

Mammella

C50.0	Capuzzolo	C50.4	Quadrante superiore esterno della mammella	C50.8	Lesione mammaria sovrapposta
C50.1	Porzione centrale della mammella	C50.5	Quadrante inferiore esterno della mammella	C50.9	Mammella, NAS
C50.2	Quadrante superiore interno della mammella	C50.6	Prolungamento ascellare della mammella		
C50.3	Quadrante inferiore interno della mammella				

RIASSUNTO DELLE MODIFICHE

- Le micrometastasi vengono distinte dalle cellule tumorali isolate in base alle dimensioni e all'evidenza istologica di attività maligna.
- Sono stati introdotti identificatori per l'uso della dissezione del linfonodo sentinella e l'uso di tecniche immunohistochimiche o molecolari.
- Le principali classificazioni dello stato linfonodale vengono indicate in base al numero di linfonodi ascellari coinvolti a seguito di determinazione mediante colorazione istologica di routine con ematossilina ed eosina (metodica preferita), o mediante colorazione immunohistochimica.
- La classificazione della metastasi nei linfonodi sottoclaveari è stata aggiunta come N3.
- È stata rivista la classificazione delle metastasi nei linfonodi mammari interni in base alla metodica di identificazione e alla presenza o assenza di coinvolgimento dei linfonodi ascellari. Il coinvolgimento microscopico dei linfonodi mammari interni, evidenziato mediante dissezione del linfonodo sentinella utilizzando la linfo-scintigrafia, ma non con studi di imaging o con l'esame clinico, viene classificato come N1. Il coinvolgimento macroscopico dei linfonodi mammari interni, evidenziato con l'ausilio di studi di imaging (esclusa la linfo-scintigrafia) o mediante esame clinico, viene classificato come N2, qualora si verifichi in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari, oppure come N3, qualora si verifichi in presenza di metastasi nei linfonodi ascellari.
- Le metastasi nei linfonodi sovraclaveari sono state riclassificate come N3 invece che M1.

INTRODUZIONE

Il sistema di stadiazione del carcinoma della mammella si applica ai carcinomi invasivi (inclusi i microinvasivi) e ai carcinomi *in situ*. È obbligatoria la conferma microscopica della diagnosi e si deve tenere conto del tipo istologico e del grado del carcinoma.

ANATOMIA

Sede primitiva. Le sottosedie anatomiche della mammella sono illustrate nella Figura 25.1. La ghiandola mammaria, situata sulla parete toracica anteriore, è composta da tessuto ghiandolare con un denso stroma fibroso. Questo consta di lobi raggruppati in 15-25 lobi che assumono a loro volta una configurazione approssimativamente radiale. Le unità lobulari lattogene sono connesse al capezzo-

lo mediante multipli dotti di calibro minore e maggiore. Piccoli dotti galattofori sono presenti in tutta la mammella e convergono in dotti di calibro maggiore che si aprono nei seni galattofori alla base del capezzolo. La maggioranza dei carcinomi origina nelle unità dutto-lobulari terminali. Vi è maggiore abbondanza di tessuto ghiandolare nella porzione supero-esterna della mammella e, come conseguenza, la metà dei carcinomi mammari origina in questa area.

Parete toracica. La parete toracica comprende le costole, i muscoli intercostali e il muscolo serrato anteriore, ma non i muscoli pettorali.

Linfonodi regionali. I linfonodi regionali della mammella sono illustrati nella Figura 25.2. I vasi linfatici della mammella drenano lungo tre direttrici maggiori: ascellare, transpettorale e mammaria interna. Per esigenze di stadiazione i linfonodi intramammari vengono codificati come linfonodi ascellari, e i linfonodi sovraclaveari come linfonodi regionali. Metastasi che si verificano in linfonodi appartenenti ad altri distretti, inclusi i linfonodi cervicali o mammari interni controllaterali, sono classificate come metastasi a distanza (M1).

