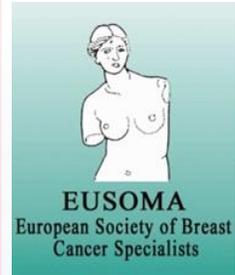




Breast Unit:
driving better outcomes



La mammella e gli ormoni durante la PMA

... quali rischi ?????

*Dott. Corrado Tinterri
Direttore Centro Senologia
Chirurgia Senologica
Humanitas Cancer Center*



CARCINOMA MAMMARIO

Colpisce una donna su 8

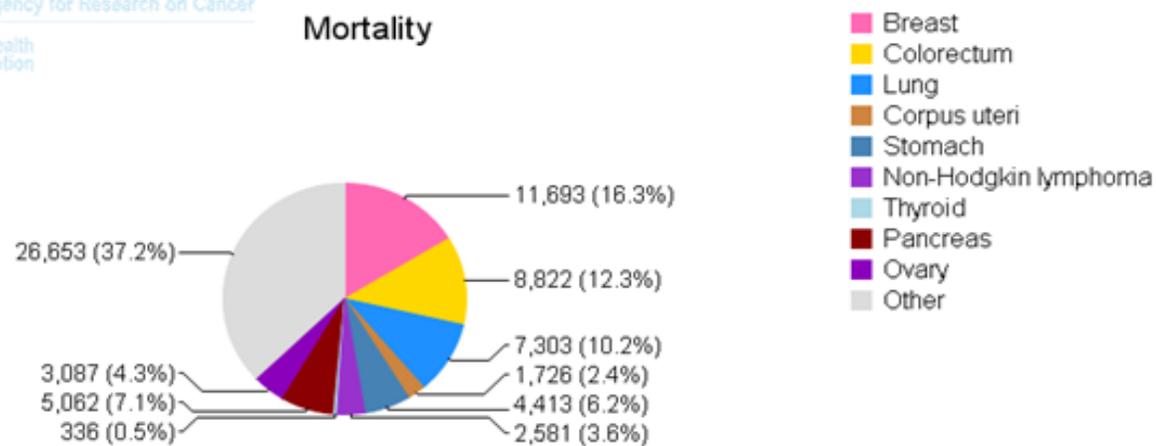
Tumore più frequente nel sesso femminile: 58000 nuovi casi/anno previsti nel 2018

Rappresenta il 1\3 dei tumori che colpiscono le donne

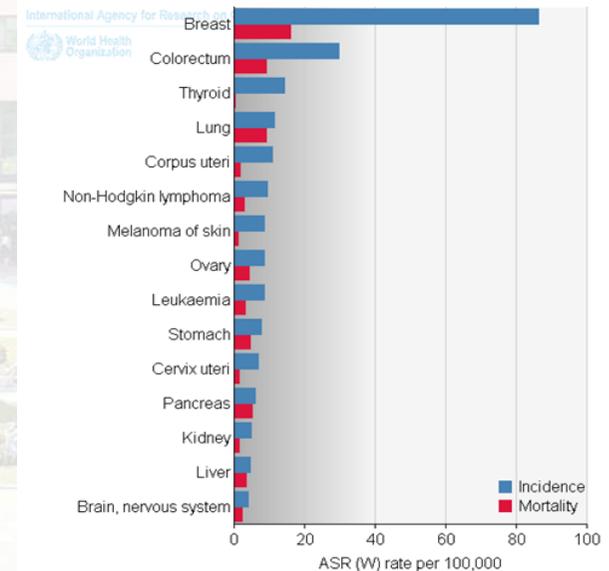
International Agency for Research on Cancer



Mortality



Most frequent cancers: women



Ovarian Stimulation for In Vitro Fertilization and Long-term Risk of Breast Cancer

Alexandra W. van den Belt-Dusebout, PhD; Mandy Spaan, MSc; Cornelis B. Lambalk, MD, PhD; Marian Kortman, MD; Joop S. E. Laven, MD, PhD; Evert J. P. van Santbrink, MD, PhD; Lucette A. J. van der Westerlaken, PhD; Ben J. Cohlen, MD, PhD; Didi D. M. Braat, MD, PhD; Jesper M. J. Smeenk, MD, PhD; Jolande A. Land, MD, PhD; Mariëtte Goddijn, MD, PhD; Ron J. T. van Golde, MD, PhD; Minouche M. van Rumste, MD, PhD; Roel Schats, MD, PhD; Katarzyna Józwiak, PhD; Michael Hauptmann, PhD; Matti A. Rookus, PhD; Curt W. Burger, MD, PhD; Flora E. van Leeuwen, PhD

IMPORTANCE Previous studies of breast cancer risk after in vitro fertilization (IVF) treatment were inconclusive due to limited follow-up.

