4%)	0 (0%)	2 (4,1%)	
Miste §	53 (17,8%)	22 (20%)	6 (35,3%)	15 (22,7%)	6 (14,6%)	0 (0%)	4 (8,2%)	
Sconosciuto	40 (11,8%)	20 (15,4%)	2 (10,5%)	8 (10,8%)	4 (8,9%)	0 (0%)	6 (10,9%)	

RISULTATI: il 46% dei casi è risultato Luminale-A, il 7% Luminale-B/HER2-, il 26% Luminale-B/HER2+, il 16% HER2+ e il 5% Triplo Negativo (TN). I sottotipi molecolari presentano correlazioni con grado nucleare, necrosi e aspetto istologico delle calcificazioni. Dal punto di vista morfologico, i tumori Luminali-A sono caratterizzati in particolare dalla presenza di calcificazioni "psammomatose" (37%), mentre i casi TN presentano frequentemente calcificazioni "grossolane a stampo" (53%). Per quanto riguarda la prognosi, pur non osservando un impatto significativo su DFS e DSS, i casi HER2+ dimostrano il più alto tasso di recidive. Sorprendentemente, i TN presentano una OS significativamente ridotta.

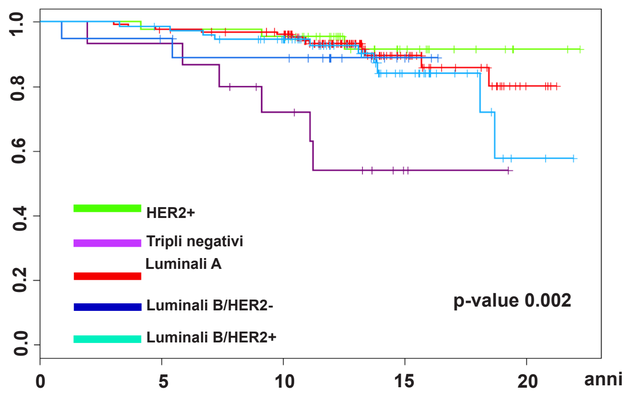
Proporzione decessi (tutte le cause) nei sottotipi molecolari



Distribuzione decessi (per ca mammario) nei sottotipi molecolari

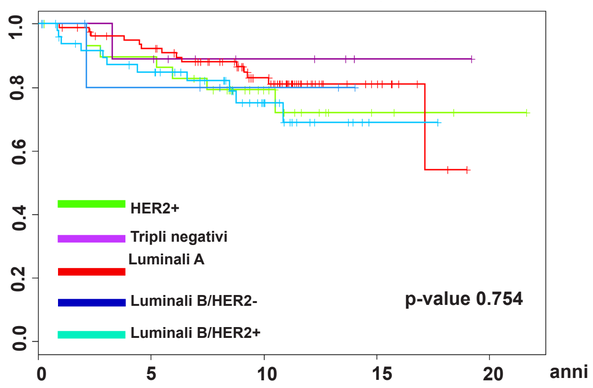


Sopravvivenza globale (OS)



CONCLUSIONI: i risultati del nostro studio, condotto su di una serie di SD-DCIS con follow-up medio di 9 anni, mostrano che i sottotipi molecolari intrinseci sec. St. Gallen non correlano significativamente con la prognosi ma con alcune caratteristiche istologiche delle lesioni, quali le microcalcificazioni. Futuri sviluppi del lavoro prevedono la correlazione con la tipologia mammografica delle calcificazioni.

Distribuzione delle recidive nei sottotipi molecolari e analisi statistica

Analisi di Cox	% recidive	HR	p-value
HER2+	23.3	1	ref
Tripli negativi	11.1	0.5	0.470
Luminali A	17.5	0.7	0.490
Luminali B/ HER2-	14.3	0.9	0.950
Luminali B/ HER2+	22.0	1.2	0.770

Curve di sopravvivenza (DFS)