Si riconoscono le seguenti stazioni linfonodali regionali:

1. Ascellari (omolaterali): i linfonodi interpettorali (di Rotter) e i linfonodi posti lungo la vena ascellare e i suoi rami tributari possono essere distinti (anche se non specificamente richiesto) nei seguenti livelli:
 - a. Livello I (ascella inferiore): linfonodi posti lateralmente al bordo laterale del muscolo piccolo pettorale
 - b. Livello II (ascella intermedia): linfonodi posti tra i bordi mediale e laterale del muscolo piccolo pettorale e i linfonodi interpettorali (di Rotter).
 - c. Livello III (apice ascellare): linfonodi posti medialmente al margine mediale del muscolo piccolo pettorale, compresi quelli designati come apicali
2. Mammari interni (omolaterali): linfonodi posti negli spazi intercostali lungo il bordo dello sterno nella fascia endotoracica
3. Sovraclaveari: linfonodi nella fossa sovraclaveare, in un triangolo delimitato dal muscolo omoioideo e il suo tendine (bordo laterale e superiore), la vena

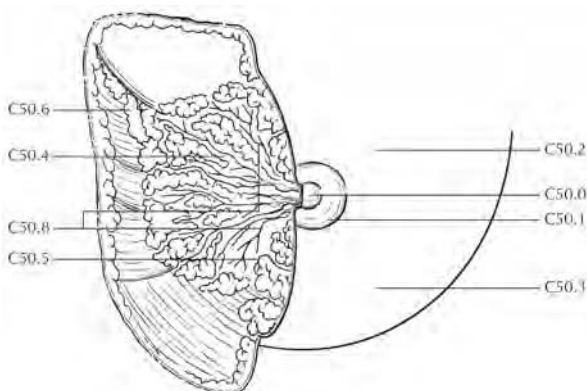


FIGURA 25.1. Sedi e sottosedie anatomiche della mammella.

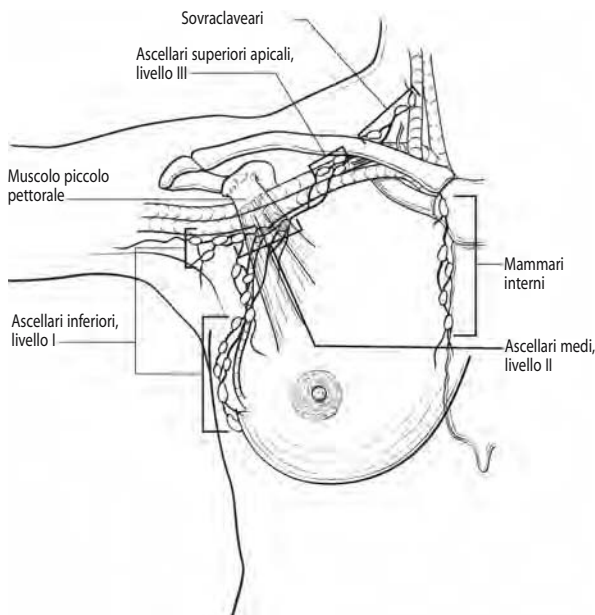


FIGURA 25.2. Diagramma schematico della mammella e dei linfonodi regionali.

giugulare interna (bordo mediale) e la clavicola e la vena succlavia (bordo inferiore). Linfonodi adiacenti ma posti al di fuori di questo triangolo sono considerati come linfonodi cervicali inferiori (M1).

Sedi di metastasi. Le cellule tumorali possono disseminarsi attraverso i vasi linfatici o il sistema vascolare ematico. Le quattro principali sedi di metastasi sono l'osso, il polmone, l'encefalo e il fegato, ma le cellule tumorali possono localizzarsi in molte altre sedi diverse.

DEFINIZIONI

Tumore primitivo (T)

Vengono impiegate le stesse definizioni per classificare il tumore primitivo (T) sia nella classificazione clinica che in quella patologica. Se la misurazione avviene mediante esame obiettivo, l'esaminatore userà le categorie principali (T1, T2 o T3). Se invece vengono utilizzate altre metodiche, quali la mammografia o la valutazione anatomopatologica, si potranno utilizzare le sottocategorie di T1. I tumori dovranno essere misurati con un'approssimazione di cm 0,1.