OBJECTIVE To assess long-term risk of breast cancer after ovarian stimulation for IVF.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS Historical cohort (OMEGA study) with complete follow-up through December 2013 for 96% of the cohort. The cohort included 19 158 women who started IVF treatment between 1983 and 1995 (IVF group) and 5950 women starting other fertility treatments between 1980 and 1995 (non-IVF group) from all 12 IVF clinics in the Netherlands. The median age at end of follow-up was 53.8 years for the IVF group and 55.3 years for the non-IVF group.

EXPOSURES Information on ovarian stimulation for IVF, other fertility treatments, and potential confounders was collected from medical records and through mailed questionnaires.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES Incidence of invasive and in situ breast cancers in women who underwent fertility treatments was obtained through linkage with the Netherlands Cancer Registry (1989-2013). Breast cancer risk in the IVF group was compared with risks in the general population (standardized incidence ratios [SIRs]) and the non-IVF group (hazard ratios [HRs]).

RESULTS Among 25 108 women (mean age at baseline, 32.8 years; mean number of IVF cycles, 3.6), 839 cases of invasive breast cancer and 109 cases of in situ breast cancer occurred after a median follow-up of 21.1 years. Breast cancer risk in IVF-treated women was not significantly different from that in the general population (SIR, 1.01 [95% CI, 0.93-1.09]) and from the risk in the non-IVF group (HR, 1.01 [95% CI, 0.86-1.19]). The cumulative incidences of breast cancer at age 55 were 3.0% for the IVF group and 2.9% for the non-IVF group ($P = .85$). The SIR did not increase with longer time since treatment (≥ 20 years) in the IVF group (0.92 [95% CI, 0.73-1.15]) or in the non-IVF group (1.03 [95% CI, 0.82-1.29]). Risk was significantly lower for those who underwent 7 or more IVF cycles (HR, 0.55 [95% CI, 0.39-0.77]) vs 1 to 2 IVF cycles and after poor response to the first IVF cycle (HR, 0.77 [95% CI, 0.61-0.96]) for < 4 vs ≥ 4 collected oocytes).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Among women undergoing fertility treatment in the Netherlands between 1980 and 1995, IVF treatment compared with non-IVF treatment was not associated with increased risk of breast cancer after a median follow-up of 21 years. Breast cancer risk among IVF-treated women was also not significantly different from that in the general population. These findings are consistent with absence of a significant increase in long-term risk of breast cancer among IVF-treated women.

 Supplemental content at jama.com

 CME Quiz at jamanetworkcme.com

SEMINAL CONTRIBUTION

In vitro fertilization and risk of breast and gynecologic cancers: a retrospective cohort study within the Israeli Maccabi Healthcare Services

Louise A. Brinton, Ph.D.,^a Britton Trabert, Ph.D.,^a Varda Shalev, M.D.,^{b,c} Eitan Lunenfeld, M.D., M.H.A.,^d Tal Sella, M.D.,^{b,d} and Gabriel Chodick, Ph.D.^{b,d}

^a Hormonal and Reproductive Epidemiology Branch, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, Rockville, Maryland; ^b Epidemiology and Database Research Unit, Maccabi Healthcare Services, Tel Aviv, Israel; ^c School of Public Health, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; and ^d IVF and Fertility Unit, Department of Obstetrics, Soroka Medical Center and Faculty of Health Sciences, Ben Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel



Ovarian stimulation and risk of breast cancer in Swedish women

Frida E. Lundberg, M.Sc.,^a Anastasia N. Iliadou, Ph.D.,^a Kenny Rodriguez-Wallberg, M.D., Ph.D.,^{b,c} Christina Bergh, M.D., Ph.D.,^d Kristina Gemzell-Danielsson, M.D., Ph.D.,^e and Anna L. V. Johansson, Ph.D.^a

^a Department of Medical Epidemiology and Biostatistics and ^b Department of Oncology-Pathology, Karolinska Institutet, Stockholm; ^c Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Reproductive Medicine, Karolinska University Hospital, Stockholm; ^d Department of Obstetrics and Gynaecology, Institute of Clinical Sciences, Sahlgrenska Academy, Sahlgrenska University Hospital, University of Gothenburg, Gothenburg; and ^e Department of Women's and Children's Health, Division of Obstetrics and Gynecology, Karolinska Institutet and Karolinska University Hospital, WHO Collaborating Centre, Stockholm, Sweden.