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 (Figura 25.3)

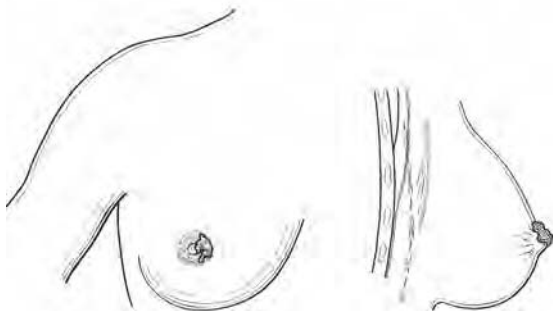
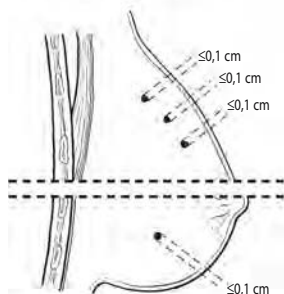


FIGURA 25.3. Tis (Paget) viene definito come malattia di Paget del capezzolo in assenza di tumore.

Nota: la malattia di Paget in cui sia evidenziabile il tumore viene classificata in accordo alle dimensioni del tumore

- T1 Tumore di dimensione massima inferiore o uguale a cm 2
- T1mic Microinvasione della dimensione massima di cm 0,1 (Figura. 25.4)
- T1a Tumore di dimensione massima superiore a cm 0,1 e non superiore a cm 0,5 (Figura 25.5)
- T1b Tumore di dimensione massima superiore a cm 0,5 e non superiore a cm 1,0 (Figura 25.5)
- T1c Tumore di dimensione massima superiore a cm 1,0 e non superiore a cm 2,0 (Figura 25.5)
- T2 Tumore di dimensione massima superiore a cm 2,0 e non superiore a cm 5,0 (Figura 25.6)

T1mic(m) or T1mic(3)



T1mic

FIGURA 25.4. T1mic viene definito come microinvasione di dimensione massima inferiore o uguale a cm 0,1. La presenza di multipli focolai di microinvasione (diagramma in alto) dovrebbe essere annotata tra parentesi.

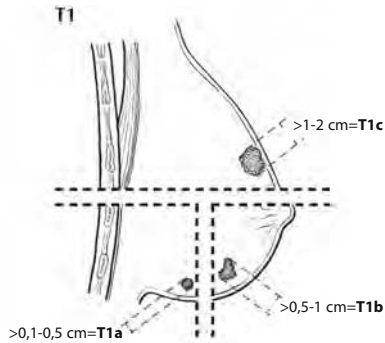


FIGURA 25.5. Con T1 si definisce un tumore di dimensione massima inferiore o uguale a cm 2. Con T1a si definisce un tumore con dimensione massima superiore a cm 0.1 ma non superiore a cm 0.5; con T1b si definisce un tumore con dimensione massima superiore a cm 0.5 ma non superiore a cm 1; con T1c si definisce un tumore con dimensione massima superiore a cm 1 ma non superiore a cm 2.

- T3 Tumore di dimensione massima superiore a cm 5,0 (Figura 25.6)
- T4 Tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica oppure alla cute, solo come specificato sotto
- T4a Estensione alla parete toracica, escluso il muscolo pettorale (Figura 25.7)
- T4a Edema (compreso l'aspetto a buccia d'arancia) o ulcerazione della cute mammaria, o noduli cutanei satelliti confinati alla stessa mammella (Figura 25.8 A,B)
- T4c T4a e T4b insieme (Figura 25.9)
- T4d Carcinoma infiammatorio (Figura 25.10)

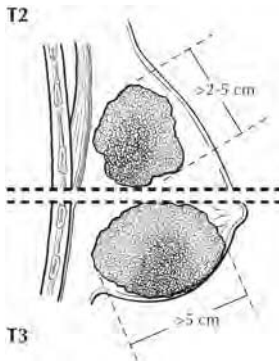


FIGURA 25.6. Con T2 (sopra la linea tratteggiata) si definisce un tumore con dimensione massima superiore a cm 2 ma non superiore a cm 5 e con T3 (sotto la linea tratteggiata) si definisce un tumore con dimensione massima superiore a cm 5.