Result(s): There was no increased risk of breast cancer in women who gave birth after ART compared with women who gave birth after spontaneous conception (adjusted HR, 0.84; 95% CI, 0.74–0.95). The incidence of breast cancer was not increased among women who received controlled ovarian stimulation or among women who received other hormonal fertility treatments since 2005, regardless of live birth (adjusted HR, 0.86; 95% CI, 0.69–1.07; and adjusted HR, 0.79; 95% CI, 0.60–1.05, respectively).

Conclusion(s): No increased incidence of breast cancer was found among women who had gone through ovarian stimulations, including ART. These results are consistent with other studies and reassuring given the widespread and increasing use of ART. (Fertil Steril® 2017;108:137–44. ©2017 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of the American Society for Reproductive Medicine.

Breast Cancer and Ovulation Induction Treatments

Robabeh Taheripanah,¹ Firoozeh Balash,¹ Robab Anbiaee,²
Mohammedreza Mahmoodi,³ Azadeh Akbari Sene⁴

Abstract

In this case control study of 928 women with breast cancer and 928 controls, we found no statistically significant relationship between infertility and ovulation induction drugs with the risk of breast cancer development, **except for significant increases in the risk of breast cancer among patients who had used human menopausal gonadotropin for >6 months.**

Background: This study was performed to determine whether the use of ovulation induction drugs in treatment of infertility have a significant effect on the risk of breast cancer. **Patients and Methods:** This case control study (928 cases, 928 controls), was performed in the gynecology and oncology clinics of Shahid Beheshti University of Medical Sciences between 2011 and 2013. Data were collected via in-person interviews using a questionnaire, which included demographic and gynecologic information. Statistical analysis was performed using SPSS statistics software version 20 (IBM Corp). **Results:** The use of ovulation induction drugs was not significantly associated with an increased risk of breast cancer (odds ratio [OR], 1.13; 95% confidence interval [CI], 0.7-1.855) among women with infertility (OR, 1.28; 95% CI, 0.8-1.95). **Conclusion:** We observed no statistically significant relationship between infertility and ovulation induction drugs with the risk of breast cancer, except for significant increases in the risk of breast cancer among patients who had used fertility drugs for >6 months.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Association of infertility and fertility treatment with mammographic density in a large screening-based cohort of women: a cross-sectional study

Frida E. Lundberg^{1*} , Anna L. V. Johansson¹, Kenny Rodriguez-Wallberg², Judith S. Brand¹, Kamila Czene¹, Per Hall¹ and Anastasia N. Iliadou¹

DIAGNOSI

- **VISITA e VALUTAZIONE DEL RISCHIO** : ruolo controverso nella diagnosi precoce, stime recenti evidenziano una sensibilità del 94% ed una specificità dell' 54% nell'utilizzo del solo esame clinico come screening mammario. Utile nel ridurre i falsi positivi della mammografia. Importanza discriminante l'esperienza del clinico. Uno studio pubblicato sull'American Journal of Surgery ha evidenziato che l'esame clinico ha permesso di rilevare tumori di intervallo tra una mammografia e la successiva
- **MAMMOGRAFIA**: in pazienti asintomatiche ha evidenziato una sensibilità dal 77% al 95% ed una specificità dal 94% al 97%.E' ben documentato che la mammografia non evidenzia circa il 15% dei tumori. Età giovanile, densità mammaria aumentata, tecnica analogica diminuiscono la sensibilità della metodica
- **TOMOSINTESI**: tecnica di imaging tridimensionale che permette di ricostruire immagini volumetriche della mammella a partire da un numero finito di proiezioni bidimensionali a bassa dose, ottenute con angolazioni diverse del tubo radiogeno
- **ECOGRAFIA**: le indicazioni all'ecografia mammaria: approfondimento di reperti clinico mammografici dubbi guida per procedure interventiste (reperimento preoperatorio, prelievo citologico e istologico) valutazione stato linfonodale ascellare valutazione di impianti protesici indagine di primo livello per la valutazione di lesioni in donne giovani (età inferiore a 40 anni circa), in allattamento e in gravidanza
STUDIO IBIS

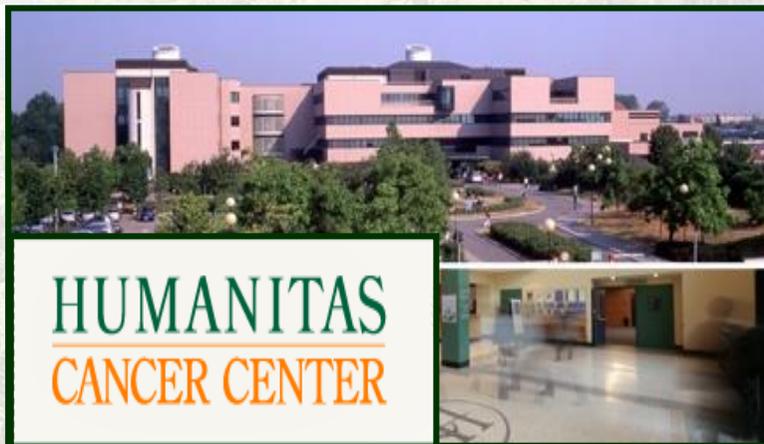
DIAGNOSI

RISONANZA MAMMARIA: elevata sensibilità (95-100%) indicazioni principali :

- **ricerca di carcinoma primitivo occulto metastatico, di sospetta origine mammaria, quando gli esami tradizionali siano negativi**
- **ricerca di multicentricità, multifocalità, bilateralità, in caso di lesioni maligne già diagnosticate con tecniche tradizionali e candidate a intervento chirurgico conservativo**
- **monitoraggio delle lesioni mammarie trattate con chemioterapia neoadiuvante prechirurgica (definizione più precisa delle dimensioni della lesione residua, differenziandola dalle componenti necrotica e fibrotica)**
- **follow-up della mammella sottoposta a chirurgia conservativa e/o a radioterapia, qualora gli esami tradizionali pongano dubbi nella diagnosi differenziale tra recidiva e cicatrice non risolvibili con il prelievo cito/istologico**
- **valutazione di donne con protesi. La RM è la tecnica più efficace per studiare lo stato delle protesi (integrità, contrattura capsula fibrosa, dislocazione, migrazione di silicone); in letteratura sono riportati valori di sensibilità e di specificità superiori al 75% nel riconoscimento di rottura protesica. La RM permette inoltre di valutare la mammella e in particolare quelle regioni "nascoste" dalla protesi in mammografia e in ecografia (parete toracica)**
- **studio di donne a rischio genetico o elevato rischio familiare per carcinoma mammario: l'associazione della RM agli esami tradizionali permette di identificare un discreto numero di tumori non altrimenti riconoscibili**

Proposta di Raccomandazioni Senologiche in donne da sottoporre a PMA

- **VALUTAZIONE DEL RISCHIO INDIVIDUALE (screening BRCA mutate)**
- **DAI 30 AI 35 ANNI : VISITA SENOLOGICA ED ECOGRAFIA MAMMARIA**
- **DAI 35 AI 40 ANNI : VISITA SENOLOGICA ECOGRAFIA E MAMMOGRAFIA (IN BASE ALLA DENSITA' MAMMARIA)**



CORE BIOPSY Refertazione

- B1 Tessuto normale / Non diagnostico
- B2 Lesione benigna
- B3 Lesione a potenziale di malignità incerto

MFC, AS, AM, FA, AD, Flogosi

Proliferazione epiteliale atipica di tipo duttale (ADH), FEA, LIN

RS, Lesioni papillari, Tumore filloide, Mucocele

Proliferazioni stromali e Lesioni a cellule fusate, Adenosi apocrina atipica

- B4 Lesione sospetta
- B5 Lesione maligna

Carcinoma duttale in situ

Carcinoma invasivo

RISCHIO DI SVILUPPARE UN CARCINOMA INFILTRANTE (B3)

DIAGNOSI PRE-OPERATORIA		B3
Iperplasia lobulare atipica	LIN1	}
Neoplasia lobulare classica	LIN2	
Atipia epiteliale piatta	DIN1a	
Iperplasia duttale atipica	DIN1b	
Papilloma tipico/atipico Lesione sclero-elastotica/radial scar Tumore filloide benigno Rare: adenosi microghiandolare, adenomioepitelioma, mucocele like lesion		

Costituiscono un fattore di rischio e non un precursore obbligatorio per lo sviluppo successivo di carcinoma infiltrante della mammella. LIN1 RR 4-5, LIN 2. RR 8-10.

La neoplasia lobulare in situ classica (LIN 2) multifocale/estesa coinvolgente più di 4 unità duttulo-terminali su core-biopsy è associata con aumentato rischio di carcinoma invasivo

L'atipia epiteliale piatta-FEA (DIN1a) sembra avere un ruolo come precursore di tumori a basso grado nucleare (ca tubulare). RR 2,32.