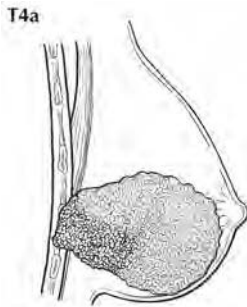


FIGURA 25.7. Con T4 si definisce un tumore di qualsiasi dimensione che mostri estensione alla parete toracica, con esclusione del muscolo pettorale.

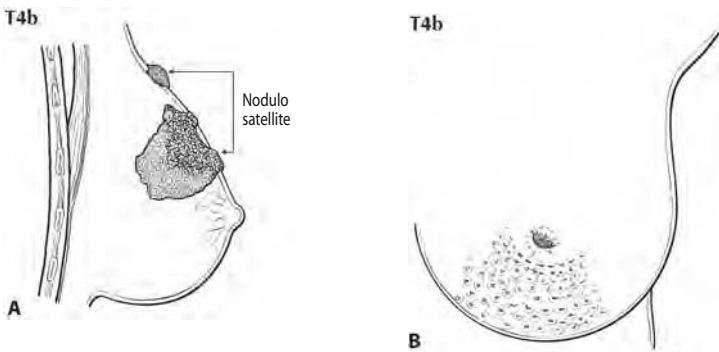


FIGURA 25.8. A. Con T4b, qui illustrato come presenza di noduli cutanei satelliti, si definisce un tumore con edema (compreso l'aspetto a buccia d'arancia) o ulcerazione della cute mammaria, o presenza di noduli cutanei satelliti confinati alla stessa mammella. **B.** T4b illustrato qui come edema (compreso l'aspetto a buccia d'arancia).

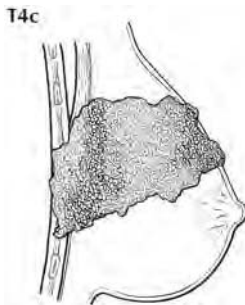


FIGURA 25.9. Con T4c si definisce la combinazione di T4a e T4b.

T4d

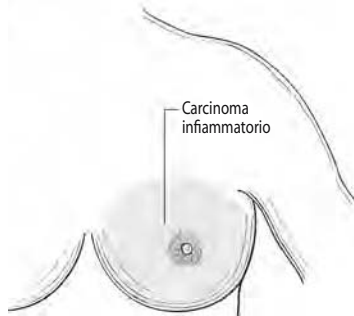


FIGURA 25.10. T4d, carcinoma infiammatorio.

Linfonodi regionali (N)

- NX Linfonodi regionali non valutabili (per esempio se precedentemente asportati)
- N0 Linfonodi regionali liberi da metastasi
- N1 Metastasi in linfonodo/i ascellare/i omolaterale/i mobile/i (Figura 25.11)
- N2 Metastasi in linfonodi ascellari omolaterali fusi tra loro o fissi ad altre strutture oppure in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente evidenti⁽¹⁾ in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari
- N2a Metastasi in linfonodi ascellari omolaterali fusi tra loro o fissi ad altre strutture (Figura 25.12)
- N2b Metastasi clinicamente evidenti solo in linfonodi mammari interni in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari (Figura 25.13)
- N3 Metastasi in linfonodo/i sottoclaveare/i omolaterale/i con o senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari, o in linfonodo/i mammario/i interno/i

N1

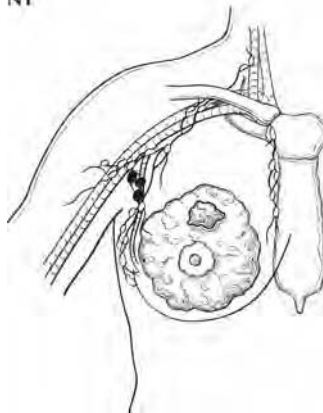


FIGURA 25.11. N1 definisce la presenza di metastasi in linfonodo/i ascellare/i omolaterale/i mobile/i.