Per l'iperplasia duttale atipica DIN1b si rileva un RR 3-5 dopo 3 - 5aa rispetto a quello della popolazione generale, RR 6 per donne in premenopausa e RR 10 se parente di primo grado con tumore al seno.

B3 Lesione a potenziale di malignità incerto

il campionamento parziale della metodica non consente una diagnosi accurata

B3 : circa il 10%

B3: tasso di neoplasia maligna su biopsia chirurgica intorno al 25%

**la maggioranza delle lesioni B3 richiede una escissione chirurgica
tutti i casi richiedono una discussione multidisciplinare preoperatoria**

MAGGIO 2017



LINEE GUIDA SENONETWORK TAB. 1 _ LESIONI B3

Gruppo di Lavoro Linee Guida Senonetwork

Cynthia Aristei (AIRO)

Isabella Castellano (SIAPEC-IAP)

Luigi Cataliotti (Senonetwork)

Alfio Di Grazia (AIRO)

Lucio Fortunato (Senonetwork)

Elita Giardina (SIAPEC)

Livia Giordano (GISMa)

Stefania Gori (AIOM)

Alberto Luini (F.O.N.Ca.M)

Lorenza Marotti (Senonetwork)

Sandra Orrù (SIAPEC)

Pietro Panizza (S.I.R.M.)

Giovanni Pappagallo (AIOM)

Gianni Saguatti (GISMa)

Donatella Santini (SIAPEC)

Francesco Sardanelli (S.I.R.M.)

Mario Taffurelli (GISMa)

Daniela Terribile (A.N.I.S.C.)

Corrado Tinterri (Senonetwork)

Cristiana Vidali (AIRO)

Chiara Zuiani (S.I.R.M.)

RISCHIO DI SVILUPPARE UN CARCINOMA INFILTRANTE (E



Il rischio di sviluppare una forma invasiva successivamente alla diagnosi di B3 aumenta nel tempo

- 10aa 3,8% e 3,7%;
- 15aa 8,9% e 8.6%;
- 25aa 30,5% e 26,2% omo e controlaterale rispettivamente

Biopsia Escissionale SI/NO ?

NCCN -> sempre raccomandata l'escissione chirurgica

First International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions)-> escissione chirurgica solo per lesioni selezionate in modo adeguato durante la discussione multidisciplinare. (La necessità di procedere ad escissione chirurgica si dovrebbe infatti basare su dati clinico-radiologici ed istologici, tenendo in particolare considerazione la storia familiare della paziente). Questo è particolarmente vero, soprattutto dopo prelievo VAB, nei casi in cui le microcalcificazioni risultino completamente asportate alla mammografia post-biopsia Occorre sottolineare che microcalcificazioni con caratteristiche radiologiche sospette o francamente maligne e diagnosi istologica di B3 su core biopsy hanno il più alto VPP (50%) . Anche nel caso di rimozione completa delle microcalcificazioni alla CB vi è un rischio del 5% di sottovalutazione di malignità (20). Un discorso a parte merita il carcinoma lobulare in situ pleomorfo (LIN3), dove le microcalcificazioni o meglio la comedo-necrosi è più rappresentata e l'indicazione all'intervento è mandatoria

LESIONI B3 DA ASPORTARE SEMPRE

lesioni B3 date da proliferazione intraduttale atipica (DIN1B)

tumori filloidi benigni

papilloma atipico

lesioni rare: adenosi microghiandolare, mucocele like lesions e adenomioepitelioma.

Lesione papillare

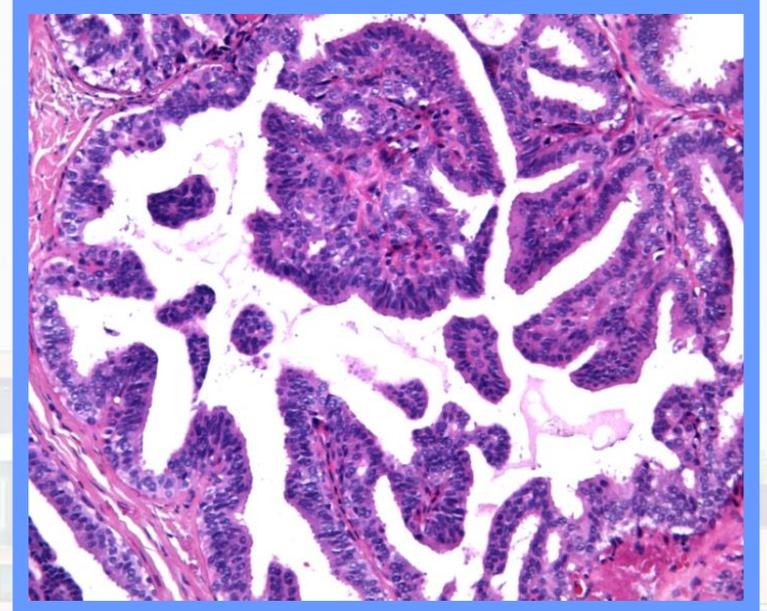
.Papilloma intraduttale

.Papilloma atipico

.DCIS papillare

Carcinoma papillare intracistico

.Carcinoma papillare invasivo





ORIGINAL ARTICLE

Breast Papilloma without Atypia and Risk of Breast Carcinoma

Hee Jung Moon, MD, PhD,* Inkyung Jung, PhD,[†] Min Jung Kim, MD, PhD,* and Eun-Kyung Kim, MD, PhD*

*Department of Radiology, Research Institute of Radiological Science, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea; [†]Department of Biostatistics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

■ **Abstract:** The incidence of asymptomatic papilloma has increased with the rising popularity of core needle biopsy for breast lesions. In this study, the risk of benign papilloma without atypia for subsequent breast carcinoma during follow-up was evaluated. From January 2000 to December 2010, among 39,461 women with breast ultrasonography, 37,847 women with benign papilloma on biopsy or excision, with benign diseases on biopsy, and with only ultrasonography performed were recruited. Women with concurrent or prior high-risk lesions (atypia, phyllodes tumor, or lobular neoplasm) or malignancies, or with a follow-up period of less than 12 months were excluded. The eligible 12,302 women were classified into three groups; papilloma ($n = 265$, patients with benign papilloma without atypia at excision), benign ($n = 3,066$, patients with benign results other than high risk results on core needle biopsy), and ultrasonography ($n = 8,971$, patients who underwent ultrasonography only without biopsy or surgery). The relative risks (RRs) of the papilloma and benign groups were calculated with intervals of 2 years using the Poisson regression analysis with age, family history, follow-up period, and breast parenchymal density being adjusted, and the ultrasonography group was used as a reference. The RR of the papilloma group was 4.8 (95% confidence interval [CI], 2.5–9.0), significantly higher than 1.5 (95% CI, 1.0–2.1) of the benign group. In the first 2 years, the RR of the papilloma group was 5.2 (95% CI, 2.2–12.6) but it dropped to 2.2 (95% CI, 0.5–9.2) during the next 2 years. Afterward, the RR increased over time although statistical significance was not achieved. Benign papilloma without atypia increased breast cancer risk fivefold when the ultrasonography group was used as a reference, higher than other benign lesions. ■

DONNE AD ALTO RISCHIO

BRCA1-2 e oltre.....

Predisposizione geneticamente determinata allo sviluppo di tumore mammario ed ovarico, con ereditarietà di tipo autosomico dominante e verosimile eterogeneità genetica.

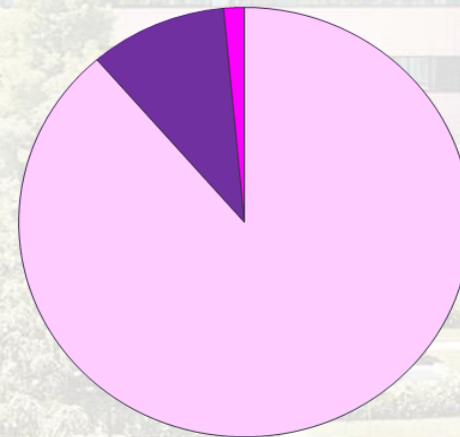
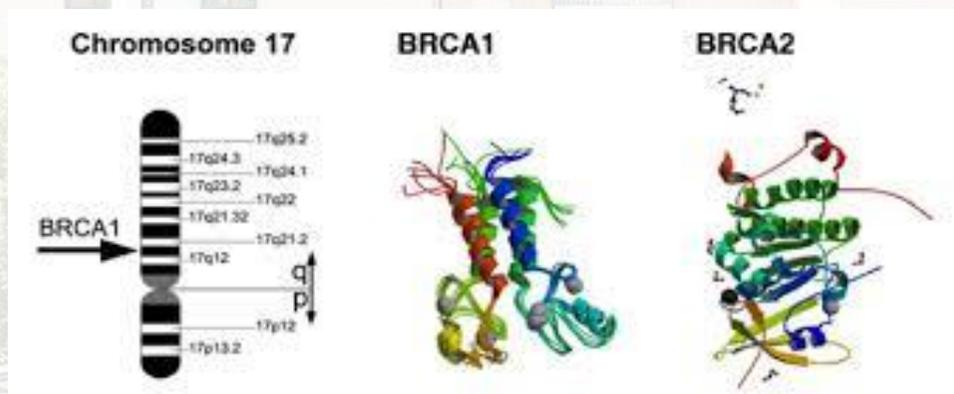
BRCA1 (breast carcinoma 1) BRCA2 (breast carcinoma 2),