N2a

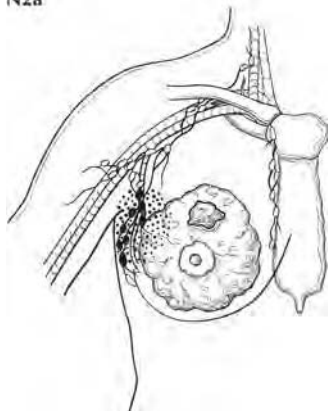


FIGURA 25.12. N2a definisce la presenza di metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali che appaiono fissi uno all'altro (in pacchetto) o ad altre strutture.

omolaterale/i clinicamente evidente/i⁽¹⁾ in presenza di metastasi clinicamente evidenti in linfonodi ascellari; o metastasi in linfonodo/i sovraclaveare/i omolaterale/i con o senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari o mammari interni

N3a Metastasi nei linfonodi sottoclaveari omolaterali (Figura 25.14)

N3b Metastasi nei linfonodi mammari interni omolaterali e ascellari (Figura 25.15)

N3c Metastasi nei linfonodi sovraclaveari omolaterali (Figura 25.16)

N2b

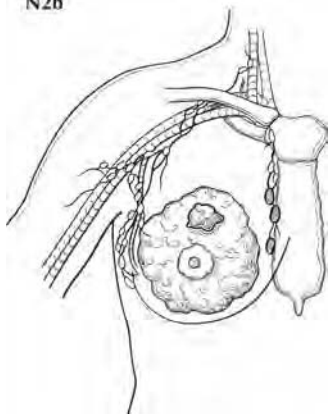


FIGURA 25.13. N2b definisce la presenza di metastasi clinicamente evidente⁽¹⁾ soltanto nei linfonodi mammari interni omolaterali in assenza di metastasi linfonodali clinicamente rilevabili in sede ascellare.

FIGURA 25.14. Metastasi N3a in linfonodo/i sottoclavicolare/i omolaterale/i senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari o mammari interni.

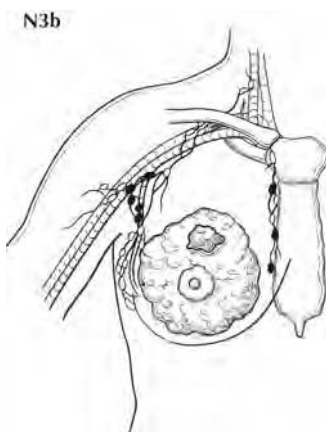
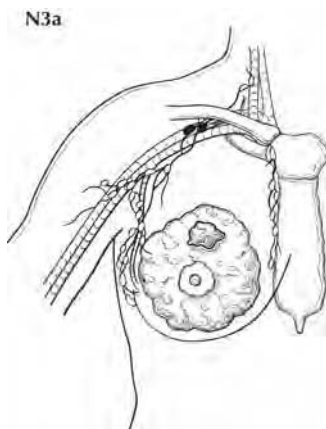


FIGURA 25.15. Metastasi N3b in linfonodo/i mammario/i interno/i e ascellare/i omolaterale/i.

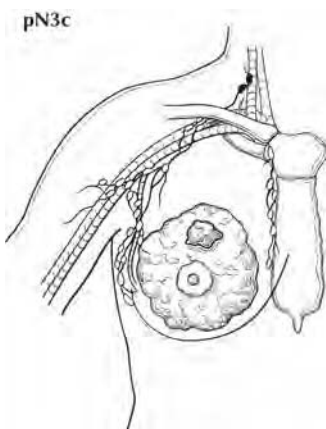


FIGURA 25.16. N3c è definito come metastasi in linfonodo/i sovraclaveare/i omolaterale/i.