<10% dei casi di tumore al seno è riferibile a causa genetica
1/400 individui è un portatore di una mutazione predisponente

Rischio tumore al seno : 56-84%

Rischio di tumore ovarico: 36-53% (BRCA1)

10-27% (BRCA2)



□ DONNE SANE

■ donne con tumore al seno sporadico

■ donne con tumore al seno ereditario

CARCINOMA MAMMARIO BRCA1-2 ASSOCIATO

Multifocale, multicentrico, bilaterale

Esordio in età giovanile

Biologia aggressiva

Tendenza a metastatizzazione precoce

Sopravvivenza meno correlata a T ed N

Maggior chemosensibilità



- PROGRAMMA DI SORVEGLIANZA MIRATO
RMN, ECOGRAFIA ,MAMMOGRAFIA
- RIDUZIONE DEL RISCHIO
Mastectomia profilattica



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com



Point de vue d'expert

Faut-il proposer systématiquement une préservation de la fertilité aux femmes porteuses de mutation *BRCA1/2* indemnes ?



Should a systematic fertility preservation be proposed to healthy women carrying a BRCA1/2 mutation?

C. Sénéchal^a, C. Rousset-Jablonski^{b,*},^c

^aGynécologue médicale, unité d'oncogénétique, institut Bergonié, 229, cours de l'Argonne, 33000 Bordeaux, France

^bGynécologue médicale, département de chirurgie, centre Léon-Bérard, 28, rue Laënnec, 69008 Lyon, France

^cService de gynécologie obstétrique, centre hospitalier Lyon Sud, hospices civils de Lyon, 165, chemin du Grand-Revoynet, 69495 Pierre-Bénite, France



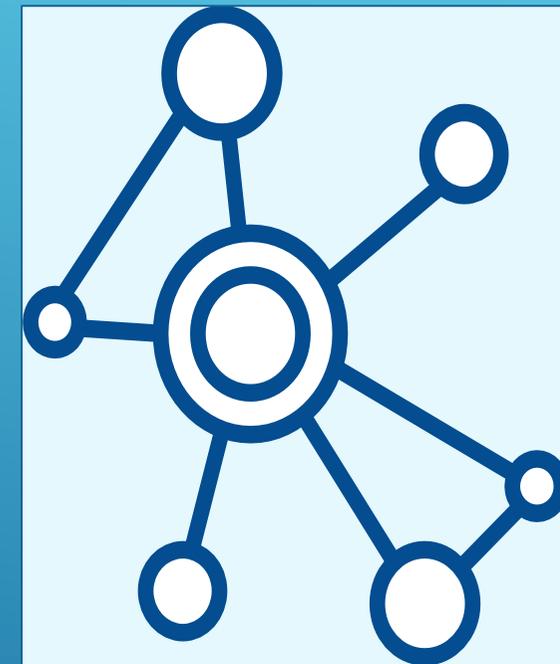
*Ministero della
Salute*

ONCOLOGIA, UNITÀ MULTIDISCIPLINARI E DEDICATE LA PROSPETTIVA DEL MINISTERO DELLA SALUTE

Reti Oncologiche Regionali

- **Multidisciplinarietà:** il modello assistenziale della Rete delle Strutture di Senologia

- **Percorso di diagnosi e cura dallo screening alla malattia avanzata.**
- **Valenza multidisciplinare.**
- **Requisiti quantitativi e qualitativi.**
- **Adeguate bacino di popolazione.**