Linfonodi regionali (N) ⁽²⁾

- pNX Linfonodi regionali non valutabili (per esempio se precedentemente asportati, o non asportati per lo studio anatomopatologico)
- pN0 Linfonodi regionali istologicamente esenti da metastasi; non eseguita ricerca addizionale delle cellule tumorali isolate (ITC) ⁽³⁾
- pN0(i-) Linfonodi regionali istologicamente esenti da metastasi; indagine immunohistochimica con esito negativo
- pN0(i+) Linfonodi regionali istologicamente esenti da metastasi; indagine immunohistochimica con esito positivo, con presenza di aggregati cellulari di diametro non superiore a mm 0,2 (Figura 25.17)
- pN0(mol-) Linfonodi regionali istologicamente liberi da metastasi; indagine molecolare (RT-PCR) ⁽⁴⁾ con esito negativo
- pN0(mol+) Linfonodi regionali istologicamente liberi da metastasi; indagine molecolare (RT-PCR) ⁽⁴⁾ con esito positivo
- pN1 Metastasi in 1-3 linfonodi ascellari omolaterali, e/o mammari interni, evidenziate all'esame microscopico mediante dissezione del linfonodo sentinella ma non apparenti all'esame clinico ⁽⁵⁾
- pN1mi Micrometastasi (dimensione compresa tra mm 0,2 e mm 2,0) (Figura 25.18)
- pN1a Metastasi in 1-3 linfonodi ascellari (Figura 25.18)
- pN1b Metastasi nei linfonodi mammari interni evidenziata microscopicamente mediante dissezione del linfonodo sentinella ma non clinicamente apparente ⁽⁵⁾ (Figura 25.19)
- pN1c Metastasi in 1-3 linfonodi ascellari e mammari interni evidenziata microscopicamente mediante dissezione del linfonodo sentinella ma non clinicamente apparente ^(5,6) (Figura 25.20)
- pN2 Metastasi in 4-9 linfonodi ascellari omolaterali, oppure in linfonodi mammari interni clinicamente apparenti ⁽¹⁾ in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari

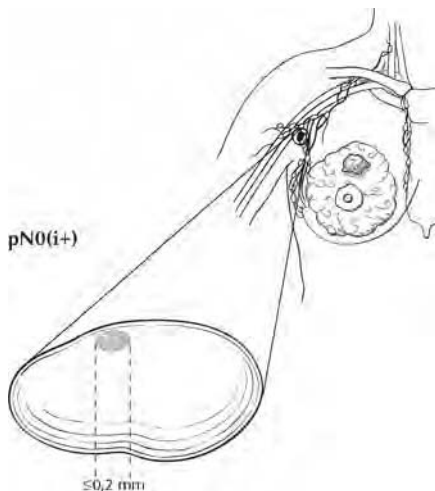


FIGURA 25.17. pN0(i⁺) è definito come presenza di metastasi linfonodale accertata istologicamente, con immunohistochimica positiva e con aggregato cellulare di dimensione non superiore a mm 0,2.

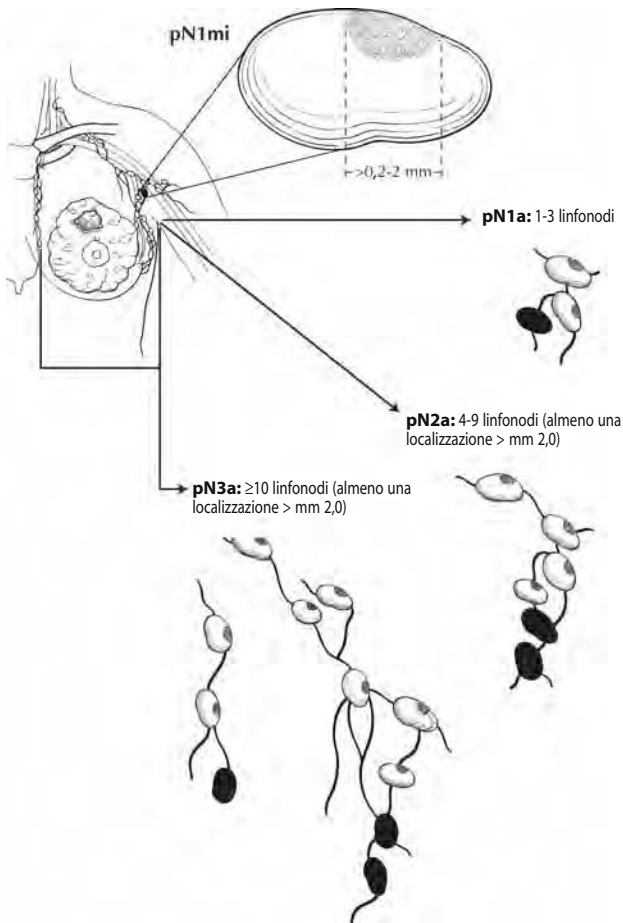


FIGURA 25.18. Illustrazione di pN1mi, definito come riscontro di micrometastasi di dimensione massima superiore a mm 0,2, ma nessuna di dimensione superiore a mm 2,0, come per pN1a, pN2a e pN3a.