Networks

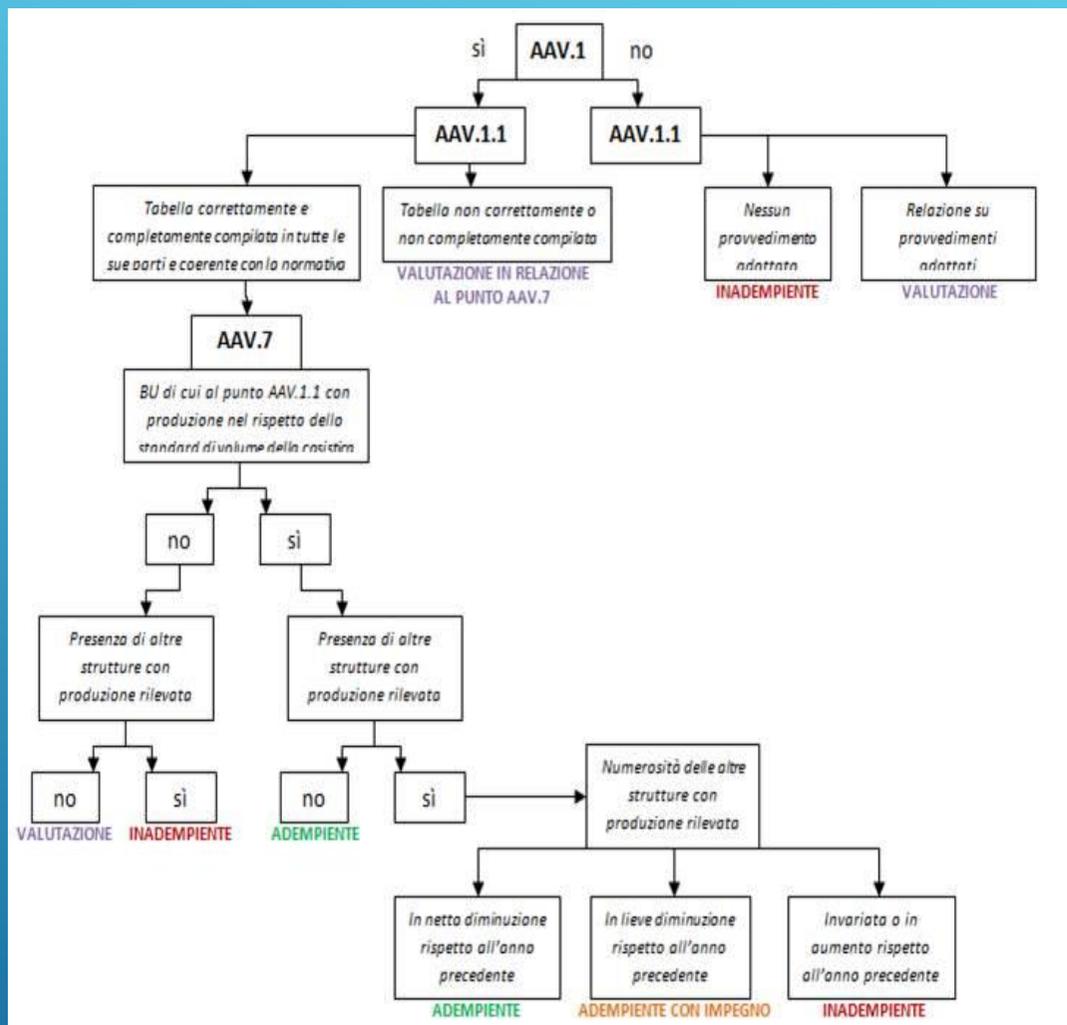


ONCOLOGIA, UNITÀ MULTIDISCIPLINARI E DEDICATE LA PROSPETTIVA DEL MINISTERO DELLA SALUTE

Ministero della
Salute

AAV) Rete dei Centri di
senologia

Si procederà all'esame delle informazioni fornite dalle Regioni per quanto riguarda i punti AAV.1 a AAV.7. L'adempienza sarà considerata esclusivamente in base alla valutazione dei punti AAV.1, AAV.1.1 e AAV.7.



Questionario LEA 2018
Indicatori Breast Unit - Ai fini della verifica del rispetto dello standard di volume dei casi nei centri identificati come richiesto dal dm 70/2015, si valuterà il numero di strutture che effettuano meno di 135 primi interventi su tumori della mammella incidenti, in relazione al valore rilevato nell'anno precedente. Si procederà all'esame dei dati in possesso del Ministero della Salute (punti da AAV.1 A AAV.7) in base ai dati del flusso informativo delle schede di dimissione ospedaliera, secondo le modalità di calcolo esplicitate nelle note.

L'adempienza sarà considerata in base alla valutazione dei punti AAV.1, AAV.1.1, AAV.7.

Why a Breast Unit?

... what women want!