- pN2a Metastasi in 4-9 linfonodi ascellari omolaterali (almeno una localizzazione tumorale di dimensioni superiori a mm 2,0)(Figura 25.18)
- pN2b Metastasi clinicamente apparenti⁽¹⁾ in linfonodi mammari interni *in assenza* di metastasi nei linfonodi ascellari (Figura 25.21)
- pN3 Metastasi in 10 o più linfonodi ascellari, o nei linfonodi sottoclaveari, o metastasi clinicamente apparenti⁽¹⁾ nei linfonodi mammari interni omolaterali, *in presenza* di metastasi in 1 o più linfonodi ascellari; oppure metastasi in più di 3 linfonodi ascellari con presenza di metastasi microscopica in linfonodi mammari interni non apparenti clinicamente; oppure metastasi nei linfonodi sovraclaveari omolaterali

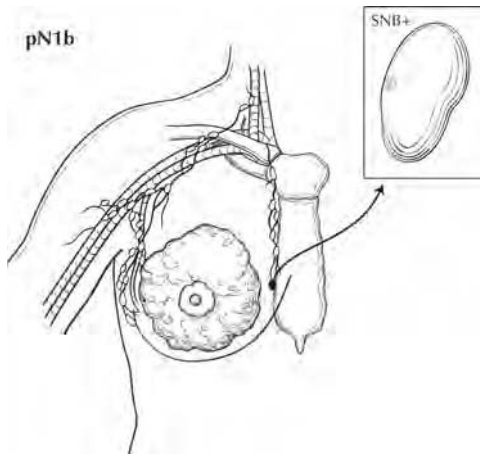


FIGURA 25.19. pN1b con riscontro di cellule tumorali isolate in un singolo linfonodo mammario interno, linfonodo sentinella positivo.

- pN3a Metastasi in 10 o più linfonodi ascellari (con almeno una localizzazione tumorale di diametro superiore a mm 2,0), o metastasi nei linfonodi sottoclaveari (Figura 25.18)
- pN3b Metastasi clinicamente apparenti⁽¹⁾ nei linfonodi mammari interni in presenza di 1 o più linfonodi ascellari positivi; oppure metastasi in più di 3 linfonodi ascellari e mammari interni con malattia

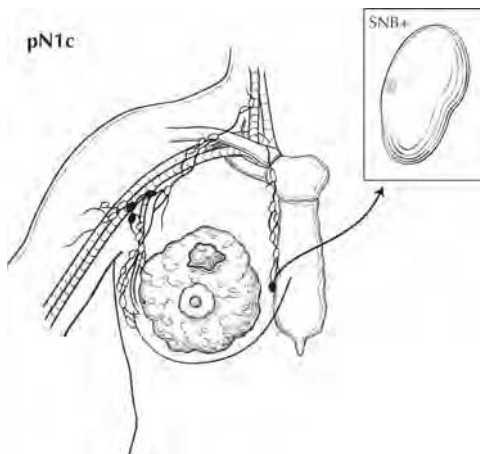


FIGURA 25.20. pN1c illustrato da 3 linfonodi ascellari positivi con riscontro di cellule tumorali isolate in un singolo linfonodo mammario interno, linfonodo sentinella positivo.

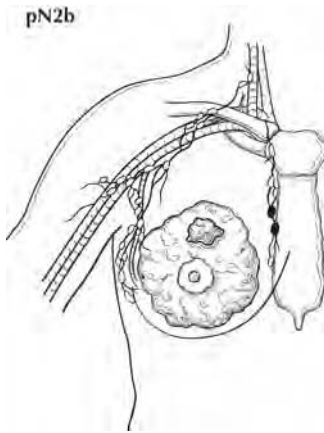


FIGURA 25.21. pN2b illustrato da metastasi clinicamente apparenti in due linfonodi mammari interni positivi in assenza di coinvolgimento dei linfonodi ascellari.

microscopica evidenziata mediante dissezione del linfonodo sentinella ma non clinicamente apparente⁽⁵⁾ (Figura 25.22A,B)

pN3c Metastasi nei linfonodi sovraclaveari omolaterali (Figure 25.16)

Metastasi a distanza (M)

MX Metastasi a distanza non accertabili

M0 Metastasi a distanza assenti

M1 Metastasi a distanza presenti

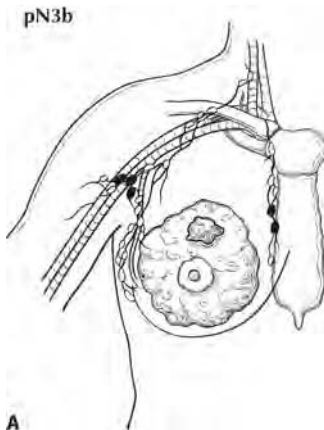


FIGURA 25.22. A. pN3b illustrato come metastasi clinicamente evidente in due linfonodi mammari interni positivi in presenza di 3 linfonodi ascellari positivi.

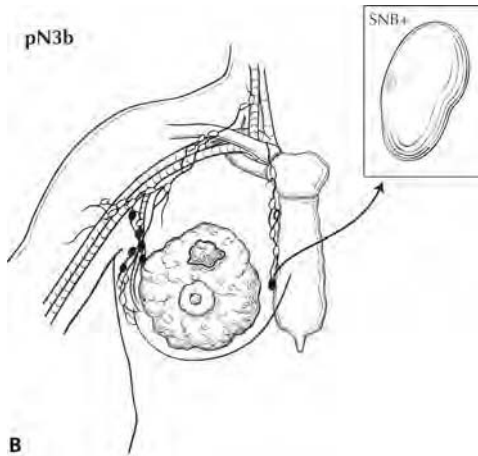


FIGURA 25.22. B. pN3b illustrato come metastasi clinicamente evidente in sei linfonodi mammari interni positivi con riscontro di cellule tumorali isolate in un linfonodo mammario interno, linfonodo sentinella positivo.

RAGGRUPPAMENTO IN STADI

0	Tis	N0	M0
I	T1 ⁽⁷⁾	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1 ⁽⁷⁾	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 ⁽⁷⁾	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIC	T4	N2	M0
	Qualsiasi T	N3	M0
IV	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1

Nota: La definizione di stadio può essere modificata qualora studi di imaging rivelino la presenza di metastasi a distanza a condizione sia che tali indagini vengano eseguite entro 4 mesi dalla diagnosi in assenza di progressione di malattia, sia che la paziente non sia stato sottoposta a terapia neoadiuvante.

NOTE

1. Per *clinicamente apparente* si intende identificato mediante studi di imaging (esclusa la linfoscintigrafia) o mediante esame clinico o visibile all'esame macroscopico anatomopatologico.

2. La classificazione si basa sulla dissezione linfonodale ascellare con o senza l'esame del linfonodo sentinella. La classificazione basata esclusivamente sull'esame del linfonodo sentinella senza la successiva dissezione ascellare completa è designata (sn) per "linfonodo sentinella", Ad esempio pN0(i+)(sn).
3. Le cellule tumorali isolate (ITC) si definiscono come cellule tumorali singole o in piccoli aggregati di diametro non superiore a mm 0,2, di solito evidenziate solo mediante immunohistochimica (IHC) o metodiche molecolari, ma che possono essere identificati su preparati colorati con ematossilina-eosina. Le ITC di solito non mostrano segni di attività metastatica (per esempio proliferazione o reazione stromale).
4. RT-PCR: reverse transcriptase/polymerase chain reaction.
5. Per *non clinicamente apparente* si intende che non è stata identificata mediante studi di imaging (esclusa la linfoscintigrafia) o mediante esame clinico.
6. I linfonodi mammari interni sono classificati come pN3b se associati ad almeno 4 linfonodi ascellari positivi per descrivere un'aumentata massa tumorale
7. T1 include T1mic